Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu:

Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.15.2019

Data ukończenia: 29 listopada 2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Sandoz Polska sp. z o.o.).*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem Sandoz Polska sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).*

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

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: Sandoz Polska sp. z o.o.*

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy)*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).*

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

***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności** (nie dotyczy)*

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

***Zakres wyłączenia jawności**: dane osobowe.*

***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).*

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ACR	American College of Rheumatology
ADA	adalimumab
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*)
AKL	analiza kliniczna
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bLMPCh	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
BSA	powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe *(*ang. *Body Surface Area)*
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CET	certolizumab pegol
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności *(ang. confidence interval)*
CMA	analiza minimalizacji kosztów
CRP	białko C-reaktywne *(ang. C-Reactive Protein)*
CUR	współczynnik kosztów użyteczności *(*ang. *cost utility ratio)*
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. *defined daily dose*)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DLQI	Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (Dermatology Life Quality Index)
DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*)
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ETA	Etanercept
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GOL	Golimumab
HAS	Haute Autorité de Santé
HAQ-DI	ang. *Health Assessment Questionnaire Disability Index*
HR	iloraz hazardów (ang. *hazard ratio*)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. *incremental cost utility ratio*)
IL	interleukina
INF	infliksymab
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IXE	iksekizumab

Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
ksLMPCh	klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg chororby
LEF	leflunomid
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
ŁP	łuszczyca plackowata
MD	ang. *mean difference*
MR	rezonans magnetyczny
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NPF	National Psoriasis Foundation
OB	Odczyn Biernackiego
OR	iloraz szans (ang. *odds ratio*)
PASI	wskaźnik rozległości i nasilenia zmian skórnych w łuszczycy
PGA	skala oceny łuszczycy (ang. *Psoriasis Global Assesment*)
PK	punkt końcowy
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PsARC	kryteria poprawy klinicznej w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang.: *Psoriatic Arthritis Response Criteria)*
USG	ultrasonografia
Q2W	podanie leku raz na 2 tygodnie
Q4W	podanie leku raz na 4 tygodnie
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*)
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)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. *randomized clinical trial*)
RD	ang. *risk difference*
RF	czynnik reumatoidalny

RR	ryzyko względne (ang. *relative risk, risk ratio*)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)
RTG	badanie rentgenowskie
RZS	reumatoidalne zapalnie stawów
SAE	ang. *serious adverse event*
SEC	sekuminumab
SMC	Scottish Medicines Consortium
SSA	sulfasalazyna
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNFα	czynnik martwicy nowotworu
TOF	tofacytynib
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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	World Health Organization
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

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 ... 10
3.1. Technologia wnioskowana ... 10
3.1.1. Informacje podstawowe ... 10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii ... 10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii ... 10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii ... 12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją ... 13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania ... 13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie ... 13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji ... 13
3.2. Problem zdrowotny ... 14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej ... 18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne ... 19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych ... 25
3.5. Refundowane technologie medyczne ... 26
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę ... 28
4. Ocena analizy klinicznej ... 30
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia ... 30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania ... 32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 32
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy ... 38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności ... 39
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 45
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł ... 49
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ... 49

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne ... 49
4.3. Komentarz Agencji ... 50
5. Ocena analizy ekonomicznej ... 52
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 52
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy ... 52
5.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 55
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 58
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 58
5.2.2. Wyniki analizy progowej ... 59
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości ... 60
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 65
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy ... 65
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu ... 66
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej ... 67
5.3.4. Obliczenia własne Agencji ... 67
5.4. Komentarz Agencji ... 68
6. Ocena analizy wpływu na budżet ... 69
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 69
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy ... 69
6.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 70
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 71
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ... 71
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy ... 72
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości ... 73
6.3.3. Obliczenia własne Agencji ... 73
6.4. Komentarz Agencji ... 74
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę ... 75
8. Uwagi do zapisów programu lekowego ... 76
9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych ... 77
10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach ... 80
11. Kluczowe informacje i wnioski ... 82
12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych ... 86
13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA ... 88
14. Źródła ... 89
15. Załączniki ... 91

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	23.09.2019 PLR.4600.1611.2019 PLR.4600.1620.2019

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

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

  Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca

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

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt

Proponowana cena zbytu netto:

- Hyrimoz 40 mg, 2 wstrzykiwacze –
- Hyrimoz 40 mg, 2 amp. - strzyk. z zabezpieczeniem –

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

_TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny
Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl, Austria

Wnioskodawca
Sandoz Polska sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50c
02-672 Warszawa, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 23.09.2019 r., znak PLR.4600.1611.2019, PLR.4600.1620.2019 (data wpływu do AOTMiT: 23.09.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

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

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25.10.2019 r., znak: OT.4330.15.2019.DG.5. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 14.11.2019 r. (pismem z dnia 14.11.2019 r.).

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Hyrimoz (adalimumab) stosowanego w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, [redacted], Warszawa, wrzesień 2019;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Hyrimoz (adalimumab) stosowanego w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, [redacted], Warszawa, wrzesień 2019;
- Analiza ekonomiczna dla leku Hyrimoz (adalimumab) stosowanego w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, [redacted], Warszawa, listopad 2019;
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Hyrimoz (adalimumab) stosowanego w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, [redacted], Warszawa, wrzesień 2019;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Hyrimoz (adalimumab) stosowanego w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, [redacted], Warszawa, październik 2019;

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

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	– Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg, 2 wstrzykiwacze, kod EAN: 07613421020880; – Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg, 2 amp. - strzyk. z zabezpieczeniem, kod EAN: 07613421020897
Kod ATC	L04AB04 Leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów
Substancja czynna	Adalimumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyf kujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca
Dawkowanie	Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK i łuszczycowe zapalenie stawów Zalecana dawka wynosi 40 mg adalimumabu podawane co drugi tydzień w pojedynczej dawce we wstrzyknięciu podskórnym. Z dostępnych danych wynika, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie.
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne. Leczenie produktem leczniczym Hyrimoz powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści posiadający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany. Po odpowiednim przeszkoleniu zapoznającym z techniką wstrzykiwania, pacjenci mogą sami wstrzykiwać sobie produkt leczniczy Hyrimoz, jeśli lekarz uzna to za wskazane i w razie potrzeby zleci wizytę kontrolną. W czasie leczenia produktem leczniczym Hyrimoz należy zoptymalizować stosowanie innego leczenia skojarzonego [np. kortykosteroidami i (lub) lekami immunomodulującymi]
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).

Źródło: ChPL Hyrimoz

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	30 lipca 2018 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Reumatoidalne zapalenie stawów Hyrimoz w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w: – leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca. – leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem. Produkt leczniczy Hyrimoz można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.

	Wykazano, że adalimumab stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów *Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów* Hyrimoz w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u pacjentów w wieku od 2 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs – DMARD) okazała się niewystarczająca. Produkt leczniczy Hyrimoz można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. Adalimumabu nie badano u pacjentów w wieku poniżej 2 lat. *Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych* Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgnistych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy nie było ono tolerowane. Osiowa spondyloartropatia *Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)* Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowalająca. *Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK* Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego i (lub) ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub ich nie tolerują. **Łuszczycowe zapalenie stawów** Hyrimoz jest wskazany w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. Wykazano, że adalimumab zmniejsza szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie u pacjentów z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego. Łuszczyca Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego. Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapie lub nie kwalif kują się do takiego leczenia. Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS) Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, acne inversa) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS. Choroba Leśniowskiego-Crohna Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych. Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną i lek z grupy kortykosteroidów i (lub) lek immunomodulujący, lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych. Zapalenie błony naczyniowej oka Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami, u pacjentów u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe.

	Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu przewlekłego nieinfekcyjnego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka u pacjentów w wieku od 2 lat, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie lub gdy jest ono nietolerowane lub, u których leczenie konwencjonalne jest niewłaściwe.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak*

Źródło: ChPL Hyrimoz

*Produkt leczniczy Hyrimoz oznaczony jest symbolem czarnego odwróconego trójkąta – produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu. Produkt leczniczy Hyrimoz jest lekiem biopodobnym dla leku Humira.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Hyrimoz (adalimumab) nie podlegał wcześniejszej ocenie Agencji.

Ocenie Agencji w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów podlegały natomiast inne leki biologiczne, w tym lek referencyjny dla leku Hyrimoz – Humira. Leki te (adalimumab, golimumab, etanercept, infliksimab, sekukinumab, certolizumab pegol, iksekizumab i tofacytynib) były oceniane w zakresie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)" i są obecnie finansowane ze środków publicznych w tym wskazaniu (za wyjątekiem tofacytynibu i ikeskizumabu).

Dodatkowo ocenie w Agencji podlegał lek Otezla (apremilast) 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 nieleczonych lekami biologicznymi, jako lek dostępny w aptece na receptę. Zarówno stanowisko Rady Przejrzystości jak i rekomendacja Prezesa Agencji były negatywne. Jako uzasadnienie podawano przede wszystkim brak wystarczających dowodów na skuteczność apremilastu w porównaniu do inhibitorów TNF-α

W tabeli poniżej przedstawiono rekomendacje dla leku Humira w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów. Warto jednak pamiętać, że rekomendacje te dotyczyły refundacji w ramach programu lekowego, w węższej niż obecnie oceniana, populacji.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące leku referencyjnego Humira

Nr i data wydania	Stanowisko Rady Przejrzystości/Konsultacyjnej oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
Rekomendacja nr 1/2009 z dnia 19 października 2009 r. **Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 8/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r.**	Rekomendacja: Prezes Agencji **rekomenduje** zakwalif kowanie „leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) i infliksimab (Remicade) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia", jako świadczenia gwarantowanego. Stanowisko: Rada Konsultacyjna **rekomenduje** zakwalifikowanie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) i infliksimab (Remicade) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego Uzasadnienie: Leki anty TNF alfa wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu łuszczycowego 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 ekonomiczna oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne 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 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Hyrimoz 40 mg, 2 wstrzykiwacze – Hyrimoz 40 mg, 2 amp. - strzyk. z zabezpieczeniem –
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	Ryczałt
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyf kujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL Hyrimoz jest on wskazany w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. Wnioskowane wskazanie jest zatem w pełni zbieżne ze wskazaniem zarejestrowanym.

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

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

W przypadku zmiany kategorii refundacyjnej leku Hyrimoz z programu lekowego na refundację aptieczną, oprócz populacji, w której lek ten jest aktualnie refundowany (dla uproszczenia populacja ta będzie nazywana populacją B), nastąpi rozszerzenie populacji docelowej o dwie dodatkowe populacje, tj.:

- dorośli chorzy na czynne i postępujące ŁZS, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, niekwalifikujący się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego PL, z uwagi na niespełnienie wszystkich wymaganych kryteriów kwalifikacji – populacja A;
- dorośli chorzy na czynne i postępujące ŁZS, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, którzy zostali zakwalifikowani

do aktualnie obowiązującego PL i którzy zaprzestają stosowania skutecznej terapii w ramach tego PL ze względu na spełnienie kryteriów wyłączenia[1]– populacja C.

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

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Hyrimoz, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie wydawany pacjentom za odpłatnością ryczałtową. Zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, lek stosowany powyżej 30 dni, oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę kwalifikuje się do odpłatności ryczałtowej. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności.

Warto natomiast zwrócić uwagę, że zmiana kategorii refundacyjnej dla leku Hyrimoz pociągnie za sobą zmiany w kształcie obecnie funkcjonującego programu lekowego B.35. „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)". Zgodnie z art. 2. pkt 18 ustawy refundacyjnej:

program lekowy - program zdrowotny w rozumieniu art. 5 pkt 30 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna w danym wskazaniu oraz dla danej populacji nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych, lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu art. 5 pkt 35 tej ustawy.

Z powyżeszgo wynika, że inne niż Hyrimoz leki zawierające adalimumab finansowane aktualnie ze środków publicznych (Humira, Amgevita, Imraldi) nie będą mogły być dalej finansowane w ramach programu lekowego w przypadku zmiany kategorii refundacyjnej dla leku Hyrimoz.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje utworzenie nowej grupy limitowej dla adalimumabu finansowanego w ramach listy leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Jest to zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, ponieważ w katalogu dotyczącym refundacji aptecznej nie znajduje się aktualnie żaden lek o tej samej nazwie międzynarodowej, tym samym mechanizmie działania i podobnych działaniach terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń co wnioskowany produkt leczniczy.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Proponowana cena zbytu netto (CZN) dla leku Hyrimoz wynosi [redacted] średni koszt rozliczenia substancji czynnej adalimumab wynikający z komunikatu NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2019 r. opublikowany w dniu 8.11.2019 r. (10,46 PLN).

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS, ang. *psoriatic arthritis*, ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) to przewlekła immunologiczna choroba zapalna stawów u chorych na łuszczycę, zaliczana do spondyloartropatii. ŁZS związane jest przede wszystkim z zapaleniem stawów obwodowych, stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych oraz/lub przyczepów ścięgnistych, choć wyróżniane są także i inne, często nakładające się z wymienionymi, postacie choroby.

[1] Tj. chorzy u których w wyniku leczenia substancją czynną finansowaną w ramach PL uzyskano niską aktywność choroby i utrzymuje się ona przez okres 12-15 miesięcy przy pierwszym podawaniu leku biologicznego lub czas leczenia daną substancją czynną w PL przy pierwszym podawaniu leku biologicznego wynosi 18 miesięcy.

Postaci ŁZS:

- zapalenie kilku stawów (lub jednego), zwykle niesymetryczne (dotyczy ok. 70% przypadków);
- zapalenie wielostawowe z symetrycznymi zmianami w stawach, podobne do RZS, jednak nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego IgM w surowicy (ok. 15% pacjentów);
- zapalenie stawów, głównie stawów międzypaliczkowych i dalszych z częstym zajęciem paznokci (ok. 5% pacjentów);
- zapalenie stawów o bardzo ciężkim przebiegu, gdzie dochodzi do osteolizy kości palców (palce teleskopowe) oraz uogólnionego zesztywnienia stawów (dotyczy ok. 5% pacjentów);
- zapalenie stawów kręgosłupa skojarzone z poprzednimi postaciami lub bez objawów ze strony innych stawów, podobne do zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, które może być ograniczone do odcinka szyjnego kręgosłupa lub stawów krzyżowo-biodrowych (pozostałe 5% pacjentów).

Epidemiologia

Szacuje się, że częstość występowania łuszczycy w populacji wynosi około 2%. Najczęściej występującą postacią łuszczycy jest łuszczyca plackowata, która stanowi 90% wszystkich przypadków tej choroby. U 5-26% chorych na łuszczycę plackowatą rozwija się łuszczycowe zapalenie stawów. Łuszczycowe zapalenie stawów dotyka równie często kobiet i mężczyzn, jednak postać z zajęciem stawów kręgosłupa występuje 3 razy częściej u mężczyzn. ŁZS objawia się zwykle między 20. a 50. r.ż. Wyróżnia się również postać młodzieńczą, która występuje między 9. a 12. r.ż.

Zapadalność na ŁZS waha się od 0,1 na 100 tys. mieszkańców w Japonii do 23,1 na 100 tys. mieszkańców w Finlandii. Dane dotyczące zapadalności pochodzące z krajów takich jak Szwecja, Czechy, Grecja, Argentyna, Stany Zjednoczone oraz Finlandia wskazują, że częstość zachorowań jest w tych krajach porównywalna i zawiera się w przedziale od 3 do 8 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Jedno z badań, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych na dorosłych pacjentach spełniających kryteria CASPAR, określiło trendy w zapadalności na ŁZS w latach 1970-1999 – zapadalność standaryzowana ze względu na wiek i płeć wzrosła znacząco z 3,6 na 100 tys. mieszkańców w latach 1970-1979 do 9,8 w latach 1990-1999.

Chorobowość waha się między 0,001% w Japonii do 0,42% we Włoszech. W badaniach przeprowadzonych w Argentynie chorobowość była na poziomie 0,07%, w Ameryce Północnej wynosiła 0,16% (w obu badaniach pacjenci kwalifikowani byli na podstawie kryteriów CASPAR). Większość badań pochodzi z Ameryki Północnej i Europy, brakuje danych na temat chorobowości w Afryce oraz w wielu częściach Azji i Ameryki Południowej.

Nie ma dokładnych danych mówiących o zapadalności lub chorobowości ŁZS w Polsce. Opierając się na powyżej przedstawionych danych można przyjąć, że choroba ta dotyka ok. 30-90 tys. dorosłych pacjentów w Polsce (wartość zbliżona do rozpowszechnienia zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa). Z drugiej strony, zakładając, że na łuszczycę choruje około 2% populacji, a od 5% do 30% chorych na łuszczycę dotkniętych jest dodatkowo ŁZS, liczbę chorych z ŁZS można szacować w granicach od około 40 tys. do 230 tys.

Etiologia i patogeneza

Nie jest znana przyczyna ŁZS. Prawdopodobnie choroba ta rozwija się na skutek predyspozycji genetycznych, a także urazów oraz zakażeń wirusowych i bakteryjnych, co jest związane z nieprawidłową odpowiedzią limfocytów T. Szacuje się, że ryzyko zachorowania u osób, których rodzice chorowali na ŁZS jest 50-krotnie większe niż w populacji ogólnej.

ŁZS charakteryzuje się wzmożoną odpowiedzią humoralną i komórkową. Ponadto objawia się podobnymi jak w RZS naciekami limfocytów na błonie maziowej. Wśród zmian występujących w ŁZS wyróżnia się: aktywację i ekspansję keratynocytów (w skórze) i synowiocytów (w stawach), nacieki z komórek jednojądrowych oraz angiogenezę. Ponadto odnotowuje się wzmożoną ekspresję cytokin prozapalnych TNF-α.

Obraz kliniczny

ŁZS charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem, który w większości przypadków jest postępujący, a u 20% pacjentów ciężki. Objawy rozwijają się stopniowo, przez co początek choroby jest trudny do wychwycenia. U większości pacjentów (75%) objawy skórne poprzedzają objawy stawowe, 10-15% chorych zaczyna odczuwać objawy jednocześnie na skórze i w stawach, zaś w pozostałych przypadkach pierwsze pojawiają się objawy stawowe. Zdarza się, że pomiędzy wystąpieniem objawów skórnych i stawowych mija nawet 20 lat. ŁZS może towarzyszyć wszystkim typom łuszczycy skóry, a częstość występowania jednocześnie zmian skórnych i stawowych zwiększa się w kolejnych rzutach choroby. Najbardziej typowymi miejscami dla zmian skórnych są okolice narażone na ucisk, zaś same zmiany mogą mieć postać łuszczycy pospolitej, krostkowej, wysiękowej, kroplistej lub erytrodemii łuszczycowej, choć aż u 56% pacjentów jedynym objawem dermatologicznym są zmiany w wyglądzie paznokci.

Na podstawie obecności takich czynników jak: zapalenie stawów obwodowych, obecność zmian skórnych, zajęcie szkieletu osiowego, zapalenie przyczepów ścięgnistych oraz obecność palców kiełbaskowatych, wyodrębniono 3 podtypy ŁZS różniące się pod względem ciężkości choroby: postać łagodną, umiarkowaną oraz ciężką – patrz tabela poniżej.

Tabela 6. Podtypy ŁZS w zależności od ciężkości choroby

Postać ŁZS		
Łagodna	**Umiarkowana**	**Ciężka**
• zajęcie < 5 stawów obwodowych; • niewystępowanie zmian w badaniu radiologicznym; • brak upośledzenia sprawności; • minimalna wartość wskaźnika jakości życia; • dość dobra subiektywna ocena chorego; • powierzchnia chorobowo zmienionej skóry <5, PASI <5 lub brak objawów ze strony skóry; • łagodny ból kręgosłupa, bez pogorszenia sprawności; • objawy zapalenia jednego lub dwóch przyczepów ścięgnistych; • objawy *dactylitis* bez upośledzenia sprawności czy dolegliwości bólowych.	• zajęcie ≥ 5 stawów (obrzękniętych lub bolesnych); • zmiany w badaniu radiologicznym; • nieadekwatna odpowiedź na leczenie; • umiarkowane pogorszenie sprawności; • zmiany skórne mimo leczenia miejscowego, PASI >4; • objawy zapalenia przyczepów ścięgnistych w ponad dwóch miejscach lub pogorszenie sprawności; • objawy *dactylitis* z obecnymi nadżerkami lub upośledzeniem funkcji palca.	• zajęcie ≥ 5 stawów (obrzękniętych lub bolesnych); • nasilone zmiany w badaniu radiologicznym; • nieadekwatna odpowiedź na leczenie; • znaczna niesprawność; • zaawansowane zmiany skórne; powierzchnia zajętej skóry >10; PASI >10; • brak reakcji na leczenie w przypadku zajętych stawów kręgosłupa; • pogorszenie sprawności odnoszące się do przyczepów ścięgnistych lub objawy zapalenia przyczepów ścięgnistych w więcej niż dwóch miejscach; • objawy *dactylitis* mimo leczenia.

Źródło: Sokolik 2015

Rozpoznanie i diagnostyka

Kryteria CASPAR

W rozpoznaniu ŁZS stosuje się najczęściej wprowadzone w 2006 r. kryteria CASPAR, których swoistość wynosi 98,7%, a czułość 91,4% (zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii rekomendują stosowanie tych kryteriów). ŁZS można rozpoznać u chorego z zapaleniem stawów lub zapaleniem przyczepów ścięgnistych, gdy uzyskuje co najmniej 3 punkty w 5 poniższych kategoriach:

- łuszczyca stwierdzona obecnie u chorego (2 pkt.) lub w wywiadzie u chorego (1 pkt) lub kogoś z rodziny (krewny I lub II stopnia, 1 pkt);
- typowe zmiany łuszczycowe paznokci – odwarstwianie się płytki paznokcia od jego łożyska, zagłębienia w płytce paznokciowej i nadmierne rogowacenie (1 pkt);
- ujemny wynik badania na obecność czynnika reumatoidalnego (RF) w surowicy (1 pkt);
- dactylitis (zapalenie palców), definiowane jako obrzęk całego palca (tzw. palec kiełbaskowaty) obecnie lub stwierdzony w przeszłości przez reumatologa (1 pkt);
- cechy radiologiczne przystawowej proliferacji kostnej w postaci niewyraźnie odgraniczonego kostnienia blisko krawędzi stawu (ale z wyłączeniem tworzenia osteofitów) na radiogramach ręki lub stopy (1 pkt).

Kryteria wg Bennetta

W celu rozpoznania ŁZS, można wykorzystać również kryteria wg Bennetta:

- kryterium obowiązkowe – dodatni wywiad w kierunku łuszczycy (skóry lub paznokci) potwierdzonej klinicznie i skojarzonej z bólem oraz obrzękiem tkanek miękkich lub ograniczeniem ruchomości co najmniej 1 stawu, utrzymującym się 6 tygodni lub dłużej;
- kryteria dodatkowe:
  - obecność zapalenia stawów międzypaliczkowych dalszych (wykluczenie: guzki Heberdena i Boucharda);
  - obecność dactylitis;
  - niesymetryczne zapalenie stawów rąk i stóp;
  - nieobecność guzków reumatoidalnych;

- negatywne testy na obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy;
- nadżerkowe zapalenie małych stawów, stwierdzane w badaniu radiologicznym, bez cech współistniejącej osteoporozy (wykluczenie nadżerkowej postaci choroby zwyrodnieniowej rąk);
- obecność zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych, lub syndesmofitów, lub kostnienia około kręgosłupowego stwierdzona w badaniu radiologicznym.

Postać osiową stwierdza się, gdy występuje zapalny ból pleców, charakterystyczne ograniczenie ruchomości kręgosłupa oraz kryteria radiologiczne.

Badania pomocnicze

Rozpoznanie może ułatwić wykonanie szeregu badań pomocniczych, wśród których wyróżnia się:

- badania laboratoryjne (przede wszystkim OB i CRP, a w uzasadnionych przypadkach także oznaczenia HLA-CW6 oraz HLA-B27);
- badania obrazowe (RTG, MR, USG);
- badanie płynu stawowego.

Leczenie ŁZS

Celem leczenia ŁZS jest zahamowanie postępu choroby i umożliwienie normalnego funkcjonowania. Chociaż nie zawsze jest możliwe osiągnięcie pełnej remisji (czyli stanu, gdy nie ma żadnych cech obecności choroby), coraz częściej można utrzymać jej aktywność na małym poziomie.

Najważniejsze leki stosowane w ŁZS to:

1. **niesteroidowe leki przeciwzapalne (NPLZ)** – u wielu osób wystarczają do opanowania objawów zapalenia stawów, natomiast nie wpływają na zmiany skórne; w okresie zaostrzenia choroby stosuje się je codziennie w odpowiednio dużej dawce; należy pamiętać o przeciwwskazaniach do stosowania NLPZ takich jak: choroba nerek, nadciśnienie tętnicze czy choroba wrzodowa oraz możliwych działaniach niepożądanych;
2. **glikokortykosteroidy** – podaje się je głównie do wnętrza zajętego stawu, tak aby skutecznie zmniejszyć objawy zapalenia;
3. **leki modyfikujące działanie układu odpornościowego:**
    a. metotreksat – jest jednym z najczęściej stosowanych leków w przypadku aktywnego zapalenia stawów, często zmniejsza również zmiany skórne; lek ten podaje się raz w tygodniu – doustnie, podskórnie lub domięśniowo; przy jego stosowaniu stosuje się suplementację kwasu foliowego,
    b. inne leki, takie jak: sulfasalazyna, cyklosporyna, azatiopryna i leflunomid;
4. **leki biologiczne** – grupa leków, która zrewolucjonizowała leczenie wielu chorób o podłożu zapalnym; w ŁZS i łuszczycy stosuje się kilka preparatów (m.in.: etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol); leki te zmniejszają objawy zapalenia stawów i prawdopodobnie hamują również niszczenie stawów oceniane za pomocą badań obrazowych; zmniejszeniu ulegają również objawy choroby w obrębie skóry oraz oczu; ich zastosowanie jest obecnie ograniczone do ciężkiej postaci choroby, opornej na inne leki.

Rokowanie i przebieg naturalny

Choroba ma przebieg zmienny, z okresami zaostrzeń i remisji, a z czasem prowadzi do inwalidztwa. Niekorzystne rokowanie związane jest z większą liczbą zajętych stawów, zmianami parametrów OB i CRP, niepowodzeniem wcześniejszych prób leczenia, obecnością uszkodzeń stwierdzanych klinicznie lub na radiogramach oraz utratą sprawności i obniżeniem jakości życia. ŁZS o ciężkim przebiegu, szczególnie w przypadku współistnienia postaci obwodowej i osiowej choroby, już po kilku latach prowadzi do niepełnosprawności ze względu na uszkodzenie stawów podlegających obciążeniu, tj. stawów biodrowych, kolanowych i skokowych. W innych przypadkach obserwuje się stopniowo narastające ograniczenie ruchomości stawów. Jednoczesne występowanie zmian skórnych i stawowych prowadzi do znacznego upośledzenia jakości życia.

Opinie ekspertów otrzymane w ramach prac nad AWA Taltz 2019 dotyczące śmiertelności w tej grupie chorych nie są jednoznaczne. Prof. Witold Tłustochowicz oraz prof. dr hab. Marzena Olesińska są zdania, iż u pacjentów z ŁZS ryzyko zgonu w porównaniu z populacją ogólną nie jest zwiększone. Niemniej wszyscy eksperci podkreślają zwiększone ryzyko związane z chorobami układu krążenia.

Źródło: AWA Taltz 2019 (nr OT.4331.23.2019), AWA Taltz 2017 (nr OT.4351.32.2017); AWA Cosentyx 2017 (nr OT.4351.14.2017), *Szczeklik 2016, Dogra i Mahajan 2016*

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W ramach niniejszej AWA przedstawiono dane NFZ za lata 2017 – 2018 pozyskane na potrzeby AWA Taltz 2019 nr OT.4331.23.2019.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem łuszczycowe zapalenie stawów oraz liczby pacjentów leczonych 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)" zgodnie z kodami ICD-10 chorób przyjętych w programach lekowych.

