



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny  
zbytu produktu leczniczego:  
Humira (adalimumab)  
w ramach programu lekowego „*Leczenie adalimumabem  
młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o  
przebiegu agresywnym  
(ICD-10 M 08)*”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-OT-4351-26/2014

Data ukończenia: 6 listopada 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy: AbbVie Ltd

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AbbVie Ltd

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 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 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

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

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

**ACR** – Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (American College of Rheumatology)

**ACR 30** – Odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako poprawa o  $\geq 30\%$  w zakresie co najmniej trzech z sześciu ocenianych parametrów, przy braku pogorszenia o  $\geq 30\%$  w zakresie więcej niż jednego z pozostałych wskaźników (American College of Rheumatology Pediatric 30)

**ADA** – adalimumab

**AE** – Działania niepożądane (Adverse Events)

**Agencja, AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych

**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji

**BIA** – (ang. *budget impact analysis*) – analiza wpływu na system ochrony zdrowia

**CHAQ** – Kwestionariusz oceny stanu zdrowia dziecka (Childhood Health Assessment Questionnaire)

**CHAQ-DI** – Wskaźnik Niepełnosprawności Kwestionariusza Oceny Stanu Zdrowia Dziecka (Childhood Health Assessment Questionnaire- Disability Index)

**CHB** – cena hurtowa brutto

**ChLC** – choroba Leśniowskiego-Crohna

**ChPL** – Charakterystyka produktu leczniczego

**CI** – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

**CRP** – Białko C-reaktywne (C Reactive Protein)

**CsA** – Cyklosporyna A (Cyclosporin A)

**DMARD/LMPCh** – Leki modyfikujące przebieg choroby (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs)

**ELAM-1** – Cząsteczka adhezji leukocytów do śródbłonka 1 (Endothelium Leukocyte Adhesion Molecule 1)

**EMA** – Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)

**ESR** – Wskaźnik Sedymentacji Erytrocytów (OB.) (Erythrocyte Sedimentation Rate)

**ETN** – Etanercept

**EULAR** – Europejska Liga do Walki z Chorobami Reumatycznymi (European League Against Rheumatism)

**GKS** – Glukokortykosteroidy (Glucocorticosteroids)

**ICAM-1** – Cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1 (Intercellular Adhesion Molecule 1)

**ICD-10** – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)

**ILAR** – Międzynarodowa Liga ds. Walki z Reumatyzmem (International League Against Rheumatism)

**ITT** – Analiza zgodna z intencją leczenia (intention-to-treat)

**IVIG** – Immunoglobuliny w postaci dożylnych wlewów (Intravenous Immunoglobulins)

**JGP** – Jednorodny Grupy Pacjentów (Diagnosis-Related Group)

**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

**LEF** – leflunomid

**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**ŁZS** – łuszczycowe zapalenie stawów

**MD** – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

**MD global** – skala umożliwiająca ocenę zaawansowania choroby w ocenie lekarza  $\geq 5$

**MHRA** – Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Leczniczych (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)

**mITT** – Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (modified intention-to-treat)

**MIZS** – (ang. *Juvenile Idiopathic Arthritis*) Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

**MTX** – Metotreksat

**MZ** – Ministerstwo Zdrowia

**n/a** – niedostępne (not available)

**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia

**NLPZ** – Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne (Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs)

**NNH** – Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego zdarzenia u jednego pacjenta w określonym czasie. Obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI) (Number Needed to Harm)

**NNT** – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

**nrMIZS** – Nielicznostawowe rozszerzające się młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

**nIS** – nieistotne statystycznie

**PGA** – Ocena ogólnego stanu zdrowia wg lekarza (Physician Global Assessment)

**PL** – program lekowy

**PLC** – Placebo

**POChP** – Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)

**PTR** – Polskie Towarzystwo Reumatologiczne

**RB** – Korzyść względna (Relative Benefit)

**RCT** – Randomizowane badanie kliniczne (Randomized Clinical Trial)

**RF** – Czynniki reumatoidalny (Rheumatoid Factor)

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – 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 spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RSS** – (ang. *risk sharing scheme*) – instrument podziału ryzyka