Tabela 7 Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem łuszczycowe zapalenie stawów według danych NFZ

Liczba pacjentów z rozpoznaniem łuszczycowe zapalenie stawów*	2017	2018
L40.5 – łuszczycowe zapalenie stawów	9 466	10 486
M07.1 – łuszczycowe okaleczające zapalenie stawów M07.2 – łuszczycowa spondyloartropatia M07.3 – Inne łuszczycowe artropatie	8 650	9 218

*rozpoznania określano jako główne lub współistniejące

W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące liczby pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi 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)".

Tabela 8 Liczba pacjentów leczonych substancjami czynnymi dostępnymi w ramach programu lekowego B.35

Rozpoznanie	Rok	ADA	INF	ETA	GOL	SEC	IXE	CET
Łuszczycowe zapalenie stawów*	2017	823	69	248	263	0	-	16
	2018	914	91	286	313	10	-	33

Skróty: ADA – adalimumab; INF – infl ksymab; ETA – etanercept; GOL – golimumab; SEC – sekukinumab; IXE – iksekizumab; CET – cetrolizumab pegol
*zgodnie z programem lekowym dla rozpoznania ŁZS przyjęto następujące kody ICD-10: L40.5 lub M07.3, lub M07.1, lub M07.2

Ponadto w niniejszej analizie przedstawiono dane otrzymane od NFZ w ramach prac nad analizą weryfikacyjną dla leku Xeljanz (tofacytynib) OT.4331.24.2019. Dane te dotyczą liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)" w latach 2016-2018. Zgodnie z powyższymi danymi łączna liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.35 w kolejnych latach 2016-2018 wynosiła: 1189, 1390 i 1622. W przypadku rozbicia na poszczególne substancje czynne refundowane w ramach programu lekowego łączna liczba pacjentów leczonych lekami refundowanymi w programie jest wyższa ze względu na to, że część pacjentów stosowała więcej niż jeden lek w ciągu roku (tabela poniżej). Z danych NFZ wynika, że w latach 2016-2018 najczęściej stosowanym lekiem był adalimumab, a następnie golimumab i etanercept.

Tabela 9. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego B.35 w latach 2016-2018 wg danych NFZ

Lek	2016		2017		2018	
	Liczba pacjentów	%	Liczba pacjentów	%	Liczba pacjentów	%
Adalimumab	735	59%	839	58%	925	55%
Etanercept	247	20%	250	17%	294	17%
Infliksymab	50	4%	69	5%	100	6%
Certolizumab pegol	-	-	18	1%	34	2%
Golimumab	205	17%	268	19%	316	19%
Sekukinumab	-	-	-	-	10	1%
Łącznie	**1237**	**100%**	**1444**	**100%**	**1679**	**100%**

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów przeszukano następujące źródła danych:

1) internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
    a. National Institute for Health and Care Excellence, NICE [http://www.nice.org.uk/];
    b. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN [http://www.sign.ac.uk];
    c. National Guideline Clearinghouse [http://www.guideline.gov];
    d. Guidelines International Network, (http://www.g-i-n.net/);
2) internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami reumatologicznymi:
    a. Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, PTR [http://www.reumatologia.ptr.net.pl/];
    b. American College of Rheumatology, ACR [https://www.rheumatology.org/]
    c. European League Against Rheumatism, EULAR [http://eular.org];
    d. Google.com.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.10.2019 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono szczegółowo w tabeli poniżej.

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych: jedne polskie, europejskie EULAR 2015, międzynarodowe GRAPPA 2015, amerykańskie ACR/NPF 2018, hiszpańskie SSR 2018 oraz 4 rekomendacje brytyjskie NICE (wtym 3 odnoszące się do konkretnych substancji czynnych).

Wszystkie wytyczne zalecają rozpoczęcie leczenia biologicznego u pacjentów po niepowodzeniu standardowych DMARD lub NLPZ. Polskie wytyczne zalecają leczenie pacjentów z ŁZS zgodnie z wytycznymi europejskimi.

Wszystkie rekomendacje zalecają inhibitory TNFα jako leki biologiczne pierwszego wyboru u pacjentów z ŁZS, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca. Niektóre wytyczne warunkują możliwość zastosowania iTNF od zastosowania wcześniej co najmniej dwóch standardowych DMARD (np. NICE 2017).

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

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
Tłustochowicz 2016 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji Źródło finansowania: brak informacji	Leczenie powinno być ukierunkowane na uzyskanie remisji lub jeżeli nie może zostać ona osiągnięta, alternatywnym celem jest osiągnięcie minimalnej/niskiej aktywności choroby. Leczenie ŁZS powinno być kompleksowe i oparte na wytycznych EULAR. *Brak danych o sile i poziomie dowodów*
Wytyczne zagraniczne	
ACR/NPF 2018 (Stany Zjednoczone) Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów	Wytyczne wskazują, iż w leczeniu ŁZS stosuje się leczenie farmakologiczne, leczenie niefarmakologiczne oraz leczenie objawowe. Do terapii farmakologicznych zalicza się: • Doustne małe cząsteczki (OSM, ang. *oral small molecules*) – metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna, leflunomid, apremilast, • **Inhibitory TNF (TNFi)** – etanercept, infl ksimab, **adalimumab**, golimumab, certolizumab pegol, • Inhibitor interleukiny-12 i 23 (IL12/23i) – ustekinumab, • Inhibitory interleukiny-17 (IL-17i) – sekukinumab, ksekizumab, brodalumab,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Źródło finansowania: American College of Rheumatology and the National Psoriasis Foundation	• CTLA4 immunoglobulina (CTLA4-Ig) – abatacept, • Inhibitor JAK – tofacytynib. Na terapie objawowe składają się: niesteroidowe leki przeciwzapalne, układowe glikokortykosteroidy i miejscowe glikokortykosteroidy w zastrzykach. W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo leczenia OSM zaleca się: • Zmianę terapii na lek z grupy **TNFi** zamiast wyboru innego OSM (warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy **TNFi**, co jest bardziej preferowane niż zmiana na IL-17i (warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy **TNFi**, co jest bardziej preferowane niż zmiana na IL12/23i (warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy **TNFi**, co jest bardziej preferowane niż zmiana na abatacept (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy **TNFi**, co jest bardziej preferowane niż zmiana na tofacytynib (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL-17i zamiast wyboru innego OSM (warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL-17i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na IL12/23i (warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL-17i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na abatacept (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL-17i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na tofacytynib (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL12/23i zamiast wyboru innego OSM (warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL12/23i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na abatacept (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL12/23i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na tofacytynib (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Dodanie apremilastu do aktualnej terapii OSM, co jest bardziej preferowane niż zmiana na apremilast (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na inny OSM (oprócz apremilastu) niż dodanie kolejnego OSM, • Zmianę terapii na monoterapię **TNFi,** co jest bardziej preferowane niż na terapię skojarzoną metotreksatem i **TNFi** (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na monoterapię IL-17i niż na terapię skojarzoną metotreksatem i IL-17i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na monoterapię IL12/23i niż na terapię skojarzoną metotreksatem i IL12/23i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo leczenia monoterapią **TNFi** zaleca się: • Zmianę terapii na inny lek z grupy **TNFi**, co jest bardziej preferowane niż zmiana na IL-17i (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na inny lek z grupy **TNFi**, co jest bardziej preferowane niż zmiana na IL12/23i (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na inny lek z grupy **TNFi**, co jest bardziej preferowane niż zmiana na abatacept (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na inny lek z grupy **TNFi**, co jest bardziej preferowane niż zmiana na tofacytynib (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na inny lek z grupy **TNFi** (w skojarzeniu z metotreksatem lub bez) niż dodatnie metotreksatu do stosowanego **TNFi** w monoterapii (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL-17i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na IL12/23i (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL-17i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na abatacept (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL-17i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na tofacytynib (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL12/23i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na abatacept (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL12/23i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na tofacytynib (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na monoterapię innym lekiem z grupy **TNFi** niż na terapię skojarzoną metotreksatem i innym lekiem z grupy **TNFi** (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na monoterapię IL-17i niż na terapię skojarzoną metotreksatem i IL-17i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Zmianę terapii na monoterapię IL12/23i niż na terapię skojarzoną metotreksatem i IL12/23i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). *Siła rekomendacji* *Zalecenie może być na korzyść lub przeciw proponowanej interwencji i być określone jako silne lub warunkowe. Według GRADE zalecenie jest sklasyfikowane jako silne, jeśli panel ekspertów jest bardzo przekonany, że korzyści z interwencji wyraźnie przewyższają szkody (lub odwrotnie); zalecenie warunkowe uwzględnia niepewność dotyczącą stosunku korzyści do ryzyka, na przykład w sytuacji gdy jakość dowodów jest niska lub bardzo niska, lub gdy decyzja jest wrażliwa na indywidualne preferencje pacjenta, lub gdy oczekuje się, że koszty wpłyną na decyzję.*
NICE 2018a **NICE 2018b** **(Wielka Brytania)** Konflikt interesów: autorzy nie mogli mieć konfliktu interesów, aby uczestniczących w tworzeniu wytycznych Źródło finansowania: brak informacji	Iksekizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem oraz tofacytynib w skojarzeniu z metotreksatem są rekomendowane jako opcja leczenia aktywnego ŁZS u dorosłych w przypadku gdy: • u pacjenta z obwodową postacią ŁZS występują co najmniej trzy tkliwe stawy i co najmniej trzy obrzęknięte stawy i • nie uzyskano odpowiedzi na leczenie co najmniej dwoma standardowymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) podawanymi pojedynczo lub w skojarzeniu lub • u pacjenta stosowano **inhibitor TNF-alfa** ale nie uzyskano odpowiedzi po 12 tygodniach lub pacjent przestał odpowiadać po 12 tygodniach lub • stosowanie **inhibitorów TNF-alfa** jest przeciwwskazane. Iksekuzumab oraz tofacytynib są zalecane tylko wtedy, gdy firma zapewni dostęp do leku zgodnie z poczynionymi ustaleniami cenowymi. Zgodnie z wytycznymi ocena odpowiedzi na leczenie ksekizumabem powinna być przeprowadzona po 16 tygodniach. Leczenie należy kontynuować jedynie w przypadku wyraźnej odpowiedzi na leczenie. Definicja adekwatnej odpowiedzi jest tożsama z przedstawioną w wytycznych NICE z 2017 r. *Siła rekomendacji i poziom dowodów: zalecenia sformułowano na podstawie dowodów o najwyższe jakości (przeglądów systematycznych), jeśli było to możliwe; w przypadku braku przeglądów systematycznych kierowano się dowodami o niższej jakości. Odnalezione dowody poddano szczegółowej ocenie jakościowej. Połączone dane z różnych badań poddano ocenie w systemu GRADE. Rekomendacja dla każdego pytania klinicznego była przygotowywana na podstawie analizy odnalezionych dowodów. Związek między jakością dowodów a siłą rekomendacji był wyraźny.*
SSR 2018 **(Hiszpania)** Konflikt interesów: niektórzy z autorów zadeklarowali konflikt interesów Źródło finansowania: Spanish Rheumatology Foundation	Wczesne zastosowanie ksLMPCh wskazane jest u chorych na ŁZS, w szczególności w przypadku niekorzystnych czynn ków prognostycznych, w celu poprawy objawów, funkcjonowania oraz jakości życia (Siła dowodu 4; Poziom rekomendacji D). ksLMPCh (metotreksat, leflunomid oraz sulfasalazyna) są zalecane jako I linia leczenia u chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych (Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C). Metotreksat stanowi lek pierwszego wyboru (Siła dowodu 4; Poziom rekomendacji D). Terapia **bLMPCh** zalecana jest w leczeniu ŁZS z zapaleniem stawów obwodowych w przypadku oporności na co najmniej 1 ksLMPCh (Siła dowodu 1b; Poziom rekomendacji A). Terapia **bLMPCh** zalecana jest w monoterapii jak również w skojarzeniu z ksLMPCh, u chorych z obwodowym zapaleniem stawów. Terapia skojarzona z metotreksatem może wpływać na wydłużenie działania terapii monoklonalnych, w szczególności inh bitorów TNF (Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C). U chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych i niepowodzeniem inh bitora TNF, zaleca się zmianę na inny lek z tej grupy lub na lek z grupy inhibitorów IL-12/23 lub IL17, lub też na apremilast (Siła dowodu 1b/2b; Poziom rekomendacji B). U chorych na ŁZS z zapaleniem przyczepów ścięgnistych (*enthesitis*) opornych na NLPZ lub terapię miejscową, zaleca się stosowanie leków biologicznych lub apremilastu (Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C). U chorych na ŁZS z zapaleniem palców (dactylitis) opornych na NLPZ lub terapię miejscową za pomocą iniekcji kortykosteroidów, zaleca się stosowanie leków biologicznych lub apremilastu (Siła dowodu 2b; Poziom rekomendacji C). Inhibitory TNF (lub inhibitor IL-17) wskazane są u chorych z dominującą postacią osiową choroby, oporną na NLPZ (Siła dowodu 4; Poziom rekomendacji D). *Siła rekomendacji i poziom dowodów:* oparto na zmodyfikowanym systemie Oxford 2009
NICE 2017b **(Wielka Brytania)** Konflikt interesów: autorzy nie mogli mieć konfliktu interesów, aby uczestniczących w tworzeniu wytycznych Źródło finansowania: brak informacji	Certolizumab pegol w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest rekomendowany jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z aktywną postacią ŁZS, w przypadku gdy: • u pacjenta z obwodową postacią ŁZS występują co najmniej trzy tkliwe stawy i co najmniej trzy obrzęknięte stawy i • nie uzyskano odpowiedzi na leczenie co najmniej dwoma standardowymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) podawanymi pojedynczo lub w skojarzeniu lub • pacjent przestał odpowiadać na **inhibitor TNF-alfa** po pierwszych 12 tygodniach. Certolizumab pegol jest rekomendowany jedynie w przypadku, gdy firma zapewni dostęp do leku zgodnie z poczynionymi ustaleniami cenowymi. Sekukinumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest rekomendowany jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z aktywną postacią ŁZS, w przypadku gdy: • u pacjenta z obwodową postacią ŁZS występują co najmniej trzy tkliwe stawy i co najmniej trzy obrzęknięte stawy i

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• nie uzyskano odpowiedzi na leczenie co najmniej dwoma standardowymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) podawanymi pojedynczo lub w skojarzeniu lub • u pacjenta stosowano **inhibitor TNF-alfa** ale nie uzyskano odpowiedzi po 12 tygodniach lub pacjent przestał odpowiadać po 12 tygodniach lub • stosowanie **inhibitorów TNF-alfa** jest przeciwwskazane. Certolizumab pegol jest rekomendowany jedynie w przypadku, gdy firma zapewni dostęp do leku zgodnie z poczynionymi ustaleniami cenowymi . Zgodnie z wytycznymi ocena odpowiedzi na leczenie certolizumabem pegol i sekukinumabem powinna być przeprowadzona po 12 tygodniach i po 16 tygodniach, odpowiednio. Leczenie należy kontynuować jedynie w przypadku wyraźnej odpowiedzi na leczenie. Definicja adekwatnej odpowiedzi jest tożsama z przedstawioną w wytycznych NICE z 2017 r. *Siła rekomendacji i poziom dowodów: zalecenia sformułowano na podstawie dowodów o najwyższe jakości (przeglądów systematycznych), jeśli było to możliwe; w przypadku braku przeglądów systematycznych kierowano się dowodami o niższej jakości. Odnalezione dowody poddano szczegółowej ocenie jakościowej. Połączone dane z różnych badań poddano ocenie w systemu GRADE. Rekomendacja dla każdego pytania klinicznego była przygotowywana na podstawie analizy odnalezionych dowodów. Związek między jakością dowodów a siłą rekomendacji był wyraźny*.
NICE 2017 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: autorzy nie mogli mieć konfliktu interesów, aby uczestniczących w tworzeniu wytycznych Źródło finansowania: brak informacji	o Jeśli standardowy DMARD stosowany w maksymalnej tolerowanej dawce przez co najmniej 3 miesiące nie zapewnił odpowiedniego złagodzenia objawów, należy rozważyć zmianę lub dodanie innego standardowego DMARD. o Etanercept, infliksimab, **adalimumab** i golimumab są rekomendowane w leczeniu dorosłych z agresywną i postępującą postacią ŁZS, kiedy spełnione są następujące kryteria: o u pacjenta z obwodową postacią ŁZS występują co najmniej trzy tkliwe stawy i co najmniej trzy obrzęknięte stawy i o nie uzyskano odpowiedzi na leczenie co najmniej dwoma standardowymi lekami modyf kującymi przebieg choroby (DMARD) podawanymi pojedynczo lub w skojarzeniu. Leczenie powinno się rozpocząć od leku najtańszego (uwzględniając cenę podania leku, odpowiednią dawkę oraz cenę leku). Stosowanie powyższych leków powinno być przerwane u osób, które nie uzyskały adekwatnej odpowiedzi ocenionej za pomocą kryteriów PsARC (ang. *Psoriatic Arthritis Response Criteria*) po 12 tygodniach. Adekwatna odpowiedź jest definiowana jako poprawa co najmniej 2 z 4 kryteriów PsARC (z których jednym musi być wynik dotyczący tkliwości stawów lub obrzęku stawów) przy braku pogorszenia pozostałych kryteriów. W przypadku pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) po 12 tygodniach, ale u których wynik PsARC nie uzasadnia kontynuacji leczenia, decyzja o dalszej terapii powinna zależeć od dermatologa. Ustekinumab, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem, jest zalecany jako opcja leczenia aktywnego ŁZS u dorosłych w przypadku gdy: • stosowanie **inhibitorów TNF-alfa** jest przeciwwskazane, • u pacjenta zastosowano wcześniej co najmniej jeden **inhibitor TNF-alfa**. Ustekinumab jest zalecany tylko jeśli firma zapewni taką samą cenę dla obu dawek leku (45 mg i 90 mg). Leczenie ustekinumabem powinno być przerwane, jeśli pacjent nie uzyskał adekwanej odpowiedzi ocenionej za pomocą kryteriów PsARC po 24 tygodniach terapii. Definicja adekwatnej odpowiedzi jest tożsama z przedstawioną powyżej. *Siła rekomendacji i poziom dowodów: zalecenia sformułowano na podstawie dowodów o najwyższe jakości (przeglądów systematycznych), jeśli było to możliwe; w przypadku braku przeglądów systematycznych kierowano się dowodami o niższej jakości. Odnalezione dowody poddano szczegółowej ocenie jakościowej. Połączone dane z różnych badań poddano ocenie w systemu GRADE. Rekomendacja dla każdego pytania klinicznego była przygotowywana na podstawie analizy odnalezionych dowodów. Związek między jakością dowodów a siłą rekomendacji był wyraźny*.
EULAR 2015 (Europa) Konflikt interesów: Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: EULAR (grant CLI079)	Leczenie ŁZS ma na celu osiągnięcie remisji lub zmniejszenie aktywności choroby poprzez regularne monitorowanie oraz dostosowywanie terapii (jakość dowodów 1b; stopień rekomendacji A). U chorych na ŁZS można stosować NLPZ by łagodzić objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony układu mięśniowo-szkieletowego (jakość dowodów 1b; stopień rekomendacji A). U pacjentów z obwodowym zapaleniem stawów, szczególnie z wieloma obrzękniętymi stawami, strukturalnymi uszkodzeniami przy obecności stanu zapalnego, wysokim OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi[a], konwencjonalne syntetyczne DMARD powinny być rozważone[b] we wczesnym stadium choroby[a], u osób z istotnym zajęciem skóry w skojarzeniu z metotreksatem (jakość dowodów[a]:3, [b]:1b; stopień rekomendacji B). Miejscowe iniekcje gl kokortykosteroidów powinny być rozważone jako terapia wspomagająca w ŁZS[a]; układowe glikokortykosteroidy mogą być stosowane z ostrożnością w najniższych, skutecznych dawkach (jakość dowodów [a]:3b, [b]:4; stopień rekomendacji C). U chorych z obwodowym zapaleniem stawów i niewłaściwą odpowiedzią na ≥1 konwencjonalny syntetyczny DMARD: I. powinna zostać rozpoczęta terapia biologicznym DMARD, najczęściej **inhibitorem TNF-α** (jakość dowodów 1b; stopień rekomendacji B);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	II. u których stosowanie **inhibitorów TNF-α** nie jest odpowiednie, można rozważyć biologiczny DMARD IL-12/23 (np. ustekinumab) lub IL-17 (np. sekukinumab) (jakość dowodów 1b; stopień B); III. u których stosowanie biologicznych DMARD nie jest odpowiednie, można rozważyć stosowanie syntetycznego DMARD, takiego jak inhibitor PDE-4 (roflumilast) (jakość rekomendacji 1b; stopień rekomendacji B). U pacjentów z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgnistych (*enthesitis*) i/lub zapaleniem palców (*dactylitis*) i niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ lub miejscowe zastrzyki gl kokortykosteroidów, należy rozważyć terapię biologicznym DMARD, którym zgodnie z aktualną praktyką jest **inhibitor TNF** (jakość dowodów 1b; stopień rekomendacji B). U pacjentów z chorobą głównie osiową, która jest aktywna i niewystarczająco odpowiada na NLPZ, należy rozważyć leczenie biologicznym DMARD, którym zgodnie z obecną praktyką jest **inhibitor TNF** (jakość dowodów 1b; stopień rekomendacji B). U osób, które nie wykazały właściwej odpowiedzi na leczenie biologicznym DMARD, powinno się rozważyć zmianę na inny biologiczny DMARD, w tym zmianę pomiędzy **inhibitorami TNF-α** (jakość dowodów 1b; stopień rekomendacji B). *Siła rekomendacji i poziom dowodów: oparto na metodologii Oxford* *Poziom dowodów:* *1a – przeglądy systematyczne (homogeniczne) badań RCT* *1b – pojedyncze RCT (z wąskim przedziałem ufności)* *1c – żaden albo wszyscy pacjenci zmarli zanim lek był dostępny na receptę, jednak obecnie część pacjentów przeżywa; lub gdy część pacjentów zmarła zanim lek stał się dostępny na receptę, jednak obecnie żaden pacjent nie umarł* *2a – przeglądy systematyczne (homogeniczne) badań kohortowych* *2b – badania kohortowe (włączając w to niskiej jakości RCT; np.: <80% pacjentów objęto follow-up)* *2c – badania oceniające „outcomes", badania ekologiczne* *3a – przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych* *3b – badania kliniczno-kontrolne* *4 – serie przypadków (i niskiej jakości badania kohortowe i badania kliniczno-kontrolne* *5 – opinie ekspertów bez krytycznej oceny wartościującej lub oparte na fizjologii, badania laboratoryjne, oczywiste stwierdzenia (pierwsze zasady)* *Siła rekomendacji* *A – zgodne wyniki badań z 1 poziomu dowodów,* *B – zgodne wyniki badań z poziomu 2 i 3 lub ekstrapolacje wyników z badań z 1 poziomu,* *C – poziom 4 dowodów lub ekstrapolacje wyników badań z 2 i 3 poziomu,* *D – poziom 5 dowodów lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania z dowolnego poziomu dowodów.*
GRAPPA 2015 (Międzynarodowa) Konflikt interesów: Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów Źródło finansowania: wsparcie AbbVie, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Janssen, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, UCB, Covagen i Crescendo	Postać obwodowa: • pacjenci niestosujący wcześniej standardowych DMARD: o silna rekomendacja: standardowe DMARD (metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid), inhibitory TNF; o warunkowa rekomendacja: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), doustne glikokortykosteroidy, dostawowe glikokortykosteroidy, apremilast; o brak rekomendacji z powodu braku dowodów klinicznych: inhibitory IL-12/23, inh bitory IL-17. • pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na standardowe DMARD: o silna rekomendacja: **inhibitory TNF**, apremilast, inhibitory IL-12/23; o warunkowa rekomendacja: NLPZ, doustne glikokortykosteroidy, dostawowe glikokortykosteroidy, inhibitory IL-17. • pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie biologiczne: o silna rekomendacja: **inny inhibitor TNF** o warunkowa rekomendacja: NLPZ, doustne glikokortykosteroidy, dostawowe glikokortykosteroidy, inhibitory IL-12/23, IL-17, apremilast; U pacjentów z obwodowym ŁZS po niepowodzeniu leczenia DMARD zaleca się: inhibitory PDE-4 lub leki biologiczne (w tym **inhibitory TNF** lub IL-12/23) (rekomendacja silna) oraz inh bitor IL-17 (rekomendacja warunkowa – aktualne dane dostępne tylko w postaci abstraktu). W przypadku niepowodzenia leku biologicznego (z powodu nieskuteczności lub zdarzeń niepożądanych) zaleca się zmianę na inny lek biologiczny w obrębie tej samej grupy lub o innym mechanizmie działania (rekomendacja warunkowa). Postać osiowa: • pacjenci nieleczeni dotychczas lekami biologicznymi: o silna rekomendacja: NLPZ, fizjoterapia, proste leki przeciwbólowe, **inhibitory TNF** o warunkowa rekomendacja: inhibitory IL-17, dostawowe glikokortykosteroidy, bisfosfoniany, o silna negatywna rekomendacja: standardowe DMARD, inhibitory IL-6, przeciwciała anty-CD20. • niewystarczającą odpowiedź na leczenie biologiczne: o silna rekomendacja: fizjoterapia, proste leki przeciwbólowe;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	o warunkowa rekomendacja: NLPZ, **inhibitory TNF**, IL-12/23, IL-17. U pacjentów z objawami osiowymi, którzy nie odpowiedzieli na NLPZ, fizjoterapię i iniekcje glikokortykosteroidów 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 inh bitor TNF-α warunkowo zaleca się zmianę na inny lek biologiczny. <u>Zapalenie przyczepów ścięgien:</u> U pacjentów z ŁZS i zapaleniem przyczepów ścięgien zaleca się (silna rekomendacja): **inhibitory TNF-α**, inhibitory IL-12/23 a warunkowo: NLPZ, fizjoterapię, iniekcje kortykosteroidów (z zachowaniem szczególnej ostrożności), inh bitor PDE4 lub inhibitor IL-17. Z powodu braku skuteczności nie zaleca się w tej grupie pacjentów DMARD. <u>Zapalenie palców:</u> U chorych z ŁZS i zapaleniem palców zaleca się (silna rekomendacja): **inhibitory TNF-α** (infliksymab, **adalimumab**, golimumab, certolizumab), a warunkowo: iniekcje kortykosteroidów, DMARD, etanercept, inh bitory IL-12/23, inhibitory IL-17 lub inhibitory PDE-4. <u>Choroba skóry:</u> U pacjentów z ŁZS i chorobą skóry zaleca się (silna rekomendacja): leki miejscowe, fototerapię, DMARD, **inhibitory TNF-α**, inh bitory IL-12/23, inhibitory IL-17 lub inhibitory PDE-4. <u>Zajęcie paznokci:</u> U pacjentów z ŁZS z zajęciem paznokci zaleca się: **inhibitory TNF-α**, inhibitory IL-12/23, a warunkowo: leki miejscowe, DMARD, inhibitory IL-17, inhibitory PDE-4. *<u>Siła rekomendacji i poziomie dowodów: oparto na metodologii GRADE</u>* *<u>Jakość dowodów:</u>* *Wysoka – jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego* *Umiarkowana – jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny* *Niska – nasze zaufanie do oszacowania efekt jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu.* *Bardzo niska – mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu.* *<u>Siła rekomendacji</u>* *Zalecenie może być na korzyść lub przeciw proponowanej interwencji i być określoen jakoi silne lub warunkowe. Według GRADE zalecenie jest sklasyfikowane jako silne, jeśli panel jest bardzo przekonany, że korzyści z interwencji wyraźnie przewyższają szkody (lub odwrotnie); zalecenie warunkowe uwzględnia niepewność dotyczącą stosunku korzyści do ryzyka, na przykład w sytuacji gdy jakość dowodów jest niska lub bardzo niska, lub gdy decyzja jest wrażliwa na indywidualne preferencje pacjenta, lub gdy oczekuje się, że koszty wpłyną na decyzję.*

ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; OSM – ang. Oral small molecules, OB – odczyn Biernackiego; CRP – stężenie białka C-reaktywnego;DMARD – leki modyfikujące przebieg choroby (ang. Disease-modifying antirheumatic drugs), LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby; blLMPCh – biologiczne leki modyf kujące przebieg choroby; ksLMPCh – klasyczne leki modyf kujące przebieg choroby; BASDAI – ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; IL-17 – interleukina 17; IL-23 – interleukina 23; PDE-4 – fosfodiesteraza typu 4; EULAR – The European League Against Rheumatism; GRAPPA – Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis; ACR – American College of Rheumatology; BAD – British Association of Dermatologists; NICE – National Institute for Health and Care Excellence

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych Agencji na temat stosowania produktu leczniczego Hyrimoz (adalimumab) w ocenianym wskazaniu. Opinie ekspertów zostały przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu oraz ocena innych kwestii związanych z przedmiotowym wskazaniem według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie Dermatologii i Wenerologii	Prof. dr hab. Witold Tłustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	*Nie widzę.*	*Problemem może być kwalifikacja do leczenia w przypadku nieuwzględnienia przeciwwskazań do niego. Konieczne jest wykluczenie zagrożenia reaktywacją gruźlicy, co będzie trudne w warunkach ambulatoryjnych.Kwalifikacja powinna być dokonywana w ośrodkach posiadających doświadczenie. Nie jest uzasadnione leczenie/kontynuacja leczenia w przypadku braku odpowiedniej skuteczności. Ocena skuteczności powinna być dokonywana przez ośrodki posiadające odpowiednie doświadczenia o np. 6 miesięcy. Nie jest również uzasadnione leczenie wieloletnie, należy dążyć do robienia „wakacji od leku".*
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	*- wysokie kryteria kwalifikacji* *- ograniczona dostępność do programów lekowychm (mało ośrodków, niekorzystna wycena diagnostyki)*	*Mała dostępność, zbyt wygórowane kryteria aktywności, konieczność zaprzestania leczenia tylko ze względu na ramy czasowe. Nie jest uzasadnione wykonywanie licznych badań wymaganych przez program lekowy – powinny być one zostawione do decyzji lekarza prowadzącego. Dużym problemem jest mała dostępność do ośrodków leczenia biologicznego, konieczność regularnych wizyt w nich, wymagających niekiedy wielokilometrowych dojazdów.*
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane ze zmianą kategorii dostępności refundacyjnej z programu lekowego na refundację apteczną	*Nie widzę żadnych. Adalimumab jest od dawna stosowaną technologią. Ze względu na obniżenie kosztów (leki biopodobne) uważam za wysoko uzasadnione, aby adalimumab był w refundacji aptecznej.*	*Pomijanie wcześniejszych etapów leczenia przewidzianych w rekomendacjach europejskich, zwłaszcza unikanie metotreksatu. Wskazania do stosowania powinny być dokładnie opisane. Do rozważenia wprowadzenie nadzoru nad stosowaniem leku przez konsultantów wojewódzkich delegujących istniejące ośrodki leczenia biologicznego.*
Grupy pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	*- brak wcześniejszych terapii przy wskazaniu klinicznym;* *- wskazania wg. ChPL (brak możliwości spełnienia kryteriów lekowych z programu)* *- lokalizacje szczególne choroby (paznokcie)*	*U których istnieją przeciwwskazania do leczenia metotreksatem.*
Grupy pacjentów, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	*Moim zdaniem nie.*	*Pomijające leczenie metotreksatem. Skuteczność leku w monoterapii wynosi około 20%, w połączeniu z metotreksatem 40%.*

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2019.88), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)" są następujące leki: Cosentyx (sekukinumab), Cimzia (certolizumab pegol), Amgevita, Humira, Hyrimoz i Imraldi (adalimumab), Benepali, Enbrel i Erelzi (etanercept), Flixabi, Inflectra, Remicade, Remsima i Zessly (infliksimab) oraz Simponi (golimumab). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Oprócz leczenia dostępnego w ramach programu lekowego w leczeniu pacjentów z ŁZS refundowane są również niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby: metotreksat i sulfasalazyna oraz leki immunosupresyjne: cyklosporyna A (we wskazaniu off-label lub wskazaniu on-label w przypadku jednoczesnego występowania ciężkiej łuszczycy). W niniejszym rozdziale nie przedstawiono ich kosztów, gdyż są stosowane na wcześniejszym etapie leczenia lub jako terapia dodana do leków stosowanych w programie lekowym.

Tabela 12. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Leki dostępne w ramach programu lekowego							
Sekukinumabum							
Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	2 amp.-strz. 2 wstrz.	05909991203832	4699,99	4934,99	4934,99	bezpłatny	0
Certolizumabum pegol							
Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	05909990734894	3018,06	3168,96	3168,96	bezpłatny	0
Etanerceptum							
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,51 m	08809593170983	1137,24	1194,10	1194,10	bezpłatny	0
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz. po 1 ml	08809593170969	2274,48	2388,20	2388,20	bezpłatny	0
Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. po 1 ml	08809593170976	2274,48	2388,20	2388,20	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 gazików	05909990777938	1377,00	1445,85	1445,85	bezpłatny	0
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. po 1 ml + 4 gaz ki z a koholem	05909990618255	2754,00	2891,70	2891,70	bezpłatny	0
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. po 1 ml + 4 gaz ki z alkoholem	05909990712755	2754,00	2891,70	2891,70	bezpłatny	0
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	09002260025770	1498,50	1573,43	1573,43	bezpłatny	0
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	09002260025794	2997,00	3146,85	3146,85	bezpłatny	0
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	09002260025787	2997,00	3146,85	3146,85	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Infliximabum							
Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	939,60	986,58	986,58	bezpłatny	0
Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991078881	988,20	1037,61	986,58	bezpłatny	0
Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol. po 20 ml	05909990900114	1436,40	1508,22	986,58	bezpłatny	0
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991086305	946,08	993,38	986,58	bezpłatny	0
Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903	810,00	850,50	850,50	bezpłatny	0
Golimumabum							
Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	05909990717187	2772,63	2911,26	2911,26	bezpłatny	0
Adalimumab							
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg	1 amp.-strzyk. 0,4 ml	08715131019761	499,54	524,52	524,52	bezpłatny	0
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019808	1998,17	2098,08	2098,08	bezpłatny	0
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml	08715131019792	1998,17	2098,08	2098,08	bezpłatny	0
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	6 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019754	5994,52	6294,25	6294,25	bezpłatny	0
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	6 wstrzykiwaczy 0,8 ml	08715131019747	5994,52	6294,25	6294,25	bezpłatny	0
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki nasączone a koholem	05909990005055	2455,11	2577,87	2102,67	bezpłatny	0
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. z zabezpieczeniem	07613421020897	1944,00	2041,20	2041,20	bezpłatny	0
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 wstrzykiwacze	07613421020880	1944,00	2041,20	2041,20	bezpłatny	0
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	08809593170150	2002,54	2102,67	2102,67	bezpłatny	0
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	08809593170167	2002,54	2102,67	2102,67	bezpłatny	0

Poniższa tabela przedstawia średni roczny koszt w przeliczeniu na 1 pacjenta stosowania poszczególnych leków refundowanych w programie B.35 leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) na podstawie danych otrzymanych od NFZ za lata 2016-2018 na potrzeby realizacji zlecenia nr. OT.4331.23.2019 (AWA Taltz 2019).

Tabela 13. Średni roczny koszt [zł] w przeliczeniu na pacjenta terapii lekami refundowanymi w programie B.35 leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym na podstawie danych NFZ

Substancja czynna	2016	2017	2018
ADA	29 369,78	28 792,56	27 317,45
ETA	29 477,97	24 118,90	15 454,74
INF	20 309.94	20 631,10	16 745.25
GOL	26 297,21	26 117,06	26 507,43
CER	-	13 502,99	19 027.68
SEC	-	-	755,72
Średni koszt dla wszystkich leków	29 667,18	27 951,55	24 980,09

Skróty: ADA – adalimumabum; ETA – etanerceptum; INF – infliximabum; GOL – golimumab; CER – certolizumabum pegol; SEC – sekukinumab

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
ksLMPCh (w monoterapii lub w skojarzeniu)	Populacja A obejmuje chorych u których uprzednio zastosowano co najmniej 1 ksLMPCh. W związku z powyższym komparatorem dla analizowanej interwencji w rozpatrywanej populacji chorych nie są leki zalecane do stosowania przed podaniem pierwszego ksLMPCh (tj. NLPZ i glikokortykosteroidy). Ponieważ populacja A obejmuje chorych niekwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu lekowego,* komparatorem dla adalimumabu w rozpatrywanej populacji chorych nie są także bLMPch finansowane w Polsce w ramach *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* (tj. etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol, sekukinumab). Analiza wytycznych klinicznych oraz aktualnej praktyki klinicznej wskazuje, iż chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby (co najmniej 1 ksLMPCh) okazała się niewystarczająca, niekwalifikujących się do obecnie obowiązującego *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* stosowany jest inny ksLMPCh lub terapia skojarzona lekami z tej grupy. Uznano, iż komparatora dla adalimumabu w populacji A nie stanowią sole złota (produkt leczniczy Tauredon (aurotiojabłczan sodu) nie posiada ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski), hydroksychlorochina (lek nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce), pochodne witaminy A (retinoidy) oraz psolareny (leki te finansowane są w leczeniu łuszczycy). **Biorąc pod uwagę powyższe informacje komparatorami dla leku Hyrimoz (adalimumab) w populacji A są więc ksLMPCh tj. metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, cyklosporyna, azatiopryna, chlorochina. Leki te mogą być stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej.**	Brak uwag
leki biologiczne finansowane obecnie w ramach *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o*	Populacja B obejmuje dorosłych chorych na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, kwalif kujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego *Programu*	Brak uwag

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
przebiegu agresywnym (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol i sekukinumab).	*lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.* W ramach aktualnej praktyki klinicznej, obecnie w tej populacji chorych stosowane są leki finansowane w ramach *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* tj.: – inhibitory TNF (adalimumab, etanercept, infl ksymab, golimumab, certolizumab pegol); – bLMPCh ukierunkowany na szlak IL-17 (sekukinumab). **Uznano więc iż komparatorem dla leku Hyrimoz (adalimumab) w populacji B są leki finansowane obecnie w ramach *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol i sekukinumab).**	
ksLMPCh	Populacja C obejmuje chorych spełniających kryteria wyłączenia z *Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* z uwagi na czas trwania leczenia lub czas utrzymywania się niskiej aktywności choroby. Analiza aktualnej praktyki klinicznej wskazuje, iż u chorych, u których konieczne jest zaprzestanie podawania adalimumabu z powodu utrzymującej się niskiej aktywności choroby lub osiągniecia maksymalnego dozwolonego czasu leczenia daną substancją czynną w ramach *Programu lekowego* przy pierwszym podawaniu leku biologicznego (tj. 18 miesięcy) stosowane jest najlepsze leczenie wspomagające (ksLMPCh). **Komparatorem dla leku Hyrimoz (adalimumab) w populacji C jest więc zaprzestanie podawania adalimumabu i zastosowanie najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) tj. ksLMPCh.**	[redacted] Zgodnie z opinią otrzymaną od eksperta przez Agencję wybór komparatora jest jednak zasadny.

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 analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca. W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia badań do AKL wnioskodawcy. Zostały one uwzględnione w trakcie selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca. **Pupulacja A:** dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, niekwalif kujący się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego Programu lekowego *leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*, z uwagi na niespełnienie wszystkich wymaganych kryteriów kwalif kacji. **Populacja B:** dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, kwalifikujący się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego Programu lekowego *leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*. **Populacja C:** dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, kwalifikujący się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego Programu lekowego *leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*, wykazujący skuteczność terapii adalimumabem w ramach Programu lekowego i spełniający kryteria wyłączenia z Programu lekowego z uwagi na czas trwania leczenia lub czas utrzymywania się niskiej aktywności choroby (tj. chorzy u których w wyniku leczenia substancją czynną finansowaną w ramach Programu lekowego uzyskano niską aktywność choroby i utrzymuje się ona przez okres 12-15 miesięcy przy pierwszym podawaniu leku biologicznego lub czas leczenia daną substancją czynną w Programie lekowym przy pierwszym podawaniu leku biologicznego wynosi 18 miesięcy), tzn. chorzy zaprzestający stosowania skutecznej terapii w ramach Programu lekowego.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, osoby zdrowe.	Wyodrębnienie trzech subpopulacji w przedmiotowym zleceniu oddaje istotę problemu zdrowotnego, natomiast nie ma zastosowania praktycznego pod względem oceny wnioskowanej technologii (patrz: komentarz pod Tabelą).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Interwencja	Adalimumab w dawce zgodnej z ChPL Hyrimoz.	Inna niż wymieniona.	Brak uwag.
Komparatory	**Populacja A**: klasyczne, syntetyczne LMPCh (ksLMPCh) tj. metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna cyklosporyna, azatiopryna, chlorochina. Leki te mogą być stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej. **Populacja B**: biologiczne LMPCH (bLMPch) finansowane obecnie w ramach Programu lekowego leczenie łuszczycowego zapalenia stawów (adalimumab, etanercept, infl ksymab, golimumab, certolizumab pegol i sekukinumab). **Populacja C**: zaprzestanie podawania adalimumabu i zastosowanie najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) tj. ksLMPCh	Niezgodny z założonymi.	[redacted] Dodatkowo zastrzeżenia analityków budzi utożsamianie BSC (czyli najlepszej opieki podtrzymującej, definiowanej również jako brak aktywnego leczenia) z ksLPMCh. Należy mieć na uwadze, że obecną praktyką jest stosowanie dwóch linii ksLMPCh przez przynajmniej 4 miesiące przed przystąpieniem do programu lekowego, co oznaczałoby że pacjenci nie są aktywnie leczeni przez okres przynajmniej 8 miesięcy, po czym przystępują do programu lekowego.
Punkty końcowe*	• Odpowiedź na leczenie (m.in. wg kryteriów ACR i PsARC), • Remisja choroby, • Nawrót choroby, • Jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. na podstawie wyniku kwestionariusza HAQ-DI, SF-36, DLQI), • Aktywność choroby (np. wskaźn k DAS-28, ogólna ocena aktywności choroby według lekarza i według chorego na podstawie skali VAS, osiągnięcie minimalnej aktywności choroby), • Ocena zapalenia przyczepów ścięgnistych (enthesitis), • Ocena zapalenia palców (dactylitis), • Liczba opuchniętych i tkliwych stawów, • Nasilenie zmian skórnych (ocena w skali PASI), • Nasilenie bólu (np. na podstawie skali VAS), • Nasilenie zmęczenia (np. skala FACIT-F), • Nasilenie stanu zapalnego (np. stężenie CRP), • Profil bezpieczeństwa (m.in. ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, wzorców leczenia (ang. treatment patterns), wytrwałości w stosowaniu leków i czynnikach na nią wpływających (ang. persistence).	Odpowiedź na leczenie definiowana wg krytreriów ACR była pierwszorzędowym punktem końcowym w większości badań odnalezionych w ramach przeglądu wnioskodawcy. Ocena wg ACR służy przede wszystkim ocenie stanu pacjentów cierpiących na RZS i nie uwzględniają objawów związanych z ŁZS, w tym zapalenia przyczepów ścięgnistych, zapalenia palców, postaci osiowej choroby i manifestacji skórnej.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	Badania pierwotne: • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną, • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną, • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji), • Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych w grupie, spełniających kryteria włączenia do analizy w ramach danej populacji docelowej Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). • Publikacje w języku angielskim lub polskim.	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe. Publ kacje w językach innych niż polski lub angielski.	Brak uwag.

Skróty: ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów; RZS – reumatoidalne zapalenie stawów; LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby; bLMPCh – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby; ksLMPCh – klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby; BSC – najepsze leczenie podtrzymujące; PsARC – *Psoriatic Arthritis Response Criteria*; ACR – *American College of Rheumatology Index*; HAQ-DI – *Health Assessment Questionnaire Disability Index;* PASI - *Psoriasis Area and Severity Index*; DAS28-CRP – *Disease Activity Score;* SF36 – *Short Form 36 Health Survey;* DLQI – *Dermatology Life Quality Index*; VAS – wizualna skala analogowa; FACIT-F – *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*; CRP – białko C-reaktywne; .

*szczegółowy opis kwestionariuszy i skal omówiono w rozdziale 4.1.3.1.

Komentarz analityków Agencji: Badania włączone jako dowody naukowe na skuteczność adalimumabu w populacji C w istocie dotyczą innych leków biologicznych niż adalimumab, zatem mogą być rozpatrywane wyłącznie w ramach dodatkowej, poglądowej oceny długości trwania odpowiedzi na leczenie po przerwaniu stosowania bLMPCh oraz oceny częstości występowania nawrotów w takiej sytuacji. Jednocześnie dowody te nie dostarczają porównania skuteczności stosowania ADA vs ksLMPCh w populacji C.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Przeprowadzony przez wnioskodawcę przegląd literatury został podzielony na 3 etapy. Pierwszy dotyczył przeszukania baz głównych (Medline, Embase, Cochrane) w celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych. Drugi dotyczył przeszukania baz dodatkowych (m.in. EMA) po kątem dodatkowych wyników do badań pierwotnych oraz bezpieczeństwa stosowania adalimumabu. Trzeci etap został przeprowadzony dodatkowo, po zakończeniu zaplanowanego wyszukiwania, i miał na celu odnalezienie badań, w których leczenie biologiczne jest przerywane pomimo skuteczności i oceniany jest czas utrzymywania odpowiedzi na leczenie po zakończeniu terapii biologicznej.

W dniu 14.08.2019 r. wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Wyszukiwanie badań pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz zostało przeprowadzone w medycznych bazach danych: Medline, Cochrane Library oraz Embase. Strategię wyszukiwania skonstruowano za pomocą haseł odnoszących się do szerszego zakresu populacji, interwencji oraz komparatora.

Ponadto wnioskodawca przeszukał referencje odnalezionych doniesień pierwotnych oraz rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji docelowej, wnioskowanej interwencji i komparatora. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 22.10.2019 r. W wyniku własnego wyszukiwania nie odnaleziono badań, które spełniały kryteria kwalifikacji przyjęte przez wnioskodawcę i nie zostały uwzględnione w analizie klinicznej.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego zamieszczonego w AKL wnioskodawcy włączono 14 badań pierwotnych opisanych w 20 publikacjach:

- 3 badania randomizowane:
  - populacja A: badanie OPAL Broaden (Mease 2017, Strand 2019, Helliwell 2018) i badanie Genovese 2007;
  - populacja B: Atteno 2010;
- 2 badania obserwacyjne z grupą kontrolną dla populacji B:
  - rejestr BSRBR (Saad 2010, Saad 2010a);
  - rejestr GISEA (Iannone 2014, Iannone 2016);
- 3 badania jednoramienne eksperymentalne:
  - badanie Hellman 2019;
  - badanie ACCLAIM (Gladman 2010);
  - badanie STEREO (Van den Bosch 2010, Van den Bosch 2015);
- 2 badania jednoramienne obserwacyjne:
  - badanie Behrens 2018;
  - badanie Teoli 2012.
- 2 jednoramienne prospektywne badania obserwacyjne dla populacji C:
  - badanie Araujo 2013;
  - badanie CORRONA (Huynh 2017, Harrold 2018);
- 1 jednoramienne retrospektywne badanie obserwacyjne dla populacji C: Chimenti 2013;
- 1 obserwacyjne badanie kliniczno-kontrolne dla populacji C: Cantini 2008.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono opis randomizowanych badań włączonych do AKL wnioskodawcy. Szczegółowy opis badań wskazanych w tabeli oraz pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego znajduje się w rozdziale 12.7 AKL wnioskodawcy.

Tabela 16. Skrótowa charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Populacja A			
OPAL Broaden *Mease 2017, Strand 2019, Helliwell 2018* Źródło finansowania: Pfizer	Wieloośrodkowe, prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne III fazy z randomizacją, podwójnie zaślepione. Hipoteza badana: *superiority* dla porównań TOF vs PLC; badanie nie było zaprojektowane dla porównania ADA z inną interwencją. Interwencje: • ADA (40 mg podskórnie co 2 tyg.), • PLC (2 tabletki, 2 x dz.). W obu grupach pacjenci otrzymywali dodatkowo stabilne dawki MTX, SSA lub LEF. Pacjenci mogli przyjmować doustne GKS w stabilnej dawce nie większej niż odpowiadająca 10 mg prednizonu na dobę. Okres obserwacji: 3 mies. Po tym czasie pacjenci z grupy PLC rozpoczęli leczenie TOF. **Uwaga**: zarówno ramię ADA, jak i ramię PLC stanowiły grupę kontrolną w badaniu OPAL Broaden. Interwencją ocenianą był TOF.	Kryteria włączenia • Wiek ≥ 18 lat, • Rozpoznanie ŁZS od ≥6 miesięcy i spełniające kryteria klasyfikacyjne ŁZS (CASPAR), • Pacjenci leczeni jednocześnie MTX, LEF lub SSA, • Pacjenci nieleczeni iTNF, • ≥3 z 68 bolesnych stawów i ≥3 z 66 obrzękniętych stawów, • Aktywna łuszczyca skóry. Kryteria wykluczenia • Łuszczyca krostkowa, kropekowa i inne formy łuszczycy nieplackowatej, z wyjątkiem łuszczycy paznokci, która jest dozwolona; • Obecność WZW typu B, WZW typu C, wirusa HIV lub innej przewlekłej infekcji; • Niewydolność serca NYHA III lub IV. Liczba pacjentów Łącznie w badaniu: 422 ADA: N = 106	Pierwszorzędowe • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR20 po 3 miesiącach; • Jakość życia: zmiana wyników kwestionariusza HAQ-DI w ciągu 3 miesięcy Pozostałe • odpowiedź na leczenie wg PsARC; • odpowiedź w skali PASI; • ocena aktywności choroby; • ocena zapalenia przyczepów ścięgnistych; • ocena zapalenia palców; • liczba opuchniętych i bolesnych stawów; • ocena nasilenia bólu i zmęczenia; • stężenie CRP;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		PLC: N = 105	• Bezpieczeństwo terapii wyrażone m.in. jako: – zdarzenia niepożądane ogółem – poważne zdarzenia niepożądane – poszczególne zdarzenia niepożądane.
Genovese 2007 Źródło finansowania: Abbot Laboratories	Wieloośrodkowe, prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne III fazy z randomizacją, podwójnie zaślepione. Interwencje: • ADA (40 mg podskórnie co 2 tyg.), • PLC (podskórnie co 2 tyg.). W obu grupach pacjenci mogli przyjmować jednocześnie stabilne dawki MTX lub inne LMPCh (z wyjątkiem cykloporyny i takrolimusu) oraz doustne GKS w stabilnej dawce nie większej niż odpowiadająca 10 mg prednizonu na dobę. Okres obserwacji: 12 tyg. Następnie badanie wkroczyło w fazę otwartą, w której wszyscy biorący udział w badaniu otrzymywali ADA do 24. tyg.	Kryteria włączenia • Wiek ≥ 18 lat, • terapia LMPCh (obecnie lub w wywiadzie) z uzyskaniem nieadekwatnej odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza; • ≥3 bolesne stawy i ≥3 obrzęknięte stawy, • wykonana próba tuberkulinowa. Kryteria wykluczenia • stosowanie iTNF; • stosowanie dożylnych lub dostawowych GKS w ciągu 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie badania; • stosowanie jakichkolwiek leków biologicznych w czasie 6 tygodni poprzedzających rozpoczęcie badania; • nowotwór złośliwy w wywiadzie, inny niż rak szyjki macicy *in situ* lub odpowiednio leczony rak płaskonabłonkowy lub podstanokomórkowy skóry. Liczba pacjentów Łącznie w badaniu:100 ADA: N = 51 PLC: N = 49	Pierwszorzędowy • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR20 po 12 tygodniach. Pozostałe • odpowiedź na leczenie wg ACR50 i ACR70; • odpowiedź na leczenie wg PsARC; • jakość życia w skali HAQ-DI; • ocena zmęczenia w skali FACIT-F; • ocena nasilenia bólu; • ogólna ocena nasilenia zmian łuszczycowych; • liczba opuchniętych i bolesnych stawów; • Bezpieczeństwo terapii wyrażone m.in. jako: – zdarzenia niepożądane ogółem – poważne zdarzenia niepożądane
Populacja B			
Atteno 2010 Źródło finansowania: bd.	Jednoośrodkowe, trójramienne, otwarte badanie randomizowe. Interwencje: • ADA (40 mg co 2 tyg.), • INF (5 mg/kg m.c. co 6-8 tyg.) • ETA (25 mg 2x/tydz.) Okres obserwacji: 12 mies.	Kryteria włączenia • Wiek >18. r.ż.; • Aktywna postać ŁZS; • Niewystarczająca odpowiedź na ksLMPCh. Kryteria wykluczenia • Stosowanie iTNF; • Stosowanie ksLMPCh innych niż SSA, MTX, AZA lub LEF w czasie 4 tygodni przed włączeniem do badania; • Stosowanie prednizonu w dawce >10 mg/dobę; • Zmiana dawki NLPZ lub prednizonu w ciągu 2 tyg. przed włączeniem do badania. Liczba pacjentów Łącznie w badaniu:100 ADA: N = 34 INF: N = 30	• Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20; • remisja kliniczna; • minimalna aktywność choroby; • jakość życia; • ocena w skali PASI.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		ETA: N = 36	

Skróty: ADA – adalimumab; PLC – placebo; ETA – etanercept; INF – infl ksymab; TOF – tofacytynib; AZA – azatiopryna; LEF – leflunomid; MTX – metotreksat; SSA – sulfasalazyna; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; GKS – gl kokortykosteroidy; LMPCh - leki modyfikujące przebieg choroby; ksLMPCh – klasyczne syntetycne leki modyf kujące przebieg choroby; bLMPCh – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby; iTNF – inhibitory czynn ka martwicy nowotworów; ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów; ACR - American College of Rheumatology Index; PsARC – *Psoriatic Arthritis Response Criteria;* CASPAR – Classification Criteria for Psoriatic Arthritis; HAQ-DI – *Health Assessment Questionnaire Disability Index;* PASI – Psoriasis Area and Severity Index; DAS28-CRP – *Disease Activity Score;* VAS – *Visual Analog Scale;* FACIT-fatigue- *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - fatigue scale;* CRP – biało C-reaktywne; NYHA – *New York Heart Association*; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności; WZW – wirusowe zapalenie wątroby.

Poniżej zamieszczono opis skal i kwestionariuszy wykorzystanych w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy.