**RZS** – (ang. *Rheumatoid arthritis*) Reumatoidalne zapalenie stawów

**SAE** – (ang. Severe Adverse Events) Ciężkie działania niepożądane

**SSA** – sulfasalazyna

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**TNF- $\alpha$**  – Czynniki Martwicy Nowotworów (Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ )

**TOC** – Tocilizumab

**uMIZS** – Uogólnione młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis)

**URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Preparatów Biobójczych

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**VCAM-1** – Cząsteczka adhezyjna komórek śródbłonka 1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1)

**wMIZS** – Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (ang. *Polyarthritic Juvenile Idiopathic Arthritis*)

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

**ZZSK** – zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>8</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii.....	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych.....	12
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna.....	18
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej.....	18
2.5.2. Status rejestracyjny.....	18
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	19
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>21</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	21
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.....	21
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne.....	32
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	33
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania.....	33
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia.....	34
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	41
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	41
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności.....	42
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa.....	46
3.3.4. Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie wyników jednoramiennych badań obserwacyjnych.....	47
3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	48
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>48</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne.....	48
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy.....	49
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	55
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej.....	56
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	59
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>59</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	59
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	65
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	66
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy.....	66
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	70

---

<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka</b>	<b>70</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego</b>	<b>70</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę</b>	<b>78</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii</b>	<b>79</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne	79
9.2. Rekomendacje refundacyjne	80
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	81
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach</b>	<b>82</b>
<b>11. Opinie ekspertów</b>	<b>83</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski</b>	<b>84</b>
<b>13. Źródła</b>	<b>89</b>
<b>14. Załączniki</b>	<b>90</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

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

01.09.2014  
MZ-PLR-460-20910-7/KWA/14

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem):

Lek:

- ✓ **Humira (adalimumab)**, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz., kod EAN 5909990005055
- ✓ **Humira (adalimumab)**, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 fiołki, kod EAN 5909990005031

Wnioskowane wskazanie: leczenie w ramach programu lekowego: „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 08)”

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
  - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

*Podmiot odpowiedzialny właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

AbbVie Ltd  
ul. Postępu 21 B  
02-676 Warszawa

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

AbbVie Ltd  
Abbott House  
Vanwall Business Park  
Vanwall Road, Maidenhead,  
Berkshire SL6 4XE  
Wielka Brytania

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

brak

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

Etanercept - Pfizer Limited Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania

---

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 1 października 2014 roku do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia (data pisma: 1 października 2014 r.), znak pisma: MZ-PLR-460-20910-7/KWA/14 z prośbą o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), w związku ze złożonym wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz., kod EAN 5909990005055;
- Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 fiołki, kod EAN 5909990005031;

Wnioskowane wskazanie: „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 08)”

Wraz z pismem zlecającym przekazano projekt programu lekowego – w wersji uzgodnionej z Ministerstwem Zdrowia, a także komplet analiz farmakoekonomicznych.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 18 września znak: AOTM-OT-4351-26(18)/MDa\_DN/2014, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia, po czym MZ w piśmie z dnia 22 września 2014 roku, znak: MZ-PLR-4610-382/KWA/14 (data wpływu do Agencji 25 września 2014 r.) wezwało wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

Następnie zgodnie z pismem z dnia 10.10.2014 r., znak MZ-PLR-4610-382(1)/KWA/14 Ministerstwo Zdrowia przekazało do AOTM uzupełnienia względem uwag do analiz załączonych do wniosków. Ostatecznie ocenione przez analityków Agencji zostały następujące analizy HTA i uzupełnienia:

- [REDAKTOWANE] „Humira (adalimumab) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów”, Analiza kliniczna, Wersja 1.2, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 6 marca 2014 r.
- [REDAKTOWANE], „Humira (adalimumab) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów”, Analiza ekonomiczna, Wersja 1.2, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 6 marca 2014 r.
- [REDAKTOWANE] „Humira (adalimumab) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów”, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.2, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 6 marca 2014 r.
- [REDAKTOWANE] „Humira (adalimumab) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów”, Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.2, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 6 marca 2014 r.
- Wyjaśnienia firmy dotyczące uzupełnień ws wymagań minimalnych AbbVie z 8.10.2014 r.