Tabela 17. Skale, kwestionariusze i wskaźniki wykorzystane w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy

Nazwa kwestionariusza/ współczynnika	Opis kwestionariusza/współczynnika	Definicja poprawy
American College of Rheumatology Index	**ACR20** – zmniejszenie o ≥20% liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz poprawa o ≥20% wartości 3 spośród 5 parametrów: OB lub CRP, ogólnej aktywności choroby ocenianej przez chorego i przez lekarza, natężenia bólu, sprawności fizycznej ocenianej za pomocą kwestionariusza HAQ. **ACR50** – zmniejszenie o ≥50% liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz poprawa o ≥50% wartości 3 spośród 5 ww. parametrów. **ACR70** – zmniejszenie o ≥70% liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz poprawa o ≥70% wartości 3 spośród 5 ww. parametrów.	-
Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC)	Odpowiedź według zmodyfikowanych kryteriów PsARC definiuje się jako poprawę w co najmniej 2 z 4 kryteriów (przy czym co najmniej jeden z nich musi obejmować liczbę tkliwych lub obrzękniętych stawów) i brak pogorszenia wyniku dla następujących 4 kryteriów: • liczba tkliwych stawów (n = 78); • liczba obrzękniętych stawów (n = 76); • ogólna ocena aktywności choroby według chorego (mierzona na podstawie skali VAS - 100 mm, przy czym 0 mm oznacza najniższą a 100 mm najwyższą aktywność choroby); • ogólna ocena aktywności choroby według lekarza (jw.) Poprawę lub pogorszenie liczby tkliwych/obrzękniętych stawów definiowano jako odpowiednio zmniejszenie lub zwiększenie liczby stawów o co najmniej 30% względem wartości początkowych (Fransen 2006).	-
Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)	Wskaźn k niepełnosprawności, który ocenia następujące kategorie: ubieranie się i pielęgnację, wstawanie, jedzenie, chodzenie, higienę, sięganie, chwytanie, codzienne czynności. Pacjenci określają stopień trudności w wykonywaniu tych czynności. Każda odpowiedź jest punktowana w skali od 0 do 3, gdzie 0 oznacza, że czynności mogą być wykonywane bez żadnych trudności, a 3 oznacza niemożność wykonania danej czynności.	Im wyższy wyn k, tym wyższy stopień nasienia choroby. MCID = 0,35 pkt (Mease 2017, Strand 2019).
Short Form 36 Health Survey (SF-36)	Ankieta zawiera 36 pytań w 11 kategoriach z ośmiu aspektów jakości życia. Skala punktowa mieści się w granicach 0-100 punktów. Ankieta ma dwie składowe oceny: fizyczną oraz psychiczną. Komponenta fizyczna obejmuje skale: I, II, IV, VIII, maksymalnie można uzyskać 103 punkty. Komponenta psychiczna obejmuje skale: III, V, VI, VII, a maksymalna liczba punktów, które można uzyskać to 68. Podskala oceny fizycznej kwestionariusza SF-36 (PCS) jest sumą 4 domen: funkcjonowanie fizyczne, zdrowie ogólne, dolegliwości bólowe i ograniczenia fizyczne. W ramach podskali MCS ocenia się: wpływ stanu emocjonalnego na życie codzienne, funkcjonowanie społeczne – ograniczenia z powodu problemów emocjonalnych lub ze zdrowiem fizycznym, zdrowie psychiczne i witalność.	Wyższa punktacja oznacza lepszą jakość życia. MCID= 2,5 pkt dla PCS i MCS (Strand 2019), MCID = 5 pkt dla poszczególnych domen (Strand 2018).
EuroQoL, 5-Dimension (EQ-5D)	Dwuczęściowy kwestionariusz, w którego skład wchodzi część opisowa i wizualna. W części opisowej ujęto podstawowe domeny stanu zdrowia: ruchomość, samoobsługę, zwykłe aktywności, ból/dyskomfort i niepokój/depresję. Dostępna jest skala od 1 do 5 punktów, a lepszej sprawności i jakości życia odpowiada niższy wynik. Ocenione w ten sposób parametry pozwalają na obliczenie wartości indeksowej, gdzie wartość 1,000 jest najwyższą z możliwych. Skala wizualna pozwala na ocenę jakości życia od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, a 100 – najlepszy.	Im wyższy wyn k, tym gorsza ocena jakości życia. MCID = 0,05 pkt dla części opisowej,

Nazwa kwestionariusza/ współczynnika	Opis kwestionariusza/współczynnika	Definicja poprawy
		MCID = 10 pkt dla części wizualnej (Coates 2018).
Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL)	Kwestionariusz oceny jakości życia w zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ASQoL) ocenia motywację, aktywność codzienną, brak zależności od nastroju oraz interakcje społeczne. Wynik kwestionariusza mieści się w zakresie od 0 do 18 pkt.	Im wyższy wyn k, tym gorsza ocena jakości życia (Strand 2019). MCID = 1,8 pkt.
Dermatology Life Quality Index (DLQI)	Najczęściej używany do oceny QoL chorych na ŁZS >16 r.ż. Dermatologiczny, 10-punktowy kwestionariusz, który ocenia jakość życia związaną ze stanem zdrowia w obszarach: objawy i odczucia, codzienne czynności, wypoczynek, praca i szkoła, relacje osobiste, leczenie. Odpowiedź na każde pytanie oceniana jest w skali od 0 do 3 punktów. Wynik końcowy stanowi sumę wszystkich punktów i wynosi 0-30 punktów.	Im wyższy wyn k, tym gorsza ocena jakości życia. MCID = 3-5 pkt (Leonardi 2017).
Disease Activity Score (DAS28-CRP)	Wskaźn k oceniający aktualną aktywność reumatoidalnego zapalenia stawów. Zakres możliwych wartości 0–9,4. Remisję ŁZS stwierdza się wtedy, gdy DAS 28 < 2,6.	Im wyższy wyn k, tym wyższy stopień nasienia choroby.

Skróty: ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów; OB – odczyn Biernackiego; MCID – minimalna różnica istotna klinicznie (ang. *Minimal Clinically Important Difference*), QoL – jakość życia; PCS – *Physical Component Scale*; MCS – *Mental Component Scale*.

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów przesłane na potrzeby niniejszego opracowania w zakresie istotności klinicznej punktów końcowych oraz opinie dotyczące wielkości zmian w wynikach przeprowadzanych badań, które są uznawane za odczuwalne przez pacjentów.

Tabela 18. Istotne klinicznie punkty końcowe i minimalna różnica odczuwalna przez chorego – opnie ekspertów

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie Dermatologii i Wenerologii	Prof. dr hab. Witold Tłustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii
Istotnie klinicznie punkty końcowe	*ACR20,* *ACR50*	*Remisja kliniczna lub stan niskiej aktywności choroby. W zapaleniu stawów obwodowych alternatywnie ACR 70, DAS28 <3,2, kryteria PsARC 50% wartości sprzed leczenia.*
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	*„Zmniejszenie dolegliwości bólowych dla dużych stawów”*	*ACR 50%,* *DAS28 <5,2,* *PsARC 30%.*

Skróty: ACR – American College of Rheumatology Index, DAS28 – ang. Disease Activity Score, PsARC – Psoriatic Arthritis Response Criteria.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę jakości wszystkich 3 uwzględnionych badań RCT. Została ona przeprowadzona z wykorzystaniem kryteriów Cochrane Handbook.

Tabela 19. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy i analityka Agencji

Oceniany element	Ryzyko błędu w badaniu		
	OPAL Broaden	**Genovese 2007**	**Atteno 2010**
Metoda randomizacji	Niskie	Niskie	Niemożliwe do określenia
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Niskie	Niemożliwe do określenia
Zaślepienie badaczy i pacjentów	**Wysokie**	Niemożliwe do określenia	Wysokie
Zaślepienie oceny efektów	**Wysokie**	Niemożliwe do określenia	Wysokie
Niekompletne dane	Niskie	Niskie	Niemożliwe do określenia
Selektywne raportowanie	Niskie	Niemożliwe do określenia	Niskie

Oceniany element	Ryzyko błędu w badaniu		
	OPAL Broaden	Genovese 2007	Atteno 2010
Inne czynniki	Niskie	Niskie	Niemożliwe do określenia

Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy co do oceny ryzyka popełnienia błędu w badaniach Gevonse 2007 i Atteno 2010. W badaniu OPAL Broaden ryzyko zaślepienia (badaczy i pacjentów oraz oceny efektów) analitycy uznali za wysokie ze względu na różną postać farmaceutyczną interwencji oraz placebo (odpowiednio: wstrzyknięcia podskórne i podanie doustne).

Szczegółowa ocena badań znajduje się w rozdz. 3.8. AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia badań według wnioskodawcy:

- *W publikacjach do badania OPAL Broaden nie odnaleziono informacji wskazujących by konstrukcja badania przewidywała moc statystyczną dla wnioskowania jedynie dla porównania tofacytynibu z placebo. W publikacji przedstawiono p-wartości dla porównania adalimumabu z placebo dlatego też uznano, iż możliwe jest wnioskowanie o przewadze adalimumabu względem placebo na podstawie wyników badania OPAL Broaden. Wyniki należy jednak interpretować z ostrożnością, gdyż w badaniu nie wskazano czy zakładano potwierdzenie hipotezy superiority dla tego porównania.*

Komentarz analityków Agencji: informacja o konstrukcji badania i mocy stastycznej została zawarta w protokole badania (Mease 2017 suppl 2 – protokół) w sekcji „metody statystyczne". Badanie zostało zaprojektowane dla porównania TOF vs PLC, w związku z czym wnioskowanie dla porównania ADA vs PLC powinno być ograniczone.

- *W badaniu OPAL Broaden 0,9% chorych w grupie stosującej ADA oraz 2,9% chorych w grupie kontrolnej stosowało uprzednio leki biologiczne (inne niż inhibitory TNF).*

Komentarz analityków Agencji: wnioskowane wskazanie dla ADA w refundacji aptecznej nie precyzuje czy przed zastosowaniem ADA pacjenci mogą stosować inne leki biologiczne (np. w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego). Należy mieć na uwadze, że przedstawione badania uwzględniają bardzo mały odsetek pacjentów, u których przed zastosowaniem ADA stosowano inne leki biologiczne.

- *W badaniu Genovese 2007 nie podano szczegółowych informacji nt. odsetka chorych stosujących leczenie wspomagające w trakcie trwania badania (na początku badania LMPCh otrzymywało 64,7% chorych w grupie badanej i 67,3% chorych w grupie kontrolnej).*

Komentarz analityków Agencji: biorąc pod uwagę, że 32,7% badanych w ramieniu PLC nie otrzymywało dodatkowego leczenia, porównanie w tej części dotyczyło ADA ± ksLMPCh vs PLC. Placebo (brak leczenia) nie jest przyjętym komparatorem dla żadnej z populacji objętej niniejszą analizą, zatem wnioski płynące z porównania tych ramion w dużej części nie dotyczą omawianej populacji. Należy to traktować jako istotne ograniczenie analizy.

- *W badaniu Genovese 2007 definicja populacji ITT odbiega od standardowej według wytycznych (czyli wszyscy chorzy zrandomizowani do badania) – w badaniu populację ITT definiowano jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku.*
- *Część danych z badań włączonych do analizy odczytano z wykresów, co wiąże się z ryzykiem niepewności odnośnie wiarygodności tych danych.*
- *Część danych uwzględnionych w raporcie analizowano w publikacjach włączonych do analizy w ramach analizy post-hoc.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W badaniu OPAL Broaden adalimumab był podawany w formie iniekcji podskórnych, a placebo w postaci doustnej. Stanowi to ograniczenie z uwagi na zwiększone ryzyko błędu wynikającego z niewłaściwego zaślepienia pacjentów i badaczy oraz potencjalnie oceny wyników.

- Wśród kryteriów włączenia do badania OPAL Broaden jest wymóg braku wcześniejszego leczenia iTNF. Wnioskowane wskazanie nie zawiera tego ograniczenia, zatem odnalezione badanie nie dotyczy w pełni ocenianej populacji.
- W badaniu Atteno 2010 uczestniczyli pacjenci po niepowodzeniu leczenia LMPCh, jednak autorzy nie podają ile linii leczenia LMPCh było stosowanych przed przystąpieniem do badania. Populację B stanowi grupa zdefiniowana kryteriami włączenia do programu lekowego B.35, czyli m.in. osoby po nieskutecznym leczeniu przynajmniej dwoma ksLMPCh. Jednocześnie badanie Atteno 2010 wyklucza wszystkich pacjentów, którzy byli leczni iTNF. Takie kryterium wyłączenia nie istnieje w obowiązującym programie lekowym. W związku z powyższym, nie jest możliwe określenie w jakim stopniu populacja z badania Atteno 2010 odpowiada populacji z wniosku.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *Nie odnaleziono danych pozwalających na bezpośrednią lub pośrednią porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ADA względem wybranego komparatora w populacji C.*

Komentarz analityków Agencji: spośród badań włączonych do AKL dla populacji C, wyłącznie badanie CORRONA pozwala na wyodrębnienie wyników dla grupy stosującej adalimumab. Pozostałe badania oceniają inną populację (Cantini 2008 – leczeni etanerceptem, Chimenti 2013 – leczeni infliksymabem i etanerceptem, Araujo 2013 – leczenie inhibitorami TNF ogółem). W związku z podawaniem i przerwaniem stosowania leków innych niż ADA, występuje również niezgodność interwencji.

- *W większości odnalezionych badań odpowiedź na leczenie oceniano głównie według kryteriów ACR (pierwszorzędowy punkt końcowy). Kryteria te nie są dedykowane chorym na ŁZS (są one przeznaczone głównie do oceny chorych na RZS), gdyż nie pozwalają na ocenę odpowiedzi na leczenie w zakresie takich manifestacji choroby jak zapalenie przyczepów ścięgnistych i zapalenie palców, postać osiowa choroby łuszczyca paznokci i skóry.*
- *W badaniach włączonych do analizy dla populacji C stosowano zróżnicowane definicje nawrotu choroby.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Zgodnie z [redacted] prof. Witolda Tłustochowicza, aktualną praktyką u pacjentów przerywających udział w programie lekowym B.35. na podstawie utrzymywania się niskiej aktywności choroby >12-15 mies. lub leczenia w programie dłużej niż 18 mies. jest stosowanie ksLMPCh. Opcja ta stanowi komparator przyjęty dla populacji C. W badaniu Araujo 2013 po odstawieniu bLMPCh chorzy mogli otrzymywać NLPZ, co różni się od przyjętego komparatora. W badaniach: Cantini 2008 i Chimenti 2013 dodatkowe leki, w tym NLPZ i GKS po odstawieniu bLMPCh nie były stosowane.
- Badania pierwotne odnalezione dla populacji B odnoszą się tylko do części przyjętych komparatorów (infliksymab, etanercept). Nie przedstawiono dowodów dla golimumabu, sekukinumab i certolizumabu pegol, które również są objęte PL B.35., są więc komparatorami dla populacji B.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki badań włączonych do AKL wnioskodawcy dotyczące porównania adalimumabu z komparatorami wskazanymi dla populacji A (u pacjentów z ŁZS niekwalifikujących się do PL B.35. z uwagi na niespełnienie wszystkich kryteriów włączenia) oraz populacji B (pacjentów kwalifikujących się do leczenia w PL B.35.). W związku z wątpliwościami, czy badania odnalezione dla populacji C dotyczą wnioskowanego problemu w zakresie populacji, interwencji i komparatora, wyniki dla tej grupy zostaną przedstawione poglądowo.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ADA w populacjach A i B została przeprowadzona w oparciu o badania RCT: OPAL Broaden, Genovese 2007 (z dodatkowymi wynikami przedstawionymi w opracowaniu EMA 2005) i Atteno 2010 oraz rejestry: GISEA, BSRBR.

Dla populacji C włączono badania Araujo 2013, Cantini 2008, Chimenti 2013 oraz rejestr CORRONA.

Dodatkowo wnioskodawca uwzględnił także badania jednoramienne dla skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu nie odnoszące się wprost do żadnej z wymienionych we wniosku populacji: Hellman 2019, ACCLAIM, STEREO, Behrens 2018, Teoli 2012. Ich wyniki zostały omówiono skrótowo jako uzupełnienie danych zaprezentowanych dla populacji A.

W poniższych podrozdziałach przedstawiono wyniki dla istotnych klinicznie punktów końcowych (wskazanych przez ekspertów klinicznych[2]), dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie. Szczegółowe wyniki dla wszystkich punktów końcowych uzyskane we wszystkich wnioskowanych podgrupach znajdują się w rozdziałach 4, 5, 6 AKL wnioskodawcy.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Przeżycie całkowite

We włączonych do AKL badaniach nie oceniano przeżycia pacjentów.

Jakość życia

Populacja A

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

Wyniki obu badań wykazały istotną statystycznie poprawę w ocenie jakości życia u pacjentów stosujących ADA±ksLMPCh w porównaniu do grupy kontrolnej w zakresie ogólnego kwestionariusza HAQ-DI. Dane literaturowe wskazują różne progi istotności klinicznej (IK), w związku z czym nie jest możliwe jednoznaczne określenie czy zmiany są IK[3].

W zakresie kwestionariusza SF-36 wykazano IS poprawę w obszarze PCS (ang. physical component score) oraz w zakresie domen: funkcjonowanie fizyczne i dolegliwości bólowe, przy czym MCID (minimalne różnice istotne klinicznie, ang. *minimal clinically important difference*) w porównaniu do kontroli osiągnął tylko wynik dla PCS. Wynik w domenie ogólnego poczucia zdrowia był na granicy IS (p≤0,05), jednak nie był IK.

Poprawa wyników w grupie ADA dla kwestionariusza EQ-5D w zakresie mobilności i odczuwania bólu lub dyskomfortu osiągnęła zarówno istotność statystyczną, jak i kliniczną względem PLC, natomiast wg skali graficznej EQ-VAS poprawa jakości życia była na granicy IS (p≤0,05), ale nie przekroczyła progu IK.

Oceny QoL wg ASQoL wskazała IS i IK poprawę jakości życia u pacjentów leczonych ADA±ksLMPCh względem PLC±ksLMPCh. Szczegółowe wyniki dotyczące oceny jakości życia w badaniach OPAL Broaden i Genovese 2007 przedstawia tabela poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – ocena jakości życia mierzona za pomocą poszczególnych kwestionariuszy (OPAL Broaden, Genovese 2007) (długość obserwacji: 3 mies[4].)

Punkt końcowy [zmiana wyniku]		Badanie (publikacja)	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		LSMD (95% CI)	p
			N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
HAQ-DI		OPAL Broaden (Mease 2017, Strand 2019)	101	-0,38 (0,05)	102	-0,18 (0,05)	**-0,2 (-0,3; -0,1)**	<0,01
		Genovese 2007	51	-0,3 (0,5)	49	-0,1 (0,3)	**-0,20 (-0,36; -0,04)***	0,010
SF-36	**PCS**	OPAL Broaden (Strand 2019)	100	6,23 (0,75)	102	2,68 (0,79)	**3,55 (bd.)***	<0,001
		Genovese 2007	49	5,7 (8,5)	49	2,8 (7,1)	2,90 (-0,26; 6,06)*	0,082

[2] Ankietowani eksperci wskazali jako istotne klinicznie punkty końcowe dotyczące zmiany ACR20 i ACR50 (prof. Joanna Narbutt) oraz ACR70, DAS28 i PsARC (prof. Witold Tłustochowicz).

[3] Wnioskodawca przyjął konserwatywnie, że zmiany nie były istotne klinicznie.

4 Zgodnie z charakterystyką badania Genovese 2007 okres obserwacji wynosił 12 tygodni, jednak okresy te uznano za tożsame.

Punkt końcowy [zmiana wyniku]		Badanie (publikacja)	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		LSMD (95% CI)	p
			N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
	MCS	OPAL Broaden (Strand 2019)	106	3,13 (0,94)	105	3,27 (0,98)	-0,14 (bd.)*	bd.
		Genovese 2007	49	1,1 (7,4)	45	-0,6 (7,8)	1,70 (-1,38; 4,78)*	0,242
	Funkcjonowanie fizyczne	OPAL Broaden (Mease 2017, Strand 2019)	101	5,22 (0,86)	102	2,06 (0,91)	**3,2 (1,0; 5,3)**	<0,01
	Ograniczenie pełniania ról z powodu zdrowia fizycznego	OPAL Broaden (Strand 2019)	106	5,21 (0,82)	105	3,63 (0,86)	1,58 (bd.)*	bd.
	Dolegliwości bólowe			7,52 (0,86)		3,77 (0,90)	**3,75 (bd.)****	<0,001
	Ogólne poczucie zdrowia			4,73 (0,71)		2,64 (0,75)	**2,09 (bd.)***	≤0,05
	Witalność			4,93 (0,91)		3,05 (0,95)	1,88 (bd.)*	bd.
	Funkcjonowanie społeczne			5,26 (0,92)		3,63 (0,96)	1,63 (bd.)*	bd.
	Ograniczenie pełniania ról wynikające z problemów emocjonalnych			3,35 (1,04)		3,68 (1,08)	-0,33 (bd.)*	bd.
	Poczucie zdrowia psychicznego			3,95 (0,96)		2,62 (1,01)	1,33 (bd.)*	bd.
EQ-5D	**Mobilność**	OPAL Broaden (Mease 2017, Strand 2019)	101	-0,29 (0,05)	102	-0,11 (0,05)	**-0,2 (-0,3; -0,1)**	<0,01
	Samoopieka			-0,18 (0,05)		-0,12 (0,05)	-0,1 (-0,2; 0,1)	bd.
	Codzienne aktywności			-0,29 (0,05)		-0,17 (0,05)	-0,1 (-0,3; 0,0)	bd.
	Ból/dyskomfort			-0,28 (0,05)		-0,08 (0,05)	**-0,2 (-0,3; -0,1)**	<0,001
	Lęk/depresja		100	-0,32 (0,06)		-0,21 (0,06)	-0,1 (-0,3; 0,03)	bd.
	EQ-VAS [mm]	OPAL Broaden (Strand 2019)	106	13,10 (2,14)	105	6,37 (2,24)	**6,73 (bd.)***	≤0,05
ASQoL		OPAL Broaden (Strand 2019)	101**	-4,0 (0,46)	102**	-2,1 (0,49)	**-1,90 (bd.)***	<0,01
DLQI		Genovese 2007	32	-3,4 (4,5)	28	-1,7 (5,3)	-1,70 (-4,21; 0,81)*	0,171

*obliczenia własne wnioskodawcy

** wartości odczytane z wykresu, Strand 2019, rys. 4B

Skróty: ADA – adalimumab; PLC – placebo; ksLMPCh – klasyczne syntetyczne leki modyf kujące przebieg choroby; HAQ-DI – *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; SF-36 – *Short Form 36 Health Survey*, EQ-5D – *EuroQoL, 5-Dimension*; PCS – Physical Component Scale; MCS – Mental Component Scale; EQ-VAS – *EuroQoL, Visual Analog Scale*; ASQoL – *Ankylosing Spondylitis Quality of Life*; DLQI – *Dermatology Life Quality Index;* LSM – średnia najmniejszych kwadratów ; LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów; SE – błąd standardowy.

Publikacje Mease 2017 i Strand 2019 (badanie OPAL Broaden) opisują także odsetki chorych, u których wystąpiła istotna klinicznie zmiana wyników poszczególnych kwestionariuszy oceny QoL. W tabeli poniżej przedstawiono odsetki wraz z wartościami OR, RD i NNT dla kwestionariuszy, w których wykazano IS i IK poprawę oceny jakości życia (por. Tabela powyżej), z wyjątkiem EQ-5D, dla którego nie raportowano częstości.

Wykazano, że szansa na wystąpienie IK poprawy wyniku oceny QoL (mierzonej za pomocą kwestionariuszy HAQ-DI, SF-36 PCS i ASQoL) jest ponad dwukrotnie większa u stosujących ADA±ksLMPCh niż w grupie PLC±ksLMPCh.

Tabela 21. Częstość występowania istotnej klinicznie poprawy jakości życia w badaniu OPAL Broaden (długość obserwacji: 3 mies.)

Punkt końcowy [liczba pacjentów, którzy uzyskali IK odpowiedź na leczenie]	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)			
HAQ-DI	96*	51 (53,1)	94	29 (30,9)	**2,54 (1,40; 4,60)**	**0,22 (0,09; 0,36)**	**5 (3; 12)**
SF-36 – PCS	100**	64 (64,0)	102	41 (40,2)	**2,64 (1,50; 4,67)**	**0,24 (0,10; 0,37)**	**5 (3; 10)**
ASQoL	101^	60 (59,4)	102^	43 (42,2)	**2,01 (1,15; 3,51)**	**0,17 (0,04; 0,31)**	**6 (4;25)**

* wnioskodawca przedstawił wyn ki dla pacjentów z początkowym wyn kiem ≥0,35
** wartości odczytane z wykresu, Strand 2019, rys. 3A
^ wartości odczytane z wykresu, Strand 2019, rys. 4B
Skróty: ADA – adalimumab; PLC – placebo; ksLMPCh – klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index; SF-36 – *Short Form 36 Health Survey*; PCS – Physical Component Scale; QoL – Ankylosing Spondylitis Quality of Life; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka; NNT – *Number Needed to Treat;* CI – przedział ufności; IK – istotny klinicznie.

Populacja B

W randomizowanym badaniu Atteno 2010 i rejestrowym BSRBR oceniano jakość życia pacjentów stosujących (ADA, INF lub ETA) ±ksLMPCh przy pomocy kwestionariusza HAQ-DI. Poniższa tabela zawiera szczegółowe dane dotyczące zmiany wartości oceny jakości życia.

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

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – ocena jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza HAQ-DI: ADA vs INF vs ETA (Atteno 2010, BSRBR)

Punkt końcowy [zmiana wyniku]	Badanie (poublikacja)	Obserwacja	ADA±ksLMPCh		Komparator			Różnica median (95% CI)
			N	Mediana (IQR)	ADA±ksLMPCh vs	N	Mediana (IQR)	
HAQ-DI	Atteno 2010	Początek badania	34	1,2 (0; 3)	INF±ksLMPCh	30	1,5 (0; 5)	-0,3 (bd.)
		12 mies.		0,1 (0; 2)			0,1 (0; 0)	0,0 (bd.)
		Początek badania		1,2 (0; 3)	ETA±ksLMPCh	36	1,2 (0; 4)	0,0 (bd.)
		12 mies.		0,1 (0; 2)			0,1 (0; 0)	0,0 (bd.)
	BSRBR (Saad 2010a)	6 mies.	92	1,19 (0,63; 1,88)	INF±ksLMPCh	171	1,25 (0,63; 2,00)	-0,06 (bd.)
					ETA±ksLMPCh	333	1,38 (0,50; 1,88)	-0,19 (bd.)

Skróty: ADA – adalimumab; INF – infliksymab; ETA – etanercept; PLC – placebo; ksLMPCh – klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby; HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index; IQR – rozstęp ćwiartkowy; NNT – *Number Needed to Treat;* CI – przedział ufności.

W badaniu BSRBR jakość życia była dodatkowo oceniona przy pomocy kwestionariusza SF-36 w domenie zdrowia fizycznego i psychicznego. Badanie wykazało istotną statystycznie przewagę ADA w porównaniu z INF w zakresie funkcjonowania w domenie zdrowia fizycznego. Wynik nie przekroczył MCID. Pozostałe wyniki nie były istotne statystycznie. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności – ocena jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza SF-36: ADA vs INF vs ETA (BSRBR)

Punkt końcowy [zmiana wyniku]		Badanie (poublikacja)	Obser-wacja	ADA±ksLMPCh		Komparator			MD (95% CI)
				N	Średnia (SD)	ADA±ksLMPCh vs	N	Średnia (SD)	
SF-36	DZF	BSRBR (Saad 2010a)	6 mies.	92	31,6 (12,8)	INF±ksLMPCh	171	27,7 (14,1)	**3,9 (0,5; 7,3)**
						ETA±ksLMPCh	333	48,7 (12,2)	2,20 (-0,8; 5,2)
	DZP				49,2 (11,4)	INF±ksLMPCh	171	48,6 (10,9)	0,6 (-2,3; 4,5)
						ETA±ksLMPCh	333	48,6 (10,9)	0,5 (-2,2; 3,2)

Skróty: ADA – adalimumab; INF – infliksymab; ETA – etanercept; PLC – placebo; ksLMPCh – klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby; SF-36 – *Short Form 36 Health Survey;* DZF – domena zdrowia fizycznego; DZP – domena zdrowia psychicznego; MD – różnica średnich; SD – odchylenie standardowe; CI – przedział ufności.

Populacja C

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

Klinicznie istotne punkty końcowe związane z przebiegiem choroby

Populacja A

- Zmienne dychotomiczne

Leczenie ADA±ksLMPCh było IS bardziej skuteczne niż PLC±ksLMPCh w zakresie wszystkich punktów końcowych wskazanych przez ekspertów jako istotne klinicznie. Największe różnice na korzyść ramienia ADA w badaniach Genovese 2007 i OPAL Broaden były raportowane dla ACR50 i ACR70. Szczegółwe wyniki zawiera poniższa tabela.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do istotnych klinicznie zmiennych dychotomicznych. Badanie OPAL Broaden (Mease 2017) i Genovese 2007 (długość obserwacji: 3 mies.)

Punkt końcowy	Publikacja	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
ACR20	Mease 2017	106	55 (51,9)	105	35 (33,3)	**2,16 (1,24; 3,76)**	**0,19 (0,05; 0,32)**	**6 (4; 20)**
	Genovese 2007	51	20 (39,2)	49	8 (16,3)	**3,31 (1,29; 8,49)**	**0,23 (0,06; 0,40)**	**5 (3; 17)**
ACR50	Mease 2017	106	35 (33,0)	105	10 (9,5)	**4,68 (2,17; 10,09)**	**0,23 (0,13; 0,34)**	**5 (3; 8)**
	Genovese 2007	51	13 (25,5)	49	1 (2,0)	**16,42 (2,06; 131,18)**	**0,23 (0,11; 0,36)**	**5 (3; 10)**
ACR70	Mease 2017	106	20 (18,9)	105	5 (4,8)	**4,65 (1,67; 19,92)**	**0,14 (0,06; 0,23)**	**8 (5;17)**
	Genovese 2007	51	7 (13,7)	49	0 (-)	**8,06 (1,75; 37,2)***	**0,14 (0,04; 0,24)**	**8 (5; 25)**
PsARC	Mease 2017	106	65 (61,3)	105	47 (44,8)	**1,96 (1,13; 3,39)**	**0,17 (0,03; 0,30)**	**6 (4; 34)**
	Genovese 2007	51	26 (51,0)	49	12 (24,5)	**3,21 (1,37; 7,52)**	**0,26 (0,08; 0,45)**	**4 (3; 13)**

* Obliczono Peto OR.
Skróty: ADA – adalimumab; PLC – placebo; ksLMPCh – klasyczne syntetyczne leki modyf kujące przebieg choroby; ACR – *American College of Rheumatology Index*; PsARC – *Psoriatic Arthritis Response Criteria*; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka; NNT – *Number Needed to Treat*; CI – przedział ufności.

- Zmienne ciągłe

W zakresie wskaźnika DAS-28 CRP odnotowano IS przewagę stosowania ADA±ksLMPCh nad PLC±ksLMPCh.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do istotnych klinicznie zmiennych ciągłych. Badanie OPAL Broaden (Mease 2017, Halliwell 2018) (długość obserwacji: 3 mies.)

Punkt końcowy	Publikacja	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		LSMD (95% CI)	p
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
DAS-28 CRP	Mease 2017, Helliwell 2018	99	-1,51 (0,10)	101	101 (0,11)	**-0,7 (-1,0; -0,5)**	<0,001

Skróty: ADA – adalimumab; PLC – placebo; ksLMPCh – klasyczne syntetyczne leki modyf kujące przebieg choroby; DAS-28 – Disease Activity Score 28; LSM – średnia najmniejszych kwadratów ; LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów; SE – błąd standardowy; CI – przedział ufności.

Populacja B

- Zmienne dychotomiczne

Odpowiedź na leczenie w badaniu Atteno 2010 została oceniona w zgodnie z kryteriami ACR20. Nie stwierdzono IS różnic pomiędzy grupami stosującymi ADA±ksLMPCh, INF±ksLMPCh i ETA±ksLMPCh. Odsetki pacjentów w ww. grupach, którzy osiągnęli odpowiedź zgodną z ACR20 wynosiła odpowiednio: 70,6%, 76,7% i 72,2%. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności – ocena odpowiedzi na leczenie wg ACR20: ADA vs INF vs ETA (Atteno 2010) (długość obserwacji: 12 mies.)

Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh		Komparator			OR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	ADA±ksLMPCh vs	N	n (%)		
ACR20	34	24 (70,6)	INF±ksLMPCh	30	23 (76,7)	0,73 (0,24; 2,24)	-0,06 (-0,28; 0,15)
			ETA±ksLMPCh	36	26 (72,2)	0,92 (0,33; 2,60)	-0,02 (-0,23; 0,20)

Skróty: ADA – adalimumab; INF – infliksymab ; ETA – etanercept; ksLMPCh – klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby; ACR – *American College of Rheumatology Index*; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka; NNT – Number Needed to Treat; CI – przedział ufności.

- Zmienne ciągłe

W badaniu rejestrowym BSRBR oceniano aktywność choroby przy pomocy skali DAS-28. Po 18 miesiącach terapii nie zaoserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami otrzymującymi ADA±ksLMPCh, a pacjentami otrzymującymi INF±ksLMPCh lub ETA±ksLMPCh. Autorzy publikacji Saad 2010 opisujące wyniki oceny aktywności choroby nie podają informacji nt. liczby pacjentów z poszczególnych ramion. Dostępna jest jedynie informacja o ogólnej liczbie pacjentów uwzględnionych w ocenia DAS-28: N = 384. Szczegółowe wyniki zawiera tabela poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności – ocena aktywności choroby mierzona za pomocą skali DAS-28: ADA vs INF vs ETA (BSRBR)

Punkt końcowy	Badanie (poublikacja)	Obser-wacja	ADA±ksLMPCh		Komparator			MD (95% CI)
			N	Średnia (SD)	ADA±ksLMPCh vs	N	Średnia (SD)	
DAS-28	BSRBR (Saad 2010)	18 mies.	bd.	3,2 (1,5)	INF±ksLMPCh	bd.	3,5 (1,6)	-0,3 (bd.)
					ETA±ksLMPCh	bd.	3,3 (1,4)	-0,1 (bd.)

Skróty: ADA – adalimumab; INF – infliksymab; ETA – etanercept; ksLMPCh – klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby; DAS-28 - *Disease Activity Score 28*; MD – różnica średnich; SD – odchylenie standardowe; CI – przedział ufności.

Populacja C

Badania odnalezione w ramach dodatkowego etapu przeglądu pozwalają na ocenę częstości występowania nawrotu choroby i czasu do nawrotu po przerwaniu leczenia bLMPCh z lub bez ksLMPCh. Z uwagi na ograniczenia omówione szczegółowo w rozdz. 4.1.3. i 4.1.4. AWA, wyniki przedstawione w poniższej tabeli wyniki należy traktować poglądowo. Według włączonych badań odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby

po przerwaniu leczenie bLMPCh±ksLMPCh wynosił od 76,9% (Araujo 2013) do 83,3% (CORRONA). Średni czas do wystąpienia nawrotu to od 10,6 tyg. (Araujo 2013) do 52 tyg. (Cantini 2008). Według badania CORRONA mediana czasu do wystąpienia nawrotu to 34,7 tyg.

Tabela 28. Wyniki oceny częstości nawrotów oraz czasu do nawrotu po przerwaniu leczenia biologicznego (Aurajo 2013, Cantini 2008, Chimenti 2013, CORRONA)

Punkt końcowy	Badanie	Metodyka	Okres obserwacji	Podgrupa	Częstość nawrotu		Czas do nawrotu
					N	n (%)	Średnia (SD) [tyg.]
Nawrót choroby	Araujo 2013	obserwacyjne, prospektywne	6 mies. lub do wystąpienia nawrotu	przerwanie ksLMPCh i bLMPCh	26	20 (76,9)	-
	CORRONA (Huyhn 2017, Harrold 2018)	rejestr	bd.	przerwanie bLMPCh	12	10 (83,3)	-
Czas do nawrotu	Araujo 2013	obserwacyjne, prospektywne	6 mies. lub do wystąpienia nawrotu	przerwanie ksLMPCh i bLMPCh	20	-	10,6 (7,4)
	Cantini 2008		19 (±4,3) mies.	przerwanie ksLMPCh i bLMPCh	73	-	52 (10,4)
	Chimenti 2013		bd.	przerwanie bLMPCh	47	-	18,47 (1,62)
	CORRONA	rejestr	bd.	przerwanie bLMPCh	94	-	mediana: 34,7

Skróty: LMPCh - leki modyfikujące przebieg choroby; ksLMPCh – klasyczne syntetycne leki modyf kujące przebieg choroby; bLMPCh – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby; SD – odchylenie standardowe.

Ocena skuteczności na podstawie otwartej, przedłużonej fazy badania Genovese 2007

Pacjenci z ramienia ADA w badaniu Genovese 2007 zostali włączeni do przedłużonej fazy badania *open-label*, stosując adalimumab łącznie przez okres 24 tygodni. Odsetki chorych osiągających odpowiedź na leczenie wzrosły w porównaniu z wynikami 12-tygodniowej, zaślepionej fazy badania, jednak z uwagi na zmianę metodyki (jawność leczenia) wyniki należy interpretować z ostrożnością. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla badania Genovese 2007 w 24-tygodniowym okresie obsewacji.

Tabela 29. Wyniki dodatkowej analizy skuteczności na podstawie otwartej fazy badania Genovese 2007 (długość obserwacji: 24 tyg.)

Punkt końcowy	Publikacja	ADA±ksLMPCh	
		N	n (%)
ACR20	Genovese 2007	51	33 (64,7)
ACR50			22 (43,1)
ACR70			14 (27,5)
PsARC			38 (74,5)

Skróty: ADA – adalimumab; ksLMPCh – klasyczne syntetycne leki modyfikujące przebieg choroby; ACR – *American College of Rheumatology Index.*

Dodatkowa ocena skuteczności na podstawie badań jednoramiennych

Dodatkowa ocena skuteczności została przeprowadzona w oparciu o badania jednoramienne eksperymentalne: Hellman 2019, ACCLAIM (Gladman 2010), STEREO (Van den Bosch 2010, Van den Bosch 2015) oraz obserwacyjne: Behrens 2018, Teoli 2012. Poniższe tabele podsumowują wyniki z tych badań w odniesieniu do punktów końcowych: ACR20, ACR50, ACR70 i PsARC oraz jakości życia. Tam, gdzie było to możliwe, wyniki przedstawiono wyłącznie dla podgrup pacjentów niestosujących wcześniej iTNF.

Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności na podstawie badań jednoramiennych

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Metodyka	Okres obserwacji	Podgrupa	ADA±ksLMPCh	
					N	n (%)
ACR20	Hellman 2019	jednoramienne, eksperymentalne	12 tyg.	ogółem	20	4 (20,0)
	ACCLAIM (Gladman 2010)			bez historii iTNF	90	73 (81,1)

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Metodyka	Okres obserwacji	Podgrupa	ADA±ksLMPCh	
					N	n (%)
	STEREO (Van den Bosch 2010)			ogółem	414	306 (73,9)*
	Behrens 2018	jednoramienne, obserwacyjne	6 mies.	ogółem	1166	699 (59,9)
ACR50	Hellman 2019	jednoramienne, eksperymentalne	12 tyg.	ogółem	20	4 (20,0)
	ACCLAIM (Gladman 2010)			bez historii iTNF	90	54 (60,0)
	STEREO (Van den Bosch 2010)			ogółem	414	211 (51,0)
	Behrens 2018	jednoramienne, obserwacyjne	6 mies.	ogółem	1166	435 (37,3)
ACR70	Hellman 2019	jednoramienne, eksperymentalne	12 tyg.	ogółem	20	7 (35,0)
	ACCLAIM (Gladman 2010)			bez historii iTNF	90	23 (25,6)
	STEREO (Van den Bosch 2010)			ogółem	414	132 (31,9)*
	Behrens 2018	jednoramienne, obserwacyjne	6 mies.	ogółem	1166	221 (19,0)
PsARC	ACCLAIM (Gladman 2010)	jednoramienne, eksperymentalne	12 tyg.	bez historii iTNF	90	65 (72,2)*
	STEREO (Van den Bosch 2010)			ogółem	414	323 (78,0)

* Wnioskodawca konserwatywnie przyjął najniższą możliwą wartość n dla, której odsetek po zaokrągleniu daje wartość wskazaną w publ kacji.
Skróty: ADA – adalimumab; ksLMPCh – klasyczne syntetycne leki modyfikujące przebieg choroby; ACR – *American College of Rheumatology Index;* PsARC – *Psoriatic Arthritis Response Criteria*.

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

Tabela 31. Wyniki oceny jakości życia na podstawie badań jednoramiennych

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	Metodyka	Okres obserwacji	ADA±ksLMPCh		p
				N (N początkowa)	Różnica średnich (SD)	
HAQ-DI	Hellman 2019	jednoramienne, eksperymentalne	12 tyg.	20 (20)	**-0,33 (0,45)***	**0,004**
	ACCLAIM (Gladman 2010)			127 (127)	**-0,44 (0,53)**	**<0,001***
	STEREO (Van den Bosch 2010)			412 (439)	-0,52 (0,52)	bd.
DLQI**	STEREO (Van den Bosch 2010)			263 (310)	-4,6 (5,8)	bd.

* Obliczenia wnioskodawcy.
** Uwzględniono tylko pacjentów z początkową wartością DLQI>0.
Skróty: ADA – adalimumab; ksLMPCh – klasyczne syntetycne leki modyfikujące przebieg choroby; HAQ-DI – *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; DLQI – *Dermatology Life Quality Index;* SD – odchylenie standardowe.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa dotyczy wyłącznie populacji A i B. W populacji C ocenianio częstość występowania nawrotu i czas do jego wystąpienia, zatem ocena bezpieczeństwa nie dotyczyła tej grupy pacjentów.

Zgon

Populacja A

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

Populacja B

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

Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania zgonu: ADA vs INF vs ETA (BSRBS; okres obserwacji: 18 mies.)

Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh		Komparator			OR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	ADA±ksLMPCh vs	N	n (%)		
Zgon	92	2 (2,2)	INF±ksLMPCh	171	8 (4,7)	0,45 (0,09; 2,18)	-0,03 (-0,07; 0,02)
			ETA±ksLMPCh	333	15 (4,5)	0,47 (0,11; 2,10)	-0,02 (-0,06; 0,01)

Skróty: ADA – adalimumab; INF – infliksymab ; ETA – etanercept; ksLMPCh – klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby; ACR – *American College of Rheumatology Index*; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka.

Zdarzenia niepożądane

Populacja A

Różnice w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w badaniach OPAL Broaden i Genovese 2007 nie były istotne statystycznie, a częstość występowania SAEs w grupie ADA w obu badaniach nie przekroczyła 2%.

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały IS rzadziej w grupie ADA niż w grupie PLC (badanie Genovese 2007; 52,9% vs 79,6%, OR = 0,29). W badaniu OPAL Broaden nie zaobserwowano IS różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, a odsetki ADA vs PLC wynosiły 46,2% vs 35,2%.

AEs występującymi IS rzadziej u pacjentów stosujących adalimumab względem grupy kontrolnej w badaniu Genovese 2007 były: zaostrzenie łuszczycy (3,9% vs 16,3%, OR = 0,21) i zaostrzenie ŁZS (2,0% vs 14,3%, OR = 0,12).

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

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

Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania AEs i SAEs. Badanie OPAL Broaden (Mease 2017) i Genovese 2007 (długość obserwacji: 3 mies.)

Punkt końcowy	Publikacja	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
SAEs	Mease 2017	106	1 (0,9)	105	1 (1,0)	0,99 (0,06; 16,05)	-0,0001 (-0,03; 0,03)	-
	Genovese 2007	51	1 (2,0)	49	2 (4,1)	0,47 (0,04; 5,36)	-0,02 (-0,09; 0,05)	-
AEs ogółem	Mease 2017	106	49 (46,2)	105	37 (35,2)	1,58 (0,91; 2,75)	0,11 (-0,02; 0,24)	-
	Genovese 2007	51	27 (52,9)	49	39 (79,6)	**0,29 (0,12; 0,70)**	**-0,27 (-0,44; -0,09)**	**4 (3; 12)**
AEs: Zakażenia pasożytnicze ogółem	Genovese 2007	51	9 (17,6)	49	16 (32,7)	0,44 (0,17; 1,13)	-0,15 (-0,32; 0,02)	-

Punkt końcowy	Publikacja	ADA±ksLMPCh		PLC±ksLMPCh		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
		N	n (%)	N	n (%)			
AEs: Zakażenia pasożytnicze GDO	Mease 2017	106	3 (2,8)	105	5 (4,8)	0,58 (0,14; 2,50)	-0,02 (-0,07; 0,03)	-
	Genovese 2007	51	7 (13,7)	49	4 (8,2)	1,79 (0,49; 6,55)	0,06 (-0,07; 0,18)	-
AEs: Zaostrzenie łuszczycy	Genovese 2007	51	2 (3,9)	49	8 (16,3)	**0,21 (0,04; 1,04)**	**-0,12 (-0,24; -0,01)**	**9 (5; 100)**
AEs: Zaostrzenie ŁZS	Genovese 2007	51	1 (2,0)	49	7 (14,3)	**0,12 (0,01; 1,01)**	**-0,12 (-0,23; -0,02)**	**9 (5; 50)**
AEs: ból w miejscu wkłucia	Genovese 2007	51	6 (11,8)	49	6 (12,2)	0,96 (0,29; 3,19)	-0,005 (-0,13; 0,12)	-
AEs prowadzące do przerwania leczenia	Mease 2017	106	2 (1,9)	105	1 (1,0)	2,00 (0,18; 22,40)	0,01 (-0,02; 0,04)	-
	Genovese 2007	51	1 (2,0)	49	2 (4,1)	0,47 (0,04; 5,36)	-0,02 (-0,09; 0,05)	-

Skróty: ADA – adalimumab; PLC – placebo; ksLMPCh – klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby; AE – zdarzenie niepożądane; SAE – poważne zdarzenie niepożądane; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka; NNT – *Number Needed to Treat*; CI – przedział ufności.

Populacja B

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

Tabela 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania AE. Badanie Atteno 2010 (długość obserwacji: 12 mies.)

Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh		Komparator			OR (95% CI)	RD (95% CI)
	N	n (%)	ADA±ksLMPCh vs	N	n (%)		
AEs ogółem	34	2 (5,9)	INF±ksLMPCh	30	7 (23,3)	0,21 (0,04; 1,08)	-0,17 (-0,35; -0,004)
			ETA±ksLMPCh	36	6 (16,7)	0,31 (0,06; 1,67)	-0,11 (-0,25; 0,045)

Skróty: ADA – adalimumab; INF – infliksymab ; ETA – etanercept; ksLMPCh – klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby; AE – zdarzenia niepożądane; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka; NNT – Number Needed to Treat; CI – przedział ufności.

Rejestr BSRBR dostarcza dane wyłącznie w zakresie odsetków pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. Z uwagi na nieznaną liczbę pacjentów ogółem i liczbę zarejestrowanych przypadków AEs, niemożliwa jest statystyczna analiza wyników. Dostępne dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania AE. Badanie BSRBR (Saad 2010) (długość obserwacji: 18 mies.)

Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh		INF±ksLMPCh		ETA±ksLMPCh	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	bd.	bd. (11,6)	bd.	bd. (12,7)	bd.	bd. (6,9)

Skróty: ADA – adalimumab; INF – infliksymab ; ETA – etanercept; ksLMPCh – klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby; AE – zdarzenia niepożądane.

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

Do oceny bezpieczeństwa w dodatkowej fazie badania zakwalifikowano pacjentów z obu ramion pierwszej, zaślepionej fazy badania. W ciągu 12-tygodniowego okresu obserwacji (tygodnie: 12 – 24) w tej fazie badania

Genovese 2007 nie wystąpił żaden zgon. W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych oraz najczęściej występujących (>10%) zdarzeń niepożądanych.

Tabela 36. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa – częstość występowania AEs na podstawie przedłużonej fazy badania Genovese 2007 (okres obserwacji: 12 tyg.)

Punkt końcowy	ADA±ksLMPCh	
	N	n (%)
Poważne zdarzenie niepożądane (SAEs)	97	3 (3,1)
Zdarzenie niepożądane (AEs) ogółem		53 (54,6)
AEs: Zakażenia pasożytnicze ogółem		29 (29,9)
AEs prowadzące do przerwania leczenia		6 (6,2)

Skróty: ADA – adalimumab; ksLMPCh – klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby; AE – zdarzenia niepożądane; SAE – poważne zdarzenie niepożądane.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie badań jednoramiennych

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

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

Tabela 37. Wyniki dodatkowej analizy bezpieczeństwa – częstość występowania SAEs i AEs na podstawie badania ACCLAIM i STEREO (okres obserwacji: 12 tyg.)

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	ADA±ksLMPCh	
		N	n (%)
Poważne zdarzenie niepożądane (SAEs) ogółem	ACCLAIM (Gladman 2010)	127	3 (2,4)
	STEREO (Van den Bosch 2010)	442	18* (4,1)
SAEs: zakażenia pasożytnicze			3** (0,7)
SAEs: toksyczne zapalenie wątroby			1 (0,2)
SAEs: udar naczyniowy mózgu	ACCLAIM (Gladman 2010)	127	1 (0,8)
SAEs: nasilenie ŁZS			1 (0,8)
SAEs: zakrzepica naczyń mózgowych			1 (0,8)
SAEs: prowadzące do przerwania leczenia			1 (0,8)
Zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem	ACCLAIM (Gladman 2010)	127	81 (63,8)
	STEREO (Van den Bosch 2010)	442	310 (70,1)
AEs o ciężkim nasileniu	ACCLAIM (Gladman 2010)	127	5 (3,9)
AEs: zakażenia i zarażenia pasożytnicze			23 (18,1)

* Wystąpiło 21 zdarzeń u 18 pacjentów.
** Wystąpiły 4 zdarzenia u 3 pacjentów.
Skróty: ADA – adalimumab; ksLMPCh – klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby; AE – zdarzenia niepożądane; SAE – poważne zdarzenie niepożądane.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania własnego analitycy nie odnaleźli innych publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii lekowej w przedmiotowym wskazaniu.

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

ChPL Hyrimoz

Zgodnie z ChPL Hyrimoz działania niepożądane występujące bardzo często (≥1/10) obejmują:

- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zakażenia dróg oddechowych, w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki);
- Zaburzenia krwi i układu chłonnego (leukopenia, w tym neutropenia i agranulocytoza oraz niedokrwistość);
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (zwiększenie stężenia lipidów);
- Zaburzenia układu nerwowego (bóle głowy);
- Zaburzenia żołądka i jelit (bóle brzucha, nudności i wymioty);
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych);
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (wysypka, w tym złuszczająca się wysypka);
- Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej (odczyn w miejscu wstrzyknięcia, w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia).

Zakażenia

Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia. […] Pacjentów należy wobec tego poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po leczeniu produktem leczniczym Hyrimoz. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne. Leczenia produktem leczniczym Hyrimoz nie wolno rozpoczynać u pacjentów z czynnym zakażeniem, w tym z przewlekłymi lub miejscowymi zakażeniami, do czasu opanowania zakażenia. U pacjentów narażonych na gruźlicę i pacjentów, którzy podróżowali w rejonach o wysokim ryzyku zachorowania na gruźlicę lub występujących endemicznie grzybic, takich jak histoplazmoza, kokcydioidomykoza lub blastomykoza, przed rozpoczęciem terapii należy rozważyć oczekiwane korzyści i możliwe zagrożenia związane z leczeniem produktem leczniczym Hyrimoz.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV), otrzymujących antagonistę TNF w tym adalimumab, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hyrimoz, u pacjentów należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. […] Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów, u których kontynuowano leczenie adalimumabem po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu leczniczego Hyrimoz u tych pacjentów. Wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów z intensywnym leczeniem immunosupresyjnym w wywiadzie lub pacjentów z łuszczycą leczonych w przeszłości metodą PUVA, należy poddać badaniu na obecność raka skóry niebędącego czerniakiem przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem leczniczym Hyrimoz. U pacjentów leczonych antagonistami TNF, w tym adalimumabem, informowano również o czerniaku i raku z komórek Merkla.

Równoczesne podawanie biologicznych DMARD lub antagonistów TNF

Poważne zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą, podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi antagonistami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą. Nie zaleca się równoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi DMARD (np. anakinra i abatacept) lub innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

URPL

2008

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

EMA

2016

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

2013

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

FDA

2018

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

4.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania adalimumabu (ADA) u pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS). Na potrzeby przeprowadzenia przeglądu systematycznego oraz porównania skuteczności i bezpieczeństwa ADA z odpowiednimi komparatorami, wyodrębniono trzy subpopulacje: A – pacjenci z ŁZS niespełniający kryteriów włączenia do obowiązującego programu lekowego B.35., B – pacjenci kwalifikujący się do PL B.35., C – pacjenci wykluczeni z PL B.35. na skutek zbyt długiego czasu leczenia lub utrzymującej się odpowiedzi na leczenie.

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie (IS) przewagę ADA±ksLMPCh nad PLC±ksLMPCh w zakresie większości punktów końcowych dotyczących jakości życia w populacji A. Dla populacji B wykazano

jedynie IS wyższość ADA nad INF w ocenie domeny zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36. W populacji C nie oceniano jakości życia.

W zakresie odpowiedzi na leczenie, ADA prezentuje IS przewagę w populacji A nad PLC±ksLMPCh we wszystkich punktach końcowych wskazanych jako istotne klinicznie przez ekspertów: ACR20, ACR50, ACR70, PsARC, DAS-28. Dla populacji B nie dowiedziono IS różnic w skuteczności ADA vs ETA i vs INF na podstawie włączonych badań pierwotnych. Do oceny skuteczności w populacji C posłużono się częstością występowania nawrotów po przerwaniu leczenia biologicznego oraz czasem do wystąpienia nawrotu. Nawrót choroby wystąpił u 76,9% do 83,3% pacjentów, a średni czas do jego wystąpienia to od 10,6 tyg. do 52 tyg.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzna tylko dla populacji A oraz B. W badaniach włączonych dla populacji A nie raportowono wystąpienia zgonu. Nie stwierdzono IS różnic w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych. Wśród wszystkich zdarzeń niepożądanych (AEs) odnotowano IS mniejszą szansę na wystąpienie AEs ogółem w ramieniu ADA niż w ramieniu PLC. Dodatkowo wykazano IS mniejszą szansę w grupie stosującej ADA na wystąpienie AEs: zaostrzenia łuszczycy oraz zaostrzenia ŁZS.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym odnaleziono 15 przeglądów systematycznych, z których jeden (Lu 2019) został uwzględniony w AKL wnioskodawcy. Wyniki przeglądu nie wykazały IS różnic pomiędzy ADA i przyjętymi w AKL komparatorami dla populacji B pod względem skuteczności i bezpieczeństwa.

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

Poważnymi ograniczeniami obarczone są również część AKL dotyczące populacji A i B. Badanie OPAL Broaden (populacja A) zostało zaprojektowane w celu wykazania wyższości tofacytynibu nad brakiem leczenia, a ramię pacjentów przyjmujących adalimumab stanowiło aktywną grupę kontrolną. Badanie może więc nie mieć mocy statystycznej do wnioskowania zaprezentowanego w AKL wnioskodawcy. W badaniu Genovese 2007 (populacja A) porównanie przeprowadzone w 32,7% badanej próby prawdopodobnie nie dotyczyło przyjętego komparatora.

Badania pierwotne odnalezione dla populacji B odnoszą się tylko do części przyjętych komparatorów (infliksymab, etanercept). Nie przedstawiono dowodów dla golimumabu, sekukinumab i certolizumab pegol które również są objęte PL B.35., są więc komparatorami dla populacji B. W populacji B ocena bezpieczeństwa adalimumabu jest bardzo utrudniona ze względu na niewielką ilość danych dostępnych w analizowanym zakresie.

Ograniczeniem jest również stosowanie skal i kwestionariuszy dedykowanych innym schorzeniem niż ŁZS (np. skala ACR zaprojektowana dla reumatoidalnego zapalenia stawów, czy kwestionariusz ASQoL dla chorych na zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa). Dotyczy to również pierwszorzędowych punktów końcowych we włączonych badaniach.

Ponadto włączone do AKL badania pierwotne w marginalnym stopniu dostarczają danych o skuteczności adalimumabu po wcześniejszym leczeniu iTNF, a biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, taka sytuacja kliniczna może zaistnieć w praktyce.

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

Ocena zasadności stosowania produktu leczniczego Hyrimoz (adalimumab, ADA) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: "Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym".

Technika analityczna

Przeprowadzono porównanie metodą analizy kosztów-użyteczności (CUA). W analizie wnioskodawcy przedstawiono również zestawienie kosztów i konsekwencji.

Porównywane interwencje

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził osobne modelowanie dla trzech subpopulacji (opisanych szerzej w danych wejściowych do modelu, rozdz. 5.1.2 AWA) stanowiących łącznie populację docelową. Komparatorami w tych subpopulacjach są poszczególne ścieżki leczenia przedstawione na schemacie modelu.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (51,9-letni).

Model

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem modelu Markowa zaimplementowanego w skoroszycie MS Excel. Wnioskodawca wykorzystał model niejednorodny, czyli taki w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

Model analizy ekonomicznej umożliwia porównanie scenariusza istniejącego, w którym adalimumab jest refundowany w ramach programu lekowego leczenia ŁZS ze scenariuszem nowym, w którym ADA będzie refundowany w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: "Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym".