### 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Humira był wcześniej 8 razy przedmiotem oceny Agencji. Dotyczyły one zastosowania tego preparatu we wskazaniach: leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna, łuszczycy, reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz łuszczycowego zapalenia stawów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.



Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RP nr 269/2014 oraz 270/2014 z dnia 15 września 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 216/2014 z dnia 15 września 2014 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Humira (ADA) (...) we wskazaniu: stosowany w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50) w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 roku życia”. Stosowanie leku Humira (ADA) ma uzasadnienie po niepowodzeniu stosowania lub działaniach niepożądanych w wyniku stosowania infliximabu. W przypadku zastosowania leku Humira bez ograniczeń Rada uważa zaproponowany instrument podziału ryzyka za niewystarczający.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dowody naukowe wskazują, że ADA jest lekiem skutecznym w wywoływaniu poprawy lub remisji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Profil bezpieczeństwa terapii jest akceptowalny. Ze względu na zaobserwowane i występujące działania niepożądane oraz możliwe działania w długim okresie leczenia terapia powinna być ograniczona do przypadków konieczności zmiany terapii. Ponieważ jego skuteczność jest podobna do infliksymabu, powinien być stosowany w ramach programu leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna inhibitorami TNF (infliksymab, ADA).</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Humira, ADA (...) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe wskazują na skuteczność ADA w populacji dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna. Lek pozwala uzyskać poprawę stanu zdrowia lub remisję u ok. 40-80% pacjentów oraz redukcję liczby drożnych przetok. Jednocześnie, w ok. 12-mies. okresie obserwacji, u ponad 90% pacjentów obserwowano działania niepożądane w trakcie stosowania ADA, w tym u ponad 20% pacjentów miały one charakter ciężki.</p> <p>Na podstawie dostępnych dowodów można również wnioskować, że skuteczność ADA jest podobna do refundowanego obecnie w ocenianym wskazaniu infliksymabu. Jednocześnie, średnie koszty terapii ADA są większe, nawet przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.</p> <p>Z uwagi na powyższe, Prezes Agencji, sugeruje ograniczenie finansowania leku Humira (ADA) w populacji dzieci i młodzieży w wieku 6-18 lat do przypadków niepowodzenia terapii infliksymabem, bądź w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania infliksymabu.</p> <p>W przypadku zastosowania leku Humira bez ograniczeń do wyżej wskazanej subpopulacji, niezbędne jest zapewnienie porównywalnych kosztów obu terapii.</p>
<p>Stanowisko RP nr 24/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 11/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Humira (ADA) w ramach wnioskowanego programu lekowego. Rada uważa za zasadne finansowanie leku Humira (ADA) pod warunkiem, że będzie ono miało miejsce w ramach istniejącego programu lekowego "Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)", a lek Humira będzie wydawany pacjentom bezpłatnie. Rada uważa za konieczne doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do ww. programu oraz monitorowania.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa jest udowodniona. Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych stawiają jednak na równi terapie biologiczne z zastosowaniem adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz ustekinumabu. Z tego względu postulat wnioskodawcy o utworzenie programu lekowego dla leczenia ciężkiej łuszczycy wyłącznie lekiem Humira (ADA) nie jest zasadny. Program lekowy powinien obejmować leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie standardowe łuszczycy lekami biologicznymi.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Humira (ADA) w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD10: L40.0)".</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji sugeruje rozważenie finansowania leku Humira (ADA) w ramach ogłoszonego programu lekowego "leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej(ICD10: L40.0)".</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa oraz interleukin jest udowodniona. Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych stawiają na równi terapie biologiczne z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa oraz interleukin: adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu oraz inhibitora interleukiny 12 i 23 ustekinumabu.</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za konieczne doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego programu oraz zasad monitorowania pacjentów.</p>
<p>Stanowisko RP nr 2/2013 z dnia 7 stycznia 2013</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 2/2013 z dnia 7 stycznia 2013</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Rada uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Humira (adalimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (chLC) (ICD-10 K50) Jednocześnie Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Humira (ADA) w ramach programu lekowego Leczenie choroby Leśniowskiego i Crohna inhibitorami TNF (adalimumab lub infliksymab) (...)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Dowody naukowe wskazują, że ADA jest lekiem skutecznym w wywoływaniu poprawy lub remisji u 40-80% pacjentów z chorobą Leśniowskiego i Crohna, zwiększa możliwość zamknięcia się przetok, zmniejsza liczbę operacji i hospitalizacji. Ponieważ jego skuteczność jest podobna do infliksymabu, powinien być stosowany w ramach programu Leczenie choroby Leśniowskiego i Crohna inhibitorami TNF (infliksymab, adalimumab) (...)”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) 40 mg, roztwór do wstrzykiwań, w ramach programu lekowego leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna adalimumabem (chLC) (ICD-10 K50)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> "Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe wskazują, że ADA jest lekiem skutecznym pozwalającym uzyskać poprawę stanu zdrowia lub remisję u 40-80% pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, zwiększa możliwość zamknięcia się przetok, zmniejsza liczbę operacji i hospitalizacji. Lek posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa. Na podstawie dostępnych dowodów można również wnioskować, że skuteczność ADA jest podobna do refundowanego obecnie w ocenianym wskazaniu infliksymabu. Jednocześnie Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości sugeruje rozważenie finansowania leku Humira (ADA) w ramach funkcjonującego obecnie programu wielolekowego Leczenie choroby Leśniowskiego i Crohna inhibitorami TNF (adalimumab lub infliksymab)”.</p>
<p>Stanowisko RK Nr 92/2011 z dnia 24.10.2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem:</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 77/2011 z dnia 24.10.2011 r.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• uściślenia definicji remisji,</li> <li>• ustalenia zasad ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego,</li> <li>• ustalenia warunków wyboru preparatu biologicznego.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przedstawione dowody naukowe uzasadniają podtrzymanie stanowiska z dnia 9. listopada 2009 r. w sprawie finansowania ADA, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej</li> <li>• Program terapeutyczny jest najbardziej właściwą formą finansowania opiniowanego świadczenia ze względu na wykorzystanie leków, których podawanie wymaga ścisłej kontroli bezpieczeństwa na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii, do monitorowania skutków odległych</li> <li>• Kryteria kwalifikacji pacjentów do opiniowanego programu zasadniczo odpowiadają proponowanym przez inne, zagraniczne agencje HTA, Rada uważa jednak za konieczne uściślenie opisu programu w zakresie konieczności uściślenia definicji remisji, ustalenia zasad ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego oraz ustalenia warunków wyboru preparatu biologicznego.</li> </ul>	<p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji uważa za wskazane uściślenie definicji remisji, określenie zasad ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego oraz ustalenie warunków wyboru preparatu biologicznego.</p> <p>Na podstawie przeglądu opracowań pierwotnych, wtórnych, jak i rekomendacji klinicznych można stwierdzić, iż oceniane technologie są efektywne klinicznie.</p> <p>Na podstawie przeglądu systematycznego opracowań wtórnych analiz ekonomicznych można również stwierdzić, iż zastosowanie leczenia biologicznego łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest uzasadnione klinicznie jak i kosztowo.</p> <p>W październiku 2009 r., RK oraz Prezes Agencji uznali za zasadne zakwalifikowanie leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu wymienionych wyżej substancji czynnych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Obecnie zaledwie 1,24 % z pełnej populacji docelowej pacjentów kwalifikujących się do zastosowania leczenia biologicznego ma zapewnioną dostępność do leczenia finansowanego w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu lecznictwa szpitalnego. Utworzenie terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) umożliwi dostęp do terapii większej liczbie chorych, zapewni prawidłową kwalifikację oraz monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia biologicznego.</p>
Stanowisko RK Nr 9/6/22/2009 z dnia 09.11.2009 r.  Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 2/2009 z dnia 09.11.2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®) i ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kwalifikowania do leczenia pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, niereagujących na leczenie ogólne lub nietolerujących takiego leczenia;</li> <li>• kwalifikowania pacjentów do programu przez komisje specjalistyczne;</li> <li>• zapewnienia kosztowo-efektywnego sposobu finansowania;</li> <li>• objęcia leczonych chorych rejestracją kliniczną.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane terapie biologiczne są skuteczne w zakresie kontroli objawów łuszczycy, ale ze względu na mało poznany profil bezpieczeństwa, brak długofalowych obserwacji pacjentów leczonych ustekinumabem oraz wysoki koszt terapii, wymagają ścisłej kontroli na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii i skutków odległych. Taki nadzór może zapewnić jedynie program terapeutyczny, w ramach którego znajdzie się również rejestr kliniczny pacjentów, umożliwiający przede wszystkim monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego, określając warunki jego realizacji:</p> <p>kwalifikowanie do leczenia pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, niereagujących na leczenie ogólne lub nietolerujących takiego leczenia;</p> <p>kwalifikowanie pacjentów do programu przez komisje specjalistyczne;</p> <p>zapewnienie kosztowo-efektywnego sposobu finansowania;</p> <p>objęcie leczonych chorych rejestracją kliniczną.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane terapie biologiczne są skuteczne w zakresie kontroli objawów łuszczycy, ale ze względu na mało poznany profil bezpieczeństwa, brak długofalowych obserwacji pacjentów leczonych ustekinumabem oraz wysoki koszt terapii, wymagają ścisłej kontroli na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii i skutków odległych. Taki nadzór może zapewnić jedynie terapeutyczny program zdrowotny, w ramach którego znajdzie się również rejestr kliniczny pacjentów, umożliwiający przede wszystkim monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.</p>
Stanowisko Rady Konsultacyjnej Nr 8/3/19/2009 z dnia 19.10.2009r.  Rekomendacja Nr 1/2009 Prezesa AOTM z dnia 19.10.2009r.	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje zakwalifikowanie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) i infliksimab (Remicade) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Leki anty TNF alfa wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów i nie różnią się między sobą poziomem bezpieczeństwa stosowania.</p> <p>Efektywność anty TNF alfa tych leków jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR (American College of Rheumatology). Przedstawione przez wnioskodawców analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne określenie poziomu kosztów płatnika publicznego. 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.</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) i infliksimab (Remicade) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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 ekonomiczne 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.</p>
Stanowisko RK Nr 14/04/2009 z dnia 16.02.2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych etanerceptu (Enbrel), infliksymabu (Remicade) i adalimumabu (Humira) w leczeniu zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, z uwzględnieniem wyboru</p>	-