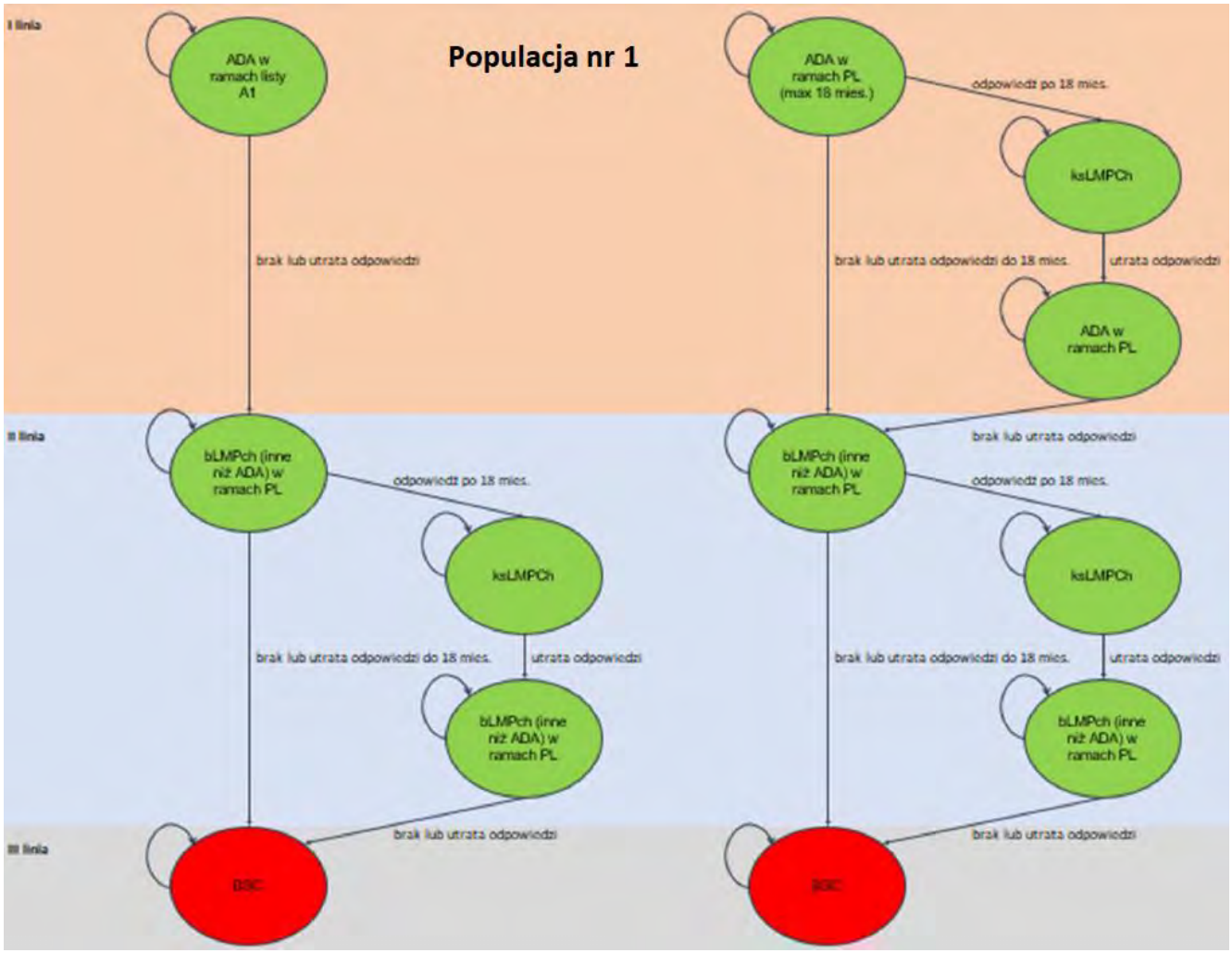
W modelu uwzględniono następujące stany: odpowiedź na leczenie, utrata odpowiedzi na leczenie, brak odpowiedzi na leczenie oraz zgon. Zmiana między stanami może zachodzić w cyklach 3-miesięcznych, a dodatkowo w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia obliczono z wykorzystaniem danych z badań włączonych do analizy klinicznej.

Przyjęto, że w modelu jako leczenie bLMPCh w ramach PL stosuje się terapię z wykorzystaniem jednej spośród substancji: etanercept, infliksymab, golimumab lub certolizumab pegol, natomiast nie uwzględniono sekukinumabu, którego udziały uznano za pomijalnie małe.

Poniżej przedstawiono schemat modelu leczenia populacji docelowej, którą podzielono na 3 osobne subpopulacje.

Populacja nr 1 – chorzy kwalifikujący się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego PL leczenia ŁZS

Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy [źródło: AE wnioskodawcy, str. 19]

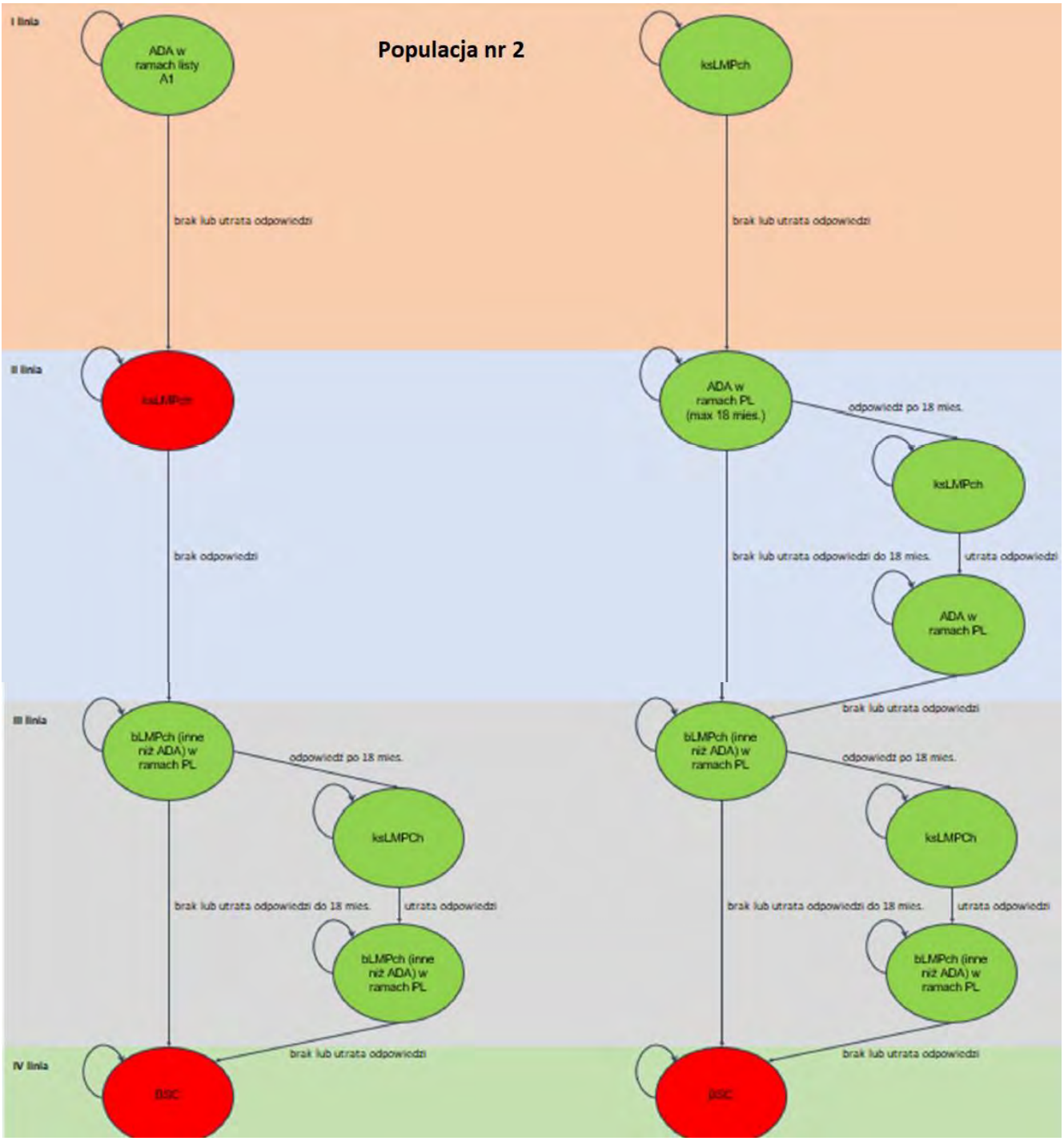


Wg modelu wnioskodawcy możliwa ścieżka leczenia populacji nr 1 obejmuje:

- w ramieniu interwencji podanie adalimumabu dostępnego w aptece na receptę,
- w ramieniu komparatora - podanie adalimumabu refundowanego w ramach programu lekowego. Ponieważ wg zapisów PL przy pierwszym podawaniu leku biologicznego czas leczenia ADA nie może być dłuższy niż 18 miesięcy, po tym czasie należy przerwać leczenie, a chory w modelu otrzymuje leczenie podtrzymujące (ksLMPCh). Dopiero po wystąpieniu wznowy choroby możliwy jest powrót do leczenia ADA w ramach PL i kontynuowanie do momentu utraty odpowiedzi.

W przypadku braku/utraty odpowiedzi na leczenie ADA zarówno w ramieniu interwencji, jak i komparatora, chory rozpoczyna terapię, innym niż ADA ,biologicznym LMPCh (bLMPCh) w ramach programu lekowego leczenia ŁZS. Zatem dalsza ścieżka leczenia nie różni się w obu ramionach.

Populacja nr 2 – chorzy niekwalifikujący się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego PL leczenia ŁZS ze względu na niepowodzenie leczenia tylko jednym ksLMPCh

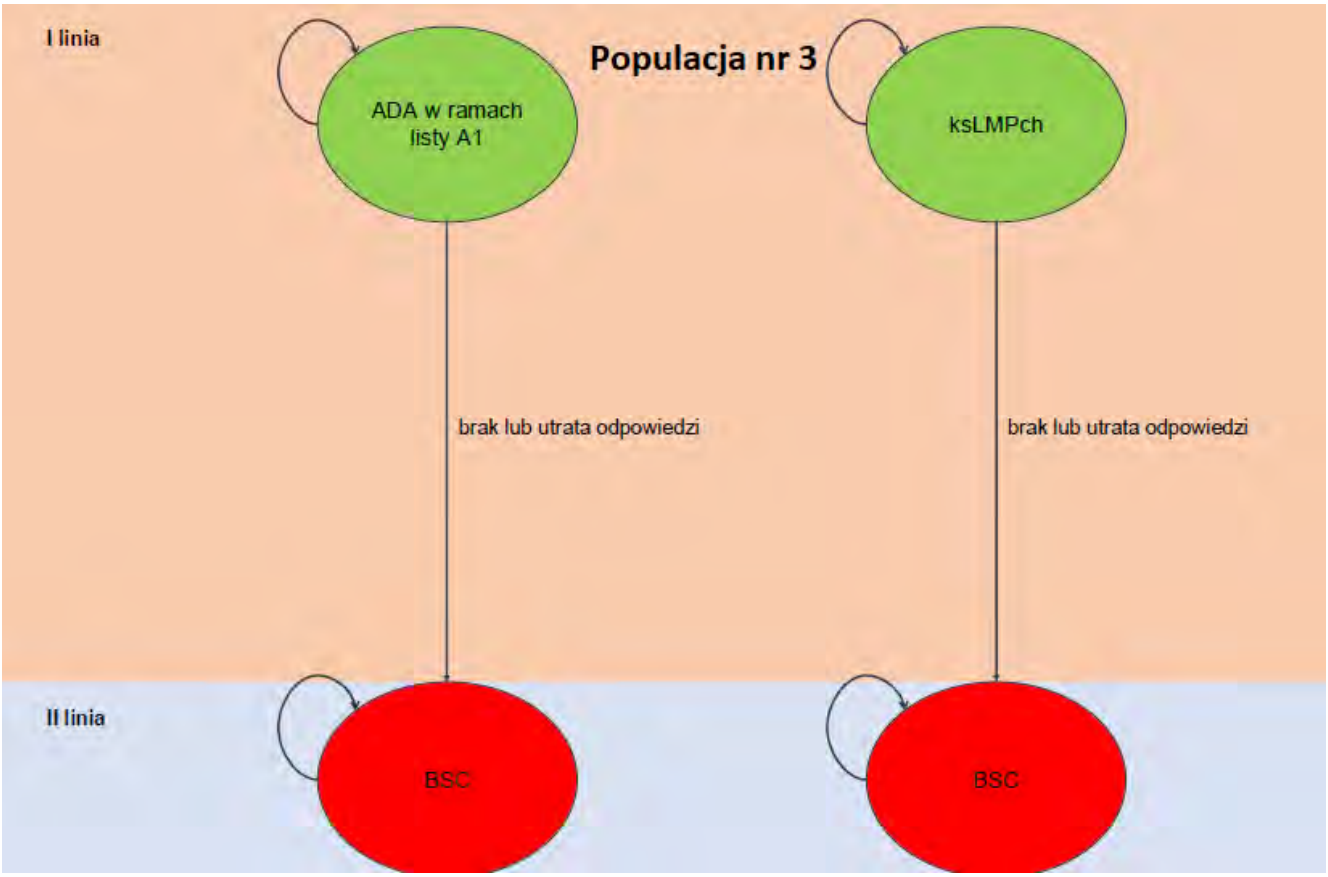


W populacji nr 2 modelowana ścieżka leczenia wygląda następująco:

- w ramieniu interwencji pacjent rozpoczyna leczenie od adalimumabu dostępnego w aptece na receptę. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie przechodzi na leczenie kolejnym ksLMPCh, a dopiero potem może być włączony do leczenia innym bLMPCh w ramach PL leczenia ŁZS.
- w ramieniu komparatora pacjent musi być najpierw leczony jeszcze jednym ksLMPCh zanim rozpocznie leczenie ADA w ramach PL. Podobnie jak w populacji nr 1 ze względu na zapisy programu leczenie musi zostać przerwane po maksymalnie 18 miesiącach leczenia ADA, a pacjent przechodzi na leczenie ksLMPCh zanim może być ponownie włączony do PL.

Kolejne linie leczenia (III i IV) wyglądają tak samo zarówno w ramieniu interwencji jak i komparatora.

Populacja nr 3 – chorzy, którzy nie kwalifikują się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego PL leczenia ŁZS ze względu na łuszczycowe zapalenie stawów postaci innej niż ciężka



W populacji nr 3 ścieżka leczenia obejmuje:

- w ramieniu interwencji - podanie ADA dostępnego w aptece na receptę.
- w ramieniu komparatora - podanie ksLMPCh, ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia do PL leczenia ŁZS.

W obu ramionach w przypadku braku odpowiedzi na leczenie w kolejnej linii leczenia stosowane jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przeprowadził osobne modelowanie dla trzech subpopulacji stanowiących łącznie populację docelową:

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

Pozostałe założenia dot. przyjętej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Założenia populacyjne przyjęte w modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Źródło
Średni wiek wejścia do modelu (lata)	48,1	średnia ważona wieku z badań OPAL Broaden i Genovese 2007
Odsetek mężczyzn	48,1%	średni ważony odsetek z badań OPAL Broaden i Genovese 2007
Masa ciała chorych (kg)	84,3	średnia ważona masa ciała z badań OPAL Broaden i Genovese 2007

Skuteczność kliniczna

Wnioskodawca na podstawie wyników przeprowadzonej analizy klinicznej przyjął wyższą skuteczność kliniczną adalimumabu względem ksLMPCh, natomiast w przypadku porównania ADA względem innych bLMPCh stosowanych w ramach PL leczenia ŁZS przyjął brak różnic w skuteczności. W poniższej tabeli przedstawiono parametry dotyczące skuteczności klinicznej przyjęte w AE wnioskodawcy.

Tabela 39. Założenia dot. skuteczności klinicznej przyjęte w AE wnioskodawcy

Parametr	Wartość parametru w analizie podstawowej	Źródło
Ryzyko zgonu chorych na ŁZS względem populacji generalnej	1,36	średnia wartość z badania Ali 2007
Ryzyko zgonu chorych odpowiadających na leczenie względem populacji generalnej	1,00	przyjęto, że śmiertelność chorych odpowiadających na leczenie jest taka sama jak w populacji generalnej
Ryzyko zgonu chorych nieodpowiadających na leczenie względem populacji generalnej	1,36	średnia wartość z badania Ali 2007
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie pierwszym bLMPCh	58,0%	*OPAL Broaden (Mease 2017) i Genovese 2007*
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie ksLMPCh	38,3%	
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie pierwszym bLMPCh w przeliczeniu na cykl	95,6%	Rodgers 2011
Prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie ksLMPCh w przeliczeniu na cykl	76,9%	Mease 2004
[redacted]	[redacted]	Ankieta wśród ekspertów klinicznych; Araujo 2013
Prawdopodobieństwo uzyskania ponownej odpowiedzi na leczenie bLMPCh po nieskutecznym ksLMPCh	95,6%	Rodgers 2011
Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie kolejnym bLMPCh po nieskuteczności leczenia pierwszym bLMPCh	52,1%	OPAL Broaden (Mease 2017), Genovese 2007, ACCLAIM (Gladman 2010)

Skróty: ksLMPCh - klasyczne, syntetyczne LMPCh, bLMPCh - biologiczne LMPCh, BSC - najlepsze leczenie wspomagające

Dane kosztowe

W analizie uwzględniono koszty:

- koszty leków:
  - bLMPCh (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol),
  - ksLMPCh (azatiopryna, chlorochina, cyklosporyna, leflunomid, metotreksat, sulfasalazyna),
  - NLPZ, GKS (ibuprofen, diklofenak, naproksen, metyloprednizon, prednizon, triamcynolon);

- koszty podania leków
    - bLMPCh (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol) - w analizie podstawowej założono podanie ambulatoryjne za wyjątkiem infliksymabu, który podawany jest w ramach hospitalizacji;
    - ksLMPCh (azatiopryna, chlorochina, cyklosporyna, leflunomid, metotreksat, sulfasalazyna) - podanie podskórne ambulatoryjnie,
    - NLPZ, GKS (ibuprofen, diklofenak, naproksen, metyloprednizon, prednizon, triamcynolon) - założono brak kosztu podania za wyjątkiem metyloprednizonu w formie roztworu (podanie ambulatoryjne);
- koszty kwalifikacji chorych do programu lekowego;
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia.

W analizie wnioskodawca pominął koszty leczenia zdarzeń niepożądanych ponieważ w analizie klinicznej nie wykazano istotnych różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorami w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania tych terapii. Dawkowanie wszystkich leków uwzględnionych w analizie przyjęto na podstawie poszczególnych charakterystyk produktów leczniczych.

Tabela 40. Parametry kosztowe przyjęte w AE wnioskodawcy

Parametr	Wartość [zł]	Źródło
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt ADA za 1 mg w ramieniu komparatora (PLN)	10,46	Dane NFZ (Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2019 r.)
Koszt ETA za 1 mg (PLN)	6,30	Dane NFZ (Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2019 r.)
Koszt INF za 1 mg (PLN)	6,06	Dane NFZ (Komunikat DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych za okres od stycznia 2018 r. do sierpnia 2019 r.)
Koszt GOL za 1 mg (PLN)	60,14	*Dane refundacyjne NFZ (Komunikat DGL styczeń - marzec 2019 r.)*
Koszt CER za 1 mg (PLN)	5,10	*Dane refundacyjne NFZ (Komunikat DGL styczeń - marzec 2019 r.)*
Koszt SEK za 1 mg (PLN)	4,12	*Dane refundacyjne NFZ (Komunikat DGL styczeń - marzec 2019 r.)*
Średni koszt BSC w cyklu (PLN)	18,00 - perspektywa NFZ 90,66 zł - perspektywa wspólna	*Dane refundacyjne NFZ (Komunikat DGL styczeń - marzec 2019 r.)*
Średni koszt ksLMPCh w cyklu (PLN)	221,92 - perspektywa NFZ 285,29 - perspektywa wspólna	*Dane refundacyjne NFZ (Komunikat DGL styczeń - marzec 2019 r.)*
Koszt monitorowania w *Programie lekowym ŁZS* – ryczałt roczny (PLN)	778,75	*Zarządzenie programy lekowe*
Koszt badań w ramach monitorowania chorego na ŁZS poza PL (PLN)	67,00	*Świadczenie specjalistyczne W12 (Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna)*
Koszt kwalifikacji do *Programu lekowego ŁZS* (PLN)	338,00	*Zarządzenie programy lekowe*
Koszt podania leku we wlewie dożylnym w ramach PL (PLN)	486,72	*Zarządzenie programy lekowe*

Koszt podskórnego podania leku w ramach PL (PLN)	108,16	*Zarządzenie programy lekowe*
Koszt podskórnego/domięśniowego podania leku poza PL (PLN)	34,00	*Świadczenie specjalistyczne W11 (Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna)*

Skróty: ADA - adalimumab, ETA - etanercept, GOL - golimumab, CER - certolizumab pegol, SEK - sekukinumab, INF - infl ksymab, PL - program lekowy

Użyteczności stanów zdrowia

Do obliczenia użyteczności stanów zdrowia wykorzystano publikacje Mease 2017 i Genovese 2007, wg których przedstawiono wyniki w skali HAQ-DI. Obliczono średnią ważoną wartość HAQ-DI w momencie wejścia do modelu (1,09). W opracowaniu Rodgers 2011 przedstawiono natomiast średnie (oraz 95% przedziały ufności) zmiany wyniku HAQ-DI względem wartości początkowych. Otrzymane wartości przeliczono na wartości wg skali EQ-5D korzystając z funkcji mapującej przedstawionej w publikacji Bansback 2006. Wartości te posłużyły do oszacowania użyteczności chorych odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie bLMPCh, ksLMPCh oraz BSC, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w AE wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Użyteczność chorych w momencie wejścia do modelu (EQ-5D)	0,482	Rodgers 2011, Mease 2017, Bansback 2006, Genovese 2007
Użyteczność chorych odpowiadających na leczenie bLMPCh (EQ-5D)	0,664	
Użyteczność chorych nieodpowiadających na leczenie bLMPCh (EQ-5D)	0,535	
Użyteczność chorych odpowiadających na leczenie ksLMPCh i BSC (EQ-5D)	0,557	
Użyteczność chorych nieodpowiadających na leczenie ksLMPCh i BSC (EQ-5D)	0,482	

Skróty: ksLMPCh - klasyczne, syntetyczne LMPCh, bLMPCh - biologiczne LMPCh, BSC - najlepsze leczenie wspomagające

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową dla efektów zdrowotnych wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z Wytycznymi HTA Agencji.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy kosztów użyteczności przedstawione przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 42. Wyniki analizy podstawowej AE – źródło AE wnioskodawcy

Kategoria	Populacja 1		Populacja 2		Populacja 3	
	Technologia wnioskowana	Komparator	Technologia wnioskowana	Komparator	Technologia wnioskowana	Komparator
Perspektywa płatnika publicznego						
Koszt leczenia [zł]						
Koszt inkrementalny [zł]						
Efekt [QALY]						
Efekt inkrementalny [QALY]						
ICUR [zł/QALY]						

Kategoria	Populacja 1		Populacja 2		Populacja 3	
	Technologia wnioskowana	Komparator	Technologia wnioskowana	Komparator	Technologia wnioskowana	Komparator
Perspektywa wspólna						
Koszt leczenia [zł]						
Koszt inkrementalny [zł]						
Efekt [QALY]						
Efekt inkrementalny [QALY]						
ICUR [zł/QALY]						

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wprowadzenie adalimumabu do refundacji aptecznej w miejsce refundacji w ramach programu lekowego, wiąże się z wyższymi kosztami, ale również z korzystniejszymi efektami zdrowotnymi. Z przeprowadzonej analizy wnioskodawcy wynika, że wnioskowana technologia jest w każdym z uwzględnionych porównań. , o którym mowa w ustawie o refundacji (147 024 zł/QALY).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, obliczone przez wnioskodawcę wartości progowych cen zbytu netto poszczególnych opakowań leków, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, przedstawiono w tabeli poniżej. Ceny progowe oszacowane w analizie podstawowej są od wnioskowanej ceny zbytu netto niezależnie od przyjętej perspektywy analizy (NFZ lub NFZ + pacjent).

Tabela 43. Ceny progowe leku Hyrimoz dla scenariusza podstawowego – źródło AE wnioskodawcy

Perspektywa	Progowa cena zbytu netto [zł]		
	Populacja 1	Populacja 2	Populacja 3
Perspektywa płatnika publicznego			
Perspektywa wspólna			

W związku z wynikami AKL, które nie dowodzą wyższości technologii wnioskowanej nad lekami refundowanymi w ramach Programu lekowego leczenia ŁZS (bLMPCh), w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wartość ceny zbytu netto, przy której koszt stosowania preparatu Hyrimoz nie jest wyższy od kosztu terapii lekiem biologicznym LMPCh refundowanym w ramach PL leczenia ŁZS, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów (najniższym koszcie stosowania), czyli terapii ADA w ramach programu lekowego, od kosztu komparatora przyjętego w wariancie podstawowym analizy wnioskodawcy. Tym samym cena zbytu netto leku Hyrimoz, przy której koszt stosowania wnioskowanego leku nie będzie wyższy od kosztu komparatora jest w wariancie analizy zgodnym z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

Tabela 44. Cena zbytu netto zgodna z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Cena zbytu netto Hyrimoz zgodna z art. 13 ust. 3 [zł]		

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości:

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla 36 scenariuszy, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości AE – źródło AE wnioskodawcy

Nr scenariusza	Wariant analizy wrażliwości	Wartość parametru z analizy podstawowej	Wartość parametru w analizie wrażliwości
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			

Nr scenariusza	Wariant analizy wrażliwości	Wartość parametru z analizy podstawowej	Wartość parametru w analizie wrażliwości
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			
32			
33			
34			
35			
36			

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono na wykresie tornado poniżej. W ramach populacji nr 1 pominięto scenariusze nr 2, 3 oraz 23, a w populacji nr 2 pominięto scenariusz nr 22, ponieważ ich wyniki ICUR wskazują

W przypadku scenariuszy wśród populacji nr 1 największy wpływ na wyniki analizy ma przyjęcie:

W przypadku scenariuszy wśród populacji nr 2 największy wpływ na wyniki analizy ma przyjęcie:

W przypadku scenariuszy wśród populacji nr 3 największy wpływ na wyniki analizy ma przyjęcie:

Poniżej przedstawiono wykresy tornado osobno dla kazdej subpopulacji.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości:

Wnioskodawca odstąpił od wykonania analizy probabilistycznej ponieważ na podstawie uzyskanych wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości stwierdził, iż uwzględnienie alternatywnych scenariuszy analizy i zmiany

wartości pojedynczych parametrów nie powodują zmiany wnioskowania w zakresie opłacalności, tj. technologia wnioskowana .

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Wnioskodawca podzielił populację docelową na 3 subpopulacje ze względu na różne sekwencje leczenia każdej z nich.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	Istnieje niezgodność komparatorów przyjętych w APD oraz AKL w porównaniu do modelu AE. AE wykonano dla 3 subpopulacji odzwierciedlających możliwe sekwencje leczenia, z których żaden nie odzwierciedla w pełni porównania ze zdefiniowanymi w APD komparatorami. Ponadto, w APD i AKL jako najlepsze leczenie wspomagające (BSC) wymieniono ksLMPCh, natomiast w modelu wnioskodawcy jako BSC przyjęto NLPZ i GKS.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Wnioskodawca dodatkowo przedstawił również zestawienie konsekwencji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA uwzględniono perspektywę płatnika publicznego i wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (51,9 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 Wytycznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK/NIE	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości natomiast odstąpiono od przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości.