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<p>w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody naukowe wskazują, że efektywność kliniczna mierzona specyficznymi dla choroby kwestionariuszami oraz porównywalny profil bezpieczeństwa adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu nie różni się. Pacjenci chorujący na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) słabo bądź w ogóle nie reagują na leki modyfikujące przebieg choroby, stąd inhibitory TNF<math>\alpha</math> praktycznie stanowią terapię drugiego rzutu w tym schorzeniu i wskazane jest finansowanie ich ze środków publicznych. Finansowanie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego umożliwi monitorowanie leczenia oraz prowadzenie rejestru leczonych pacjentów.</p>	
<p>Uchwała RK Nr 52/15/2008 z dnia 16.10.2008 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje kontynuowanie finansowania etanerceptu (Enbrel®), infliksimabu (Remicade®), adalimumabu (Humira®) w ramach pierwszego rzutu leczenia biologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów w terapeutycznym programie zdrowotnym prowadzonym przez NFZ z uwzględnieniem wyboru w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie dostępnych analiz oraz opinii należy uznać, że efektywność kliniczna wszystkich wymienionych w rekomendacji leków przeciw TNF<math>\alpha</math> jest podobna i że każdy z nich może być zastosowany przy rozpoczynaniu leczenia biologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Wobec tego stosowanie leczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego finansowanego ze środków publicznych powinno rozpoczynać się od podania leku najmniej kosztownego. Wyniki analiz wskazują, że obecnie najmniej kosztowną terapią jest infliksymab.</p>	<p>=</p>