Skróty: NLPZ - niesteroidowe leki przeciwzapalne, GKS - glikosteroidy, BSC - najlepsze leczenie wspomagające

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia założeń zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 114 analizy ekonomicznej):

- *W ramach modelu uwzględniono szereg założeń porządkujących. Biorąc pod uwagę te założenia w analizie oraz w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu przedstawiono potencjalne ścieżki leczenia (obejmujące wnioskowaną technologię oraz komparatory) w 3 rozłącznych subpopulacjach chorych stanowiących łącznie populację docelową.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wybór techniki analitycznej jako analizy kosztów użyteczności jest zasadny ze względu na fakt, iż w analizie klinicznej wykazano wyższość terapii adalimumabem na terapią klasycznymi, syntetycznymi LMPCh. Jednocześnie analizę ekonomiczną wykonano dla 3 subpopulacji odzwierciedlających możliwe sekwencje leczenia, z których żaden nie oddaje w pełni porównania ze zdefiniowanymi w APD komparatorami.
- Przyjęcie wyłącznie klasycznych, syntetycznych LMPCh jako leczenia pacjentów u których należy przerwać skuteczne leczenie adalimumabem może budzić wątpliwości
- Założenie o wyznaczaniu przez lek Hyrimoz podstawy limitu w nowej grupie limitowej w ramach refundacji aptecznej ma charakter niepewny. Wydaje się wysoce prawdopodobne, że w przypadku wyłączenia leku Hyrimoz z PL leczenia ŁZS, pozostałe leki zawierające adalimumab najprawdopodobniej również przejdą do refundacji aptecznej. Może to spowodować, że struktura udziałów w nowej grupie limitowej będzie taka sama jak w obecnej grupie limitowej, w której podstawę limitu wyznacza lek Imraldi, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce,40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki.
- W modelu wnioskodawcy założono braku kosztu kwalifikacji do leczenia ADA, w przypadku objęcia go refundacją apteczną. Wg eksperta ankietowanego przez Agencję przy kwalifikacji pacjentów "*koniecznym krokiem jest wykluczenie zagrożenia reaktywacją gruźlicy co będzie trudne w warunkach ambulatoryjnych, a kwalifikacja powinna być dokonywana w ośrodkach posiadających odpowiednie doświadczenie*". Uwzględnienie dodatkowych kosztów w ramieniu interwencji mogłoby spowodować wzrost ICUR.
- W modelu jako leczenie bLMPCh w ramach PL przyjęto terapię z wykorzystaniem jednej spośród substancji: etanercept, infliksymab, golimumab lub certolizumab pegol, natomiast nie uwzględniono sekukinumabu, którego udziały uznano za pomijalnie małe. Niewielki udział SEK wynika z faktu iż został on włączony do refundacji pod koniec 2018 roku. Ciężko oszacować jaki wpływ na wynik analizy miałoby uwzględnienie SEK.
- W modelu przyjęto również założenie, iż monitorowanie leczenia adalimumabem poza PL będzie się odbywało jako ambulatoryjne świadczenie 2-go typu W12, natomiast wg eksperta ankietowanego przez Agencję zarówno kwalifikacja jak i monitorowanie leczenia powinna być dokonywana przez "*ośrodki posiadające odpowiednie doświadczenie"* co sugerowałoby przeprowadzanie oceny skuteczności leczenia w warunkach szpitalnych.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 114 analizy ekonomicznej):

- *W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków agencji

- oraz na podstawie badania Araujo 2013. Należy zwrócić uwagę, że w badaniu Araujo 2013 jedynie 5 z 26 pacjentów było wcześniej leczonych monoterapią bLMPCh, a także nie podano informacji czy którykolwiek z tych pacjentów był leczony adalimumabem. W związku z tym przyjęte wartości cechuje duża niepewność.
- Wybór dożywotniego horyzontu czasowego należy uznać za właściwy, ponieważ zgodnie ze zidentyfikowanymi wytycznymi klinicznymi leczenie łuszczycowego zapalenia stawów powinno być prowadzone długoterminowo. W związku z brakiem danych długookresowych, oszacowania w dożywotnim horyzoncie czasowym są jednak obarczone niepewnością. Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w której dokonał oszacowań dla 10-cio oraz 20-letniego horyzontu czasowego .

- Przyjęta w analizie podstawowej modelu wartość (0,535) użyteczności chorych niedopowiadających na leczenie bLMPCh budzi wątpliwości analityków, ponieważ jest wartością dużo wyższą od użyteczności chorych w momencie wejścia do modelu (0,482) czy użyteczności chorych nieodpowiadających na leczenie ksLMPCh i BSC (0,482). Wnioskodawca testował wartości użyteczności w analizie wrażliwości, gdzie przyjęcie alternatywnych wartości powodowało

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował, że walidacja wewnętrzna modelu została przeprowadzona przez jego twórców, którzy sprawdzili poprawność wprowadzenia danych. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach.

Wnioskodawca przeprowadził również walidację konwergencji poprzez wyszukanie innych analiz ekonomicznych, dotyczących opłacalności wnioskowanej technologii stosowanej w ramach analizowanego problemu zdrowotnego. W wyniku przeszukiwania systematycznego odnaleziono trzy publikacje Cawson 2014, Bojke 2011 oraz Rodgers 2011. W analizie Cawson 2014 przedstawiono porównanie efektywności kosztowej czterech biologicznych LMPCh (adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, golimumabu) oraz konwencjonalnego paliatywnego leczenia ŁZS. Wyniki analizy wykazały, że najbardziej efektywny kosztowo był etanercept, natomiast ICUR dla adalimumabu w horyzoncie 10-letnim w porównaniu do leczenia konwencjonalnego wyniósł tuż powyżej progu efektywności kosztowej obowiązującego w Wielkiej Brytanii. W horyzoncie 40-letnim adalimumab był już terapią efektywną kosztowo w porównaniu do leczenia konwencjonalnego. Podobne wyniki przedstawiono w publikacji Bojke 2011 oraz w publikacji Rodgers 2011, gdzie przedstawiono analizę wykonaną dla brytyjskiej agencji NICE porównującego efektywność kosztową adalimumabu, infliksymabu i etanerceptu w leczeniu ŁZS.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej modelu.

Szczegółowy opis przeprowadzonej walidacji znajduje się w rozdz. 13 i 16 AE wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Jako osobne wyniki analitycy Agencji zdecydowali się pokazać, przedstawione przez wnioskodawcę, uproszczone porównanie kosztu adalimumabu stosowanego w ramach refundacji aptecznej w porównaniu z kosztami leczenia bLMPCh finansowanymi w ramach programu lekowego leczenia ŁZS. Należy zwrócić uwagę, że przedstawione w poniższej tabeli w perspektywie 1 roku wyniki, nie zawierają kosztów kwalifikacji, monitorowania ani kosztów podania tych leków, które będą niższe po stronie leku finansowanego w ramach refundacji aptecznej.

Tabela 47. Porównanie kosztowe stosowania bLMPCh w ramach PL w porównaniu z refundacją ADA w ramach A1

Kategoria kosztowa	Perspektywa płatnika publicznego [PLN]	Perspektywa wspólna [PLN]
Roczny koszt ADA w PL	10 910,71	10 910,71
Roczny koszt ETA w PL	16 440,75	16 440,75
Roczny koszt INF w PL	16 663,66	16 663,66
Roczny koszt GOL w PL	34 935,12	34 935,12
Roczny koszt CER w PL	26 615,47	26 615,47
Roczny koszt SEK w PL	14 846,16	14 846,16

Skróty: ADA - adalimumab, ETA - etanercept, INF - infl ksymab, GOL - golimumab, CER - certolizumab pegol, SEK - sekukinumab

5.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności ekonomicznej stosowania w Polsce produktu leczniczego Hyrimoz w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Populację docelową, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem, stanowią zatem dorośli chorzy na czynne i postępujące łuszczycowe zapalenie stawów, u których odpowiedź, na uprzednio stosowany co najmniej 1 lek modyfikujący przebieg choroby, okazała się niewystarczająca.

W celu porównania leczenia ADA z odpowiednimi sekwencjami leczenia w ramieniu komparatora, populację docelową podzielono na 3 subpopulacje:

- pacjentów kwalifikujących się do obecnego PL leczenia ŁZS (po wcześniejszym leczeniu 2 LMPCh),
- pacjentów niekwalifikujących się do PL z powodu wcześniejszego leczenia tylko 1 LMPCh,
- pacjentów niekwalifikujących się do PL z powodu choroby w stadium innym niż ciężka.

Wg wyników anlizy ekonomicznej wnioskodawcy w każdej z tych subpopulacji wnioskowana technologia jest opłacalna kosztowo. , o którym mowa w ustawie o refundacji (147 024 zł/QALY).

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wskazuje, że największy wpływ na wzrost ICUR ma , .

Ceny progowe oszacowane w analizie podstawowej Natomiast obliczone ceny zbytu netto przy których koszt stosowania preparatu Hyrimoz nie jest wyższy od kosztu komparatora o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów

Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę cechuje się pewnymi ograniczeniami. Jednym z nich jest brak danych długoterminowych dotyczących skuteczności wnioskowanego leku. Modelowanie efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy wiąże się z niepewnością.

Wątpliwości analityków budzi przyjęcie wyłącznie klasycznych, syntetycznych LMPCh jako leczenia pacjentów, u których należy przerwać skuteczne leczenie adalimumabem ponieważ

Ponadto w analizie zauważono niezgodność co do rodzaju leczenia przyjętego jako BSC. W APD oraz AKL definiuje się je jako leczenie ksLMPCh, natomiast w modelu AE jako BSC przyjęto leczenie NLPZ i GKS. Przyjęcie w modelu ksLMPCh jako leczenia BSC miałoby jednak niewielki wpływ na wyniki analizy ponieważ leczenie to występuje w obu ramionach (interwencji i komparatora) na tym samym etapie leczenia.

Ograniczeniem analizy jest również przyjęcie założenia, że lek Hyrimoz, finansowany w ramach refundacji aptecznej, będzie wyznaczał podstawę limitu w nowej grupie limitowej. Wg analityków Agencji najbardziej prawdopodobny scenariusz zakłada przejście do refundacji aptecznej również pozostałych leków zawierających adalimumab, a zatem istnieje duże prawdopodobieństwo, że podstawę limitu nowej grupy będzie dalej wyznaczał lek Imraldi.

W opinii analityków Agencji dużą niepewnością charakteryzuje się również przyjęcie wartości prawdopodobieństwa utrzymania odpowiedzi w przypadku stosowania ksLMPCh po przerwaniu skutecznej terapii ADA na podstawie badania Araujo 2013. W badaniu tym jedynie 5 z 26 pacjentów było wcześniej leczonych monoterapią bLMPCh, co do której nie podano żadnych bliższych informacji (czy którykolwiek z pacjentów był leczony adalimumabem).

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

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wielkości wydatków płatnika publicznego związanych z włączeniem do refundacji aptecznej produktu leczniczego Hyrimoz (adalimumab) stosowanego w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych chorych, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca.

Perspektywa

Analizę przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy (maj 2020 – kwiecień 2022).

Kluczowe założenia

Scenariusz „istniejący”

Obrazuje sytuację, w której produkt leczniczy Hyrimoz jest nadal refundowany w ramach programu lekowego leczenia ŁZS (B.35) natomiast nie jest włączony do refundacji aptecznej.

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono, że wnioskowany lek będzie finansowany ze środków publicznych w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu "Leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca".

Ze względu na fakt, iż zgodnie z ustawą o refundacji, programem lekowym mogą być objęte substancje czynne, które w danym wskazaniu oraz dla danej populacji nie są składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych (art. 2. pkt 18 ustawy) założono, że zarówno Hyrimoz jak i pozostałe leki zawierające substancję czynną adalimumab (Amgevita, Humira, Imraldi) nie będą dłużej refundowane w ramach programu lekowego.

W scenariuszu nowym przyjęto założenie, że wnioskowany lek zostanie zakwalifikowany do nowej grupy limitowej (będzie wyznaczał podstawę limitu tej grupy) i będzie wydawany świadczeniobiorcy w aptece za odpłatnością ryczałtową.

Struktura i zmiana w rynku

W ramach programu lekowego *B.35. Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* aktualnie finansowane są następujące substancje:

- Inhibitory TNF-alfa – adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab,
- Inhibitory IL-17 – sekukinumab.

Wnioskodawca przyjął założenie, że pozostałe leki zawierające adalimumab nie będą finansowane w ramach refundacji aptecznej, natomiast Hyrimoz przejmie 100% udział w oszacowanej populacji docelowej. W ramach leczenia bLMPCh w programie lekowym wnioskodawca nie uwzględnił sekukinumabu ze względu na jego niewielki udział w rynku.

Warianty analizy

Wyniki AWB przedstawiono łącznie dla wszystkich analizowanych subpopulacji. Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości parametrów uwzględnionych w analizie. Na podstawie uzyskanych wyników

określono warianty minimalny i maksymalny (uwzględniające różne liczebności populacji) dla całkowitych wydatków inkrementalnych oszacowanych w analizie.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową w scenariuszu nowym oszacowano w podziale na 3 subpopulacje zbieżne z tymi, dla których przeprowadzono modelowanie potencjalnych ścieżek leczenia chorych opisanych w analizie ekonomicznej:

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

Wielkość populacji nr 1, czyli chorych kwalifikujących się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego leczenia ŁZS, oszacowano na podstawie danych NFZ z lat 2013-2018 opublikowanych w AWA Cosentyx i AWA Xeljanz, na bazie których przeprowadzono prognozę (metodą regresji liniowej) chorych na lata 2019-2022. W poniższej tabeli przedstawiono założenia wnioskodawcy.

Tabela 48. Liczba chorych w programie lekowym B.35 za lata 2016-18 i prognoza na kolejne lata

Rok	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba unikatowych numerów PESEL zarejestrowanych w programie B.35	1189	1390	1622	1781*	1971*	2162*	2352*

* liczebność prognozowana przez wnioskodawcę

Na podstawie powyższych danych obliczono roczny (190 chorych) i miesięczny (16 chorych) przyrost chorych w programie lekowym. W związku z tym, że liczba chorych rozpoczynających leczenie biologiczne w programie lekowym (tj. przestająca odpowiadać na drugi ksLMPCh) jest względnie stabilna w czasie przyjęto, że taka sama liczba chorych co roku wykazuje nieskuteczność na pierwszy ksLMPCh (populacja nr. 2).

Przyjmując prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie drugim ksLMPCh obliczone na podstawie publikacji Rodgers 2011, Genovese 2007 i Mease 2017 oszacowano liczbę pacjentów, którzy miesięcznie tracą odpowiedź na leczenie ksLMPCh i tym samym wchodzą do PL. Przyjęto, że w scenariuszu nowym wszyscy ww. pacjenci będą rozpoczynali leczenie ADA w ramach refundacji aptecznej (populacja nr 1).

Szacunki odnośnie populacji nr 3 przyjęto na podstawie opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez wnioskodawcę. W analizie wrażliwości przetestowano wariant minimalny i maksymalny oparty na minimalnym i maksymalnym rocznym przyroście populacji w ramach PL B.35.

Przyjęte przez wnioskodawcę liczebności poszczególnych subpopulacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Szacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa z podziałem na 3 subpopulacje.

Koszty

W ramach AWB przyjęto koszty analogiczne do przyjętych w analizie ekonomicznej. Sposób oszacowania i źródła przyjętych kosztów opisano w rozdziale 5.1.1.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	1043	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

*lek Hyrimoz jest obecnie refundowany w ramach programów lekowych: B.32.: Leczenie Choroby Leśniowskiego – Crohna, B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, B.35. Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS), B.36. Leczenie ciężkiej, aktywnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), B.47. Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej,

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

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [PLN]		Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty ADA w ramach A1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty ADA w ramach A1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty ADA w ramach A1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty pozostałe to koszty: leków innych niż wnioskowana technologia, podania leków, kwalifikacji chorych do programu lekowego oraz diagnostyki i monitorowania leczenia.

Skróty: ADA - adalimumab,

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 52. 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	Założenia dotyczące subpopulacji nr 1 czyli pacjentów, którzy obecnie kwalifkują się do PL leczenia ŁZS, zostały wg analityków Agencji zaniżone. W przypadku wycofania leków zawierających ADA z refundacji w ramach PL część obecnej populacji leczona ADA (wg danych NFZ w 2018 roku było to ok. 925 chorych) będzie leczona tym lekiem w ramach refundacji aptecznej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przyjął 2-letni horyzont czasowy zgodnie z wytycznymi HTA.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca przyjął, że w scenariuszu nowym lek Hyrimoz przejmie 100% udziałów w rynku. Wg analityków Agencji bardziej prawdopodobnym scenariuszem jest wejście do refundacji aptecznej również innych leków zawierających ADA, co spowoduje podział rynku pomiędzy ki ka produktów leczniczych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	AWB, podobnie jak AE, wykonano dla 3 subpopulacji odzwierciedlających możliwe sekwencje leczenia, z których żaden nie oddaje w pełni porównania ze zdefiniowanymi w APD komparatorami. Dodatkowo należy wskazać, iż wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich technologii opcjonalnych refundowanych w ramach przedmiotowego programu B35, tj. sekukinumabu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Brak aktualnych danych NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Dane z wniosku dotyczące przewidywanych dostaw (ilości opakowań) produktu Hyrimoz nie kompensują zapotrzebowania przedstawionego w analizie w wariancie maksymalnym.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek ma być dostępny w aptece za odpłatnością ryczałtową.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskowane jest zakwalifikowanie leku do nowej grupy limitowej, gdzie lek Hyrimoz będzie wyznaczał podstawę limitu. Wg analityków Agencji istnieje duże prawdopodobieństwo, że pozostałe leki zawierające ADA, które zostaną wyłączone z refundacji w ramach PL, również przejdą na refundację aptieczną i zostaną włączone do tej samej grupy limitowej. Spowodowałoby to prawdopodobnie zmianę leku wyznaczającego podstawę limitu tej grupy.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach analizy wrażliwości przetestowano parametry mające największy wpływ na wyniki AWB, w tym warianty minimalny i maksymalny, uwzględniające inne niż w analizie podstawowej założenia odnośnie liczebności populacji.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia według analizy wnioskodawcy:

- *W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia występują ograniczenia dotyczące modelowania kosztów, które zaczerpnięto z Analizy ekonomicznej. Ograniczenia te zostały opisane w ramach Analizy ekonomicznej.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- W ramach oszacowania populacji docelowej w modelu wnioskodawcy nie uwzględniono populacji, która jest obecnie leczona adalimumabem w ramach programu lekowego B.35. Ze względu na przyjęte przez wnioskodawcę założenie, że żaden lek zawierający ADA nie będzie dłużej refundowany w ramach PL, część pacjentów, którzy do tej pory byli nim leczeni będzie prawdopodobnie od tej pory leczona ADA dostępnym w ramach refundacji aptecznej.

- brak uwzględnienia sekukinumabu w ramach opcjonalnych bLMPCh (mały udział tego leku w rynku wynika z niedawnego wprowadzenia go do refundacji). Sekukinumab jest jednym z najtańszych bLMPCh, więc uwzględnienie go w analizie obniżyłoby średni koszt leczenia bLMPCh, natomiast jego mały udział powoduje, że nie zmieni to wnioskowania z analizy.

Konstrukcja modelu wnioskodawcy w opinii analityków Agencji oparta jest na założeniach umożliwiających wnioskowanie na jego podstawie o wpływie na budżet płatnika publicznego wprowadzenia leku Hyrimoz do refundacji aptecznej. Poważnym ograniczeniem jest jednak niedoszacowanie populacji docelowej. Wnioskodawca w przedłożonych analizach (AE i AWB) przyjął założenie, iż rozpoczęcie finansowania leku Hyrimoz w ramach refundacji aptecznej będzie skutkować zaprzestaniem finansowania wszystkich leków zawierających ADA w ramach programu lekowego leczenia ŁZS. Zdaniem analityków znaczna część pacjentów leczona ADA w ramach PL będzie od tego momentu leczona tym lekiem dostępnym w ramach refundacji aptecznej, czego wnioskodawca nie uwzględnił w analizie.

Wg danych NFZ (zawartych w AWA Xeljantz) w 2018 roku w ramach programu lekowego B.35 "Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)" adalimumabem leczono 925 pacjentów. Stanowili oni ponad połowę całej populacji leczonej w ramach tego programu (1622 pacjentów). Biorąc pod uwagę, że liczba pacjentów leczonych adalimumabem w ramach PL leczenia ŁZS zwiększa się o ok. 100 każdego roku, można założyć, że w analizowanych w AWB latach, populacja ta wyniesie ponad 1100-1200 chorych. Będzie ona jeszcze powiększona o pacjentów ze wskazaniem zgodnym z wnioskowanym, którzy nie spełniają kryteriów kwalifikacji do PL leczenia ŁZS (czyli po leczeniu tylko 1 ksLMPCh oraz z postacią ŁZS inną niż ciężka), Przy szacowaniu liczebności tej populacji należy jednak wziąć pod uwagę, że nie wszyscy pacjenci będą mogli od razu przejść na leczenie poza programem lekowym, a część pacjentów może zmienić terapię na inny lek biologiczny stosowany w ramach PL.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował zmianę analogicznych parametrów do tych, które zostały przedstawione w analizie wrażliwości AE (rozdz. 5.2.3). Dodatkowo testowano dwa nowe scenariusze zakładające

Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy wskazują, iż największy wpływ na wzrost łącznych (I i II rok analizy) inkrementalnych wydatków budżetowych z perspektywy płatnika publicznego ma przyjęcie:

Natomiast największy wpływ na zmniejszenie inkrementalnych wydatków z perspektywy płatnika publicznego ma przyjęcie:

Wyniki analizy wrażliwości wskazują na podobne procentowe zmiany wyników z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji mają zastrzeżenia do szacunków wnioskodawcy odnośnie populacji docelowej (szerzej opisanych przy ocenie modelu w rozdziale 6.3.1), jednak z powodu trudności z oszacowaniem tej liczebności, odstąpili od wykonania obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, że podjęcie pozytywnej decyzji o rozpoczęciu refundacji leku Hyrimoz w ramach refundacji aptecznej we wnioskowanym wskazaniu [redacted]. Zgodnie z wynikami niniejszej analizy, wydatki NFZ [redacted].

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

Największym ograniczeniem analizy jest niepewność związana z oszacowaniem populacji docelowej przez wnioskodawcę. Wnioskodawca przyjął założenie, że rozpoczęcie finansowania leku Hyrimoz w ramach wykazu otwartego spowoduje zaprzestanie refundacji pozostałych leków zawierających ADA w ramach PL B.35, natomiast nie wyjaśnił w jaki sposób leczeni będą pacjenci, którzy do tej pory stosowali adalimumab w ramach tego programu. Wg analityków znaczna część tych chorych będzie docelowo dalej leczona ADA w ramach refundacji aptecznej, zatem założona przez wnioskodawcę liczebność populacji jest niedoszacowana. Ponieważ obliczenie skali niedoszacowania jest trudne (gdyż pacjenci będą najprawdopodobniej stopniowo przechodzić na stosowanie ADA w ramach refundacji aptecznej, a część może pozostać przy leczeniu innym bLMPCh w ramach PL) analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania obliczeń własnych.

Ze względu na fakt, iż założenia kosztowe przyjęte przez wnioskodawcę w AWB są analogiczne do tych w AE, ograniczenia analizy ekonomicznej mają zastosowanie również tutaj. Wątpliwości analityków budzą zwłaszcza przyjęcie minimalnych kosztów kwalifikacji oraz monitorowania leczenia w przypadku objęcia adalimumabu refundacją apteczną oraz przyjęcie założenia o wyznaczaniu przez lek Hyrimoz podstawy limitu w nowej grupie limitowej.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, 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 25.10.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Hyrimoz*, *adalimumab*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji dla adalimumabu, w tym 1 dla leku Hyrimoz i 8 dla leku referencyjnego Humira. Wszystkie odnalezione rekomendacje były pozytywne.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne dla adalimumabu

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Rekomendacje dla leku Hyrimoz		
HAS Francja 2018	M.in. łuszczycowe zapalenie stawów	Stanowisko: Organizacja **rekomenduje** refundację leku Hyrimoz we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów. Uzasadnienie: Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że dostępne dane wykazują podobieństwo między lekiem biopodobnym HYRIMOZ a lekiem referencyjnym HUMIRA we wskazaniu przewlekła łuszczyca plackowata i jednocześnie uzasadniają ekstrapolowanie wniosków o biopodobności leku Hyrimoz na inne wskazania leku Humira. Jako lek biopodobny HYRIMOZ nie zapewnia poprawy skuteczności w porównaniu do referencyjnej bioterapii HUMIRA.
Rekomendacje dla leku Humira		
HAS Francja 2010	M.in. łuszczycowe zapalenie stawów	Stanowisko: Organizacja **rekomenduje** refundację leku Humira w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki przeciwreumatyczne, zmniejszające nasilenie choroby, okazała się niewystarczająca. Uzasadnienie: Komitet Przejrzystości na podstawie przedłożonych dowodów naukowych odnotował wykazanie skuteczności adalimumabu w obwodowych postaciach ŁZS. Jednocześnie Komitet zwrócił uwagę na ograniczenie analizy wyn kające z braku bezpośredniego porównania z metotreksatem i innymi niż adalimumab inhibitorami TNF alfa
NICE Wielka Brytania 2010	Łuszczycowe zapalenie stawów	Stanowisko: Organizacja **rekomenduje** refundację etanerceptu, infl ksimabu i adalimumabu w leczeniu osób dorosłych z aktywnym i postępującym łuszczycowym zapaleniem stawów w szczególnych okolicznościach, tj: • Osoba ma obwodowe zapalenie stawów z co najmniej trzema tkliwymi stawami i trzema lub więcej obrzękami stawów, i • Łuszczycowe zapalenie stawów nie odpowiedziało na leczenie co najmniej dwoma standardowymi przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD), podawanymi pojedynczo lub w skojarzeniu. Uzasadnienie: Leczenie należy zwykle rozpocząć od najtańszego leku (z uwzględnieniem kosztów podania leku, wymaganej dawki i ceny produktu za dawkę). Leczenie należy przerwać u osób, u których po 12 tygodniach nie wykazano odpowiedzi na leczenie mierzonej za pomocą kryteriów PsARC. Pacjenci, u których

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Rekomendacje dla leku Hyrimoz		
		po 12 tygodniach osiągnięto wskaźnik ciężkości i nasilenia łuszczycy (PASI) 75 i jednocześnie odpowiedź PsARC nie uzasadnia kontynuacji, zasadność kontynuacji leczenia powinna zostać oceniona przez dermatologa na podstawie reakcji skóry.
AWMSG Walia 2007	Łuszczycowe zapalenie stawów	Stanowisko: AWMSG **rekomenduje** stosowanie leku Humira (adalimumab) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym i pod nadzorem lekarza specjalisty doświadczonego w leczeniu ŁZS. Lek Humira powinien być stosowany zgodnie z wytycznymi Brytyjskiego Towarzystwa Reumatologicznego dotyczącymi leczenia dorosłych pacjentów z ŁZS za pomocą inhibitorów TNF alfa.
CADTH Kanada 2006	Łuszczycowe zapalenie stawów	Stanowisko: Komisja CADTH **rekomenduje** refundację adalimumabu u pacjentów z aktywną postacią ŁZS, którzy spełniają poniższe kryteria: • Występuje tkliwość co najmniej trzech stawów, • Brak odpowiedzi na leczenie NLPZ i brak odpowiedzi na co najmniej 3 leki modyf kujące przebieg choroby (np. sulfasalazynę, metotreksat, leflunomid, cyklosporynę) lub przeciwwskazania lub nietolerancja na nie. Odpowiedź na leczenie adalimumabem powinna być oceniona po 12 tygodniach stosowania, a dalsza skuteczność leczenia powinna być oceniana za pomocą takich wskaźników jak ACR 20 lub PsARC. Dawka adalimumabu nie powinna przekraczać 40 mg podawanych co 2 tygodnie. Uzasadnienie: W badaniach RCT wykazano statystycznie istotną poprawę w liczbie pacjentów z umiarkowaną i ciężką łuszczycą, u których osiągnięto 75% i 90% poprawę PASI i odpowiedzi „brak objawów" lub „prawie brak objawów" w Globalnej Ocenie Nasilenia Łuszczycy wg. lekarza (ang. Physicians Global Assessment for Psoriasis). W badaniach RCT mierzono jakość życia za pomocą kwestionariusza SF-36. W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci po niepowodzeniu leczenia NLPZ, wykazano klinicznie istotną poprawę w komponencie fizycznej kwestionariusza SF-36 po zastosowaniu adalimumabu. W innym RCT, w którym badano pacjentów po niepowodzeniu co najmniej jednego DMARD nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36.
GBA, IQWIG Niemcy 2006	M.in. łuszczycowe zapalenie stawów	Stanowisko: Wspólna Komisja Federalna (*Gemeinsamer Bundesausschuss GBA)* **rekomenduje** lek Humira (adalimumab) do stosowania u pacjentów z aktywnym RZS i ŁZS, po niepowodzeniu leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD). Uzasadnienie: Leczenie inhibitorami TNF-alfa to kolejna alternatywa dla zmniejszenia objawów i poprawy funkcjonowania fizycznego u pacjentów z ww. wskazaniami. Oczekiwany koszt leczenia wybranego preparatu stanowi najważniejszy aspekt wyboru produktu na początku terapii TNF-alfa.
PBAC Australia 2006	Łuszczycowe zapalenie stawów	Stanowisko: PBAC **rekomenduje** umieszczenie leku Humira (adalimumab) na liście leków refundowanych. Uzasadnienie: Decyzja została podjęta na podstawie analizy minimalizacji kosztów i porównania pośredniego, które wykazało, że adalimumab jest nie gorszy niż etanercept w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w leczeniu ŁZS.
PTAC Nowa Zelandia 2006	Łuszczycowe zapalenie stawów	Stanowisko: Komitet **rekomenduje** rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla leku Humira o ŁZS. Uzasadnienie*:* Komitet uznał, że dostarczone badania kontrolowane placebo były dobrej jakości i o umiarkowanej sile. Pierwszorzędowe punkty końcowe - ACR20 (American College of Reumatology 20% Response Criteria) i PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) zostały osiągnięte i były istotne statystycznie w przedstawionych kluczowych badaniach. Komitet zauważył, że dowody wskazują na znaczną poprawę jakości życia mierzonej za pomocą HAQ (Disability Index of Health Assessment Questionnaire). Komitet zauważył, że brakuje badań bezpośrednio porównujących skuteczność adalimumabu ze standardowymi lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) w ŁZS, ale rozważany metotreksat i sulfasalazyna wykazały ograniczoną skuteczność w leczeniu ŁZS. Komitet uznał, że z użyciem nie wiążą się żadne dodatkowe obawy dotyczące bezpieczeństwa adalimumabu w łuszczycowym zapaleniu stawów poza tymi, które dotyczą wszystkich inh bitorów TNF we wszystkich wskazaniach. W związku z pozytywną rekomendacją z sierpnia 2006 roku dla etanerceptu stosowanego w ŁZS zauważono, że nie przeprowadzono bezpośrednich badań porównujących etanercept z adalimumabem. Komitet uznał, że obie substancje powinny być refundowane w leczeniu ŁZS.

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Rekomendacje dla leku Hyrimoz		
SMC Szkocja 2005	Łuszczycowe zapalenie stawów	Stanowisko: Adalimumab (humira) został **zaakceptowany** do użytku w NHS Scotland w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca. Uzasadnienie*:* Adalimumab zmniejsza nasilenie artretyzmu i łuszczycy i może spowalniać postęp niszczenia stawów u pacjentów z ŁZS.

ACR - American College of Rheumatology Index; HAQ-DI – ang. *Health Assessment Questionnaire Disability Index;* PsARC - Psoriatic Arthritis Response Criteria, DMARD – przeciwreumatyczne leki modyfikujące przebieg choroby, PASI – Psoriasis Area and Severity Index, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, RZS – reumatoidalne zapalenie stawów, ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 54. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	Hyrimoz w postaci wstrzykiwaczy			Hyrimoz w postaci amułko-strzykawek z zabezpieczeniem		
Austria	Brak danych	Brak ograniczeń w refundacji leku	Nie	Brak danych	Brak ograniczeń w refundacji leku	Nie
Belgia	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Brak danych	Brak ograniczeń w refundacji leku	Nie	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Brak danych	Produkt wyłącznie szpitalny	Nie	Brak danych	Produkt wyłącznie szpitalny	Nie
Dania	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak danych	Brak ograniczeń w refundacji leku	Nie
Grecja	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Brak danych	Brak ograniczeń w refundacji leku	Nie	Brak danych	Brak ograniczeń w refundacji leku	Nie
Holandia	Brak danych	Brak ograniczeń w refundacji leku	Nie	Brak danych	Brak ograniczeń w refundacji leku	Nie
Irlandia	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Brak danych	Brak ograniczeń w refundacji leku	Nie	Brak danych	Brak ograniczeń w refundacji leku	Nie
Malta	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Brak danych	Brak ograniczeń w refundacji leku	Nie	Brak danych	Brak ograniczeń w refundacji leku	Nie
Norwegia	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
	Hyrimoz w postaci wstrzykiwaczy			Hyrimoz w postaci amułko-strzykawek z zabezpieczeniem		
Rumunia	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Brak danych	Brak ograniczeń w refundacji leku	Nie	Brak danych	Brak ograniczeń w refundacji leku	Nie
Słowenia	Brak danych	Brak ograniczeń w refundacji leku	Nie	Brak danych	Brak ograniczeń w refundacji leku	Nie
Szwajcaria	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Brak danych	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Brak danych	Brak ograniczeń w refundacji leku	Nie	Brak danych	Brak ograniczeń w refundacji leku	Nie
Wielka Brytania	Brak danych	Brak ograniczeń w refundacji leku	Nie	Brak danych	Brak ograniczeń w refundacji leku	Nie
Włochy	Brak danych	Brak ograniczeń w refundacji leku	Nie	Brak danych	Brak ograniczeń w refundacji leku	Nie

*Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2018 rok (http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en; dostęp: 26.11.2019)

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

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 23.09.2019 r., znak PLR.4600.1611.2019, PLR.4600.1620.2019 (data wpływu do AOTMiT: 23.09.2019 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Hyrimoz (adalimumab), we wskazaniu: leczenie czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca.

Produkt leczniczy Hyrimoz (adalimumab) nie podlegał wcześniejszej ocenie Agencji. Ocenie Agencji w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów podlegały natomiast inne leki biologiczne, w tym lek referencyjny dla leku Hyrimoz – Humira.

Lek Hyrimoz jest obecnie objęty refundacją w ramach programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)". Przedmiotowy wniosek dotyczy natomiast objęcia leku Hyrimoz refundacją w ramach refundacji aptecznej. Wnioskodawca zaproponował utworzenie dla ocenianego leku nowej grupy limitowej w ramach katalogu refundacji aptecznej i nie zaproponował RSS.

Problem zdrowotny

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) to przewlekła immunologiczna choroba zapalna stawów u chorych na łuszczycę, zaliczana do spondyloartropatii. ŁZS związane jest przede wszystkim z zapaleniem stawów obwodowych, stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych oraz/lub przyczepów ścięgnistych, choć wyróżniane są także inne postacie choroby. Szacowana częstość występowania łuszczycy w populacji wynosi około 2%. Najczęściej występującą postacią łuszczycy jest łuszczyca plackowata, która stanowi 90% wszystkich przypadków tej choroby. U 5-26% chorych na łuszczycę plackowatą rozwija się łuszczycowe zapalenie stawów, które występuje z taką samą częstością u obu płci, jednak postać z zajęciem stawów kręgosłupa występuje 3 razy częściej u mężczyzn. ŁZS objawia się zwykle między 20. a 50. r.ż. Wyróżnia się również postać młodzieńczą, która występuje między 9. a 12. r.ż.

W rozpoznaniu ŁZS stosuje się najczęściej wprowadzone w 2006 r. kryteria CASPAR.

ŁZS to choroba znacznie wpływająca na jakość życia. Choroba o ciężkim przebiegu, szczególnie w przypadku współistnienia postaci obwodowej i osiowej choroby, już po kilku latach prowadzi do niepełnosprawności ze względu na uszkodzenie stawów podlegających obciążeniu, tj. stawów biodrowych, kolanowych i skokowych. W innych przypadkach obserwuje się stopniowo narastające ograniczenie ruchomości stawów. Jednoczesne występowanie zmian skórnych i stawowych prowadzi do znacznego upośledzenia jakości życia.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorami dla leku Hyrimoz (adalimumab) są:

- w populacji A (tj. dorośli chorzy na czynne i postępujące ŁZS, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, niekwalifikujący się do leczenia w ramach obecnie obowiązującego PL, z uwagi na niespełnienie wszystkich wymaganych kryteriów kwalifikacji): ksLMPCh stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, cyklosporyna, azatiopryna, chlorochina);
- w populacji B (tj. kwalifikującej się do aktualnie obowiązującego PL) – leki finansowane obecnie w ramach PL „leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym" (adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab, certolizumab pegol i sekukinumab);
- w populacji C (tj. dorośli chorzy na czynne i postępujące ŁZS, u których odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, którzy zostali zakwalifikowani do aktualnie obowiązującego PL i którzy zaprzestają stosowania skutecznej terapii w ramach tego PL ze względu na spełnienie kryteriów wyłączenia): ksLMPCh.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania adalimumabu (ADA) u pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS). Na potrzeby przeprowadzenia przeglądu systematycznego oraz porównania skuteczności i bezpieczeństwa ADA z odpowiednimi komparatorami, wyodrębniono trzy subpopulacje: A – pacjenci z ŁZS niespełniający kryteriów włączenia do obowiązującego programu lekowego B.35., B – pacjenci kwalifikujący się do PL B.35., C – pacjenci wykluczeni z PL B.35. na skutek zbyt długiego czasu leczenia lub utrzymującej się odpowiedzi na leczenie.

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

W zakresie odpowiedzi na leczenie, ADA prezentuje IS przewagę w populacji A nad PLC±ksLMPCh we wszystkich punktach końcowych wskazanych jako istotne klinicznie przez ekspertów: ACR20, ACR50, ACR70, PsARC, DAS-28. Dla populacji B nie dowiedziono IS różnic w skuteczności ADA vs ETA i vs INF na podstawie włączonych badań pierwotnych. Do oceny skuteczności w populacji C posłużono się częstością występowania nawrotów po przerwaniu leczenia biologicznego oraz czasem do wystąpienia nawrotu. Nawrót choroby wystąpił u 76,9% do 83,3% pacjentów, a średni czas do jego wystąpienia to od 10,6 tyg. do 52 tyg.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym odnaleziono 15 przeglądów systematycznych, z których jeden (Lu 2019) został uwzględniony w AKL wnioskodawcy. Wyniki przeglądu nie wykazały IS różnic pomiędzy ADA i przyjętymi w AKL komparatorami dla populacji B pod względem skuteczności i bezpieczeństwa.

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

Poważnymi ograniczeniami obarczone są również część AKL dotyczące populacji A i B. Badanie OPAL Broaden (populacja A) zostało zaprojektowane w celu wykazania wyższości tofacytynibu nad brakiem leczenia, a ramię pacjentów przyjmujących adalimumab stanowiło aktywną grupę kontrolną. Badanie może więc nie mieć mocy statystycznej do wnioskowania zaprezentowanego w AKL wnioskodawcy. W badaniu Genovese 2007 (populacja A) porównanie przeprowadzone w 32,7% badanej próby prawdopodobnie nie dotyczyło przyjętego komparatora.

Badania pierwotne odnalezione dla populacji B odnoszą się tylko do części przyjętych komparatorów (infliksymab, etanercept). Nie przedstawiono dowodów dla golimumabu, sekukinumab i certolizumab pegol które również są objęte PL B.35., są więc komparatorami dla populacji B. W populacji B ocena bezpieczeństwa adalimumabu jest bardzo utrudniona ze względu na niewielką ilość danych dostępnych w analizowanym zakresie.

Ponadto włączone do AKL badania pierwotne w marginalnym stopniu dostarczają danych o skuteczności adalimumabu po wcześniejszym leczeniu iTNF, a biorąc pod uwagę wnioskowane wskazanie, taka sytuacja kliniczna może zaistnieć w praktyce.

Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzna tylko dla populacji A oraz B. W badaniach włączonych dla populacji A nie raportowono wystąpienia zgonu. Nie stwierdzono IS różnic w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, a częstość występowania SAEs w grupie ADA w obu badaniach nie przekroczyła 2%. Wśród wszystkich zdarzeń niepożądanych (AEs) odnotowano IS mniejszą szansę na wystąpienie AEs ogółem w ramieniu ADA niż w ramieniu PLC. Dodatkowo wykazano IS mniejszą szansę w grupie stosującej ADA na wystąpienie AEs: zaostrzenia łuszczycy oraz zaostrzenia ŁZS.

Zgodnie z ChPL Hyrimoz działania niepożądane występujące bardzo często (≥1/10) obejmują:

- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zakażenia dróg oddechowych, w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki);
- Zaburzenia krwi i układu chłonnego (leukopenia, w tym neutropenia i agranulocytoza oraz niedokrwistość);
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (zwiększenie stężenia lipidów);
- Zaburzenia układu nerwowego (bóle głowy);

- Zaburzenia żołądka i jelit (bóle brzucha, nudności i wymioty);
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych);
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (wysypka, w tym złuszczająca się wysypka);
- Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej (odczyn w miejscu wstrzyknięcia, w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, iż stosowanie w Polsce produktu leczniczego Hyrimoz w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów w ramach refundacji aptecznej .

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

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że największy wpływ na wzrost ICUR ma , .

Ceny progowe oszacowane w analizie podstawowej Natomiast obliczone ceny zbytu netto przy których koszt stosowania preparatu Hyrimoz nie jest wyższy od kosztu komparatora o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet płatnika publicznego przeprowadzonej przez wnioskodawcę wykazano, że podjęcie pozytywnej decyzji o rozpoczęciu refundacji leku Hyrimoz w ramach refundacji aptecznej we wnioskowanym wskazaniu . Zgodnie z wynikami niniejszej analizy, wydatki NFZ .

W ramach analizy wrażliwości wykazano, że największy wpływ na wyniki analizy mają założenia populacyjne. W scenariuszu maksymalnym populacji docelowej przeprowadzonym przez wnioskodawcę wydatki NFZ , a wydatki łączne NFZ i pacjenta odpowiednio w 1. i 2. roku analizy.

Poważnym ograniczeniem AWB jest niepewność co do prawidłowości oszacowań populacji docelowej. Przyjęte przez wnioskodawcę założenie, że rozpoczęcie finansowania leku Hyrimoz w ramach wykazu otwartego spowoduje zaprzestanie refundacji pozostałych leków zawierających ADA w ramach PL B.35, wg analityków Agencji spowoduje, że znaczna część chorych, którzy do tej pory stosowali adalimumab w ramach PL, będzie docelowo dalej leczona ADA w ramach refundacji aptecznej. Wskazywałoby to na zaniżenie liczebności populacji docelowej przez wnioskodawcę.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji dla adalimumabu, w tym 1 dla leku Hyrimoz (HAS 2018) i 8 dla leku referencyjnego Humira (HAS 2010, NICE 2010, AWMSG 2007, CADTH 2006, GBA 2006, PBAC 2006, PTAC 2006, SMC 2005). Wszystkie odnalezione rekomendacje były pozytywne.

Uwagi dodatkowe

Zmiana kategorii refundacyjnej dla leku Hyrimoz pociągnie za sobą zmiany w kształcie obecnie funkcjonującego programu lekowego B.35. „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”, tj. inne niż Hyrimoz leki zawierające adalimumab finansowane aktualnie

ze środków publicznych (Humira, Amgevita, Imraldi) nie będą mogły być dalej finansowane w ramach programu lekowego w przypadku zmiany kategorii refundacyjnej dla leku Hyrimoz.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Tabela 55. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
– Analiza kliniczna nie zawiera wskazania opubl kowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji **(§ 4. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia)**. Wyjaśnienie: zgodnie z treścią rozdziału 3.5.1 AKL wnioskodawcy, w analizie opisano 6 przeglądów systematycznych opublikowanych nie wcześniej niż w 2014 roku (Lu 2019, Mourad 2019, Desai 2016, Ungprasert 2016, Lemos 2014, Pham 2019), natomiast w toku analizy klinicznej przytoczono jedynie wyniki przeglądu Lu 2019, w przypadku pozostałych przeglądów przedstawiono tylko skrótowo ich wnioski. W związku z powyższym istnieje konieczność uzupełnienia charakterystyki i wyników pozostałych przeglądów.	NIE	-
– a. Analiza podstawowa analizy ekonomicznej (AE) nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyn ków zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii **(§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia)**. W związku z powyższym nie są spełnione także pozostałe zapisy **§ 5 ust. 3, 4, 6 Rozporządzenia**.	TAK	Wyjaśniono.
b. Analiza wpływu na budżet nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny **(§ 6. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia)**. W związku z powyższym nie są spełnione także zapisy **§ 6. ust. 1-6 Rozporządzenia.** Wyjaśnienie: W ramach obu analiz przyjęto założenie, że inne leki zawierające substancję czynną adalimumab, które obecnie są objęte refundacją w ramach programu lekowego B.35, pozostaną w programie lekowym po objęciu refundacją leku Hyrimoz w ramach refundacji aptecznej. Natomiast zgodnie z ustawą o refundacji, **programem lekowym mogą być objęte substancje czynne, które w danym wskazaniu oraz dla danej populacji nie są składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych** (art. 2. pkt 18 ustawy). Oznacza to, że w przypadku objęcia refundacją leku Hyrimoz w ramach wykazu leków refundowanych w kategorii dostępności refundacyjnej: leki refundowane dostępne w aptece na receptę, pozostałe leki zawierające substancję czynną adalimumab nie będą dłużej refundowane w ramach programu lekowego. W związku z tym założenia i oszacowania przeprowadzone na ich podstawie w analizie ekonomicznej oraz analizie wpływu na budżet należy skorygować, tak aby odzwierciedlały sytuację rzeczywistą. Tym samym korekty wymaga m.in. dobór komparatorów w przypadku populacji, odpowiadającej populacji pacjentów włączanych do programu lekowego B.35 – jako komparatory należy uwzględnić technologie lekowe dostępne w ramach programu lekowego B.35: cetrolizumab pegol, infliksimab etanercept, golimumab, infl ksimab i sekukinumab. Również populacja, która miałaby stosować lek adalimumab, jako kontynuację leczenia po 18 miesiącach skutecznej terapii adalimumabem nie powinna być uwzględniana w powyższych rozważaniach, ze względu na fakt, iż pacjenci ci nie będą mieli możliwości powrotu do terapii adalimumabem w ramach programu lekowego.	TAK	Wyjaśniono.
– W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analiza ekonomiczna nie zawiera:	TAK	Uzupełniono.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
– oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (**§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia**); – oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (**§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia**); – ka kulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynn ków, o których mowa w § 5. ust. 6 pkt 2 **(§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia**). Wyjaśnienie: w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono RCT dowodzących wyższości analizowanej interwencji nad komparatorami w populacji B, tj. nad lekami biologicznymi refundowanymi w ramach programu lekowego B.35. W związku z tym zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, które wymagają oszacowania urzędowej ceny zbytu w sposób, aby koszt stosowania wnioskowanej interwencji nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej, tj. produktu leczniczego o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (przy uwzględnieniu rzeczywistych cen komparatorów w oparciu o dane DGL, a w przypadku braku takich danych – dane z przetargów publicznych).		
– Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6. ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 **(§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).** Wyjaśnienie: w ramach założeń populacyjnych analizy wpływu na budżet nie wyjaśniono jaką przyjęto liczbę pacjentów, która będzie corocznie wykluczana z programu lekowego B.35 z powodu kryterium maksymalnej długości leczenia bLMPCh dla pierwszego podania leku biologicznego (pomimo utrzymywania się niskiej aktywności choroby)	TAK	Wyjaśniono.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Analiza problemu decyzyjnego:

- Nie rozważano w zakresie jakich procedur medycznych ICD-9 będą raportowane zdarzenia/działania niepożądane;
- Nie zachowano zgodności komparatorów w AKL i AE;

Analiza kliniczna:

- Nie przedstawiono wniosków płynących z odszukanych opracowań wtórnych oraz nie omówiono ograniczeń odnalezionych prac;
- Populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada populacji docelowej z wniosku w zakresie populacji C;
- Nie przedstawiono zestawienia kluczowych wyników odnośnie wnioskowania o efektywności interwencji i wiarygodności danych;

Analiza ekonomiczna:

- W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy nie przedstawiono analizy probabilistycznej.
- W ramach walidacji modelu nie wykonano walidacji zewnętrznej.

Analiza wpływu na budżet:

- W ramach założeń przyjętych w modelu wnioskodawcy dotyczących struktury i zmian rynku nie uwzględniono wszystkich technologii opcjonalnych refundowanych w ramach przedmiotowego programu B35, tj. sekukinumabu.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Araujo 2013	Araujo E., Finzel S., Englbrecht M. i in., High incidence of disease recurrence after discontinuation of disease-modifying antirheumatic drug treatment in patients with psoriatic arthritis in remission, Ann Rheum Dis. 2013, 0:1–6.
Atteno 2010	Atteno M., Peluso R., Costa L. i in., Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs., Clin Rheumatol. 2010 Apr; 29 (4): 399-403
Behrens 2018	Behrens F., Koehm M., Schwaneck E.C. i in., Minimal disease activity is a stable measure of therapeutic response in psoriatic arthritis patients receiving treatment with adalimumab, Rheumatology (Oxford). 2018 Nov 1; 57 (11): 1938-1946
Cantini 2008	Cantini F., Niccoli L., Nannini C. i in., Frequency and duration of clinical remission in patients with peripheral psoriatic arthritis requiring second-line drugs, Rheumatology (Oxford) 2008 Jun;47 (6): 872-6
Chimenti 2013	Chimenti M.S., Esposito M., Giunta A., Remission of psoriatic arthritis after etanercept discontinuation: analysis of patients' clinical characteristics leading to disease relapse, Int J Immunopathol Pharmacol. 2013 Jul-Sep; 26 (3): 833-8
Genovese 2007	Genovese M.C., Mease P.J., Thomson G.T. i in., Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy., J Rheumatol. 2007 May; 34 (5): 1040-50
Gladman 2010	Gladman D., Sampalis J.S., Illouz O., Guérette B., Responses to adalimumab in patients with active psoriatic arthritis who have not adequately responded to prior therapy: effectiveness and safety results from an open-label study., J Rheumatol. 2010 Sep;37 (9): 1898-906
Harrold 2018	Harrold L.R., Stolshek B.S, Rebello S. i in., Rebound in Measures of Disease Activity and Symptoms in Corrona Registry Patients with Psoriatic Arthritis Who Discontinue Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy after Achieving Low Disease Activity, J Rheumatol. 2018 Jan;45 (1): 78-82
Helliwell 2018	Helliwell P., Coates L.C., FitzGerald O. i in., Disease-specific composite measures for psoriatic arthritis are highly responsive to a Janus kinase inhibitor treatment that targets multiple domains of disease., Arthritis Res Ther. 2018 Oct 29; 20 (1): 242
Huynh 2017	Huynh D.H., Boyd T.A., Etzel C.J. i in., Persistence of low disease activity after tumour necrosis factor inhibitor (TNFi) discontinuation in patients with psoriatic arthritis, RMD Open. 2017 Jan 16;3 (1): e000395
Lu 2019	Lu C., Wallace B., Waljee A.K. i in., Comparative efficacy and safety of targeted DMARDs for active psoriatic arthritis during induction therapy: A Systematic review and network meta-analysis, Semin Arthritis Rheum. 2019 Jun 10
Mease 2017	Mease P., Hall S., FitzGerald O. i in., Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis., N Engl J Med. 2017 Oct 19; 377 (16): 1537-1550
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., Health Technol Assess. 2011 Feb;15 (10)
Saad 2010	Saad A.A., Ashcroft D.M., Watson K.D. i in., Improvements in quality of life and functional status in patients with psoriatic arthritis receiving anti-tumor necrosis factor therapies, Arthritis Care Res (Hoboken). 2010 Mar; 62 (3): 345-53
Saad 2010a	Saad A.A., Ashcroft D.M., Watson K.D. i in., BSRBR. Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register, Rheumatology (Oxford). 2010 Apr; 49 (4): 697-705
Strand 2019	Strand V., de Vlam K., Covarrubias-Cobos J.A i in., Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from OPAL Broaden-a phase III study of active psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs., RMD Open. 2019 Jan 11; 5 (1)
Van den Bosch 2010	Van den Bosch F., Manger B., Goupille P. i in., Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis and predictors of good clinical responses for arthritis, skin and nail lesions, Ann Rheum Dis. 2010 Feb; 69 (2): 394-9

Rekomendacje kliniczne	
ACR/NPF 2018	American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation, American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis, Arthritis & Rheumatology 2018, Vol. 71, No. 1, January 2019, pp 5–32
EULAR 2015	European League Against Rheumatism, European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update, 2016, Ann Rheum Dis 2016;75:499–510
GRAPPA 2015	Coates L.C., Kavanaugh A., Mease P.J., i in., Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritism, Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis 2015
NICE 2017	Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline Published: 28 February 2017
NICE 2017b	Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. Technology appraisal guidance Published: 24 May 2017
NICE 2018a	Tofacitinib for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. Technology appraisal guidance Published: 3 October 2018
SSR 2018	Torre Alonso JC, Díaz del Campo Fontecha P, Almodóvar R, Ca˜nete JD, Montilla Morales C, Moreno M, et al. Recomendaciones de la SociedadEspa˜nola de Reumatología sobre el tratamiento y uso de terapias sistémicas biológicas y no biológicas en artritis psoriásica. Reumatol Clin. 2018;14:254–268
Tłustochowicz 2016	Tłustochowicz W., Świerkot J., Stanisławska-Biernat E., Łuszczycowe zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Reumatologia 2016; supl. 1: 22–25
Rekomendacje finansowe	
AWMSG 2007	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Use of adalimumab (Humira®) within NHS Wales
CADTH 2006	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CEDAC Final Recommendation – Adalimumab
GBA/IQWIG 2006	Erläuterung zum Beschluss zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage 4: Therapiehinweis zu Adalimumab
HAS 2010	Haute Autorité de Santé, Commission De La Transparence Avis 05 mai 2010 HUMIRA 40 mg, solution injectable en seringue pré-remplie,
HAS 2018	Haute Autorité de Santé, Commission De La Transparence Avis 5 septembre 2018
NICE 2010	National Institute for Health and Care Excellence, Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis. Technology appraisal guidance [TA199], 2010
PBAC 2006	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Adalimumab, pre-filled syringe, 40 mg per 0.8 mL, Humira
PTAC 2006	November 2006: PTAC minutes for web publishing. Record of PTAC meeting held 16 & 17 August 2006
SMC 2005	Scottish Medicines Consortium, Adalimumab 40mg pre-filled syringe for subcutaneous injection
Pozostałe publikacje	
AWA Cosentyx 2019	Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 55/2017; Cosentyx, secukinumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 ampułko-strzykawki albo wstrzykiwacze, EAN 5909991203832 w ramach programu lekowego „leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)
AWA Taltz 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Taltz, Ixekizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 1 ml, EAN: 5909991282950 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego B.35. "Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)"
AWA Xeljanz 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Xeljanz, tofacitinibum, tabletki powlekane, 5 mg, 56 tabl., EAN : 5907636977100 we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego B.35. « Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)
ChPL Hyrimoz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz
Dogra i Mahajan 2016	Dogra S, Mahajan R (2016) Psoriasis: Epidemiology, clinical features, co-morbidities, and clinical scoring. Indian Dermatol Online J. 7(6): 471–480.
Sokolik 2015	Sokol k R (2015) Łuszczycowe zapalenie stawów. Poradnik dla pacjentów.

15. Załączniki

Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Hyrimoz (adalimumab) stosowanego w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, [redacted], Warszawa, wrzesień 2019;

Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Hyrimoz (adalimumab) stosowanego w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, [redacted], Warszawa, wrzesień 2019;

Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Hyrimoz (adalimumab) stosowanego w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, [redacted], Warszawa, listopad 2019;

Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Hyrimoz (adalimumab) stosowanego w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, [redacted], Warszawa, wrzesień 2019;

Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Hyrimoz (adalimumab) stosowanego w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby okazała się niewystarczająca, [redacted], Warszawa, październik 2019.