### 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Przedmiotem oceny Agencji były także inne produkty lecznicze tj.: etanercept (Enbrel), tocilizumab (RoActemra), infliksymab (Remicade), golimumab (Simponi), rytuksymab (MabThera), certolizumab pegol (Cimzia) – jednak w większości zleceń ocena dotyczyła stosowania leków w terapii RZS. Tabela poniżej zawiera zestawienia poprzednich stanowisk, uchwał, opinii RK/RP i rekomendacji Prezesa Agencji wraz z uzasadnieniami odnośnie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>RoActemra (tocilizumab)</b>			
RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD 10 M08)	<b>Stanowiska RP:</b> 205/2014, 206/2014, 207/2014 z dnia 7 lipca 2014  <b>Rekomendacja Prezesa AOTM</b> Nr 168/2014 z dnia 7 lipca 2014	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) (...), w ramach programu lekowego „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD 10 M08)”, w ramach odrębnej grupy limitowej (1106.0, Tocilizumab) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Wśród kryteriów włączenia do programu lekowego należy rozważyć uwzględnienie realizacji programu szczepień – warunek ten ma związek z wyższym ryzykiem zakażeń w trakcie leczenia tocilizumabem. <u>Uzasadnienie:</u> Dowody naukowe i doświadczenie kliniczne potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tocilizumabu w leczeniu układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie metotreksatem i glikokortykosteroidami. Lek jest zalecany w drugiej linii leczenia w wielu rekomendacjach krajowych i międzynarodowych. Wnioskowana technologia spełnia kryteria efektywności kosztowej, jest finansowana ze środków publicznych w krajach o zbliżonym do Polski PKB, a jej refundację popierają również eksperci kliniczni.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) (...), w ramach programu lekowego „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD-10 M08)” <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego RoActemra (tocilizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) tocilizumabem (ICD 10 M08)”, w ramach grupy limitowej (1106.0, Tocilizumab) i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Należy zwrócić uwagę na potrzebę uwzględnienia programu szczepień w związku z wyższym ryzykiem zakażeń w trakcie leczenia tocilizumabem. Odnalezione dowody naukowe potwierdzają skuteczność tocilizumabu w przypadku leczenia układowej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie metotreksatem i glikokortykosteroidami. Rekomendacje polskie i zagraniczne zalecają stosowanie tocilizumabu w postaci uogólnionej/układowej MIZS, odnaleziona rekomendacja finansowa podają stosowanie w drugiej linii leczenia. Podany instrument podziału ryzyka jest akceptowalny z zaznaczeniem, że koszt całkowity terapii nie powinien być wyższy od terapii z użyciem przeciwciał anti-TNF przy uwzględnieniu obowiązujących dla nich RSS.
<b>Terapeutyczny program zdrowotny</b>			
Zmiana poziomu oraz sposobu finansowania, a także zmiana warunków realizacji świadczenia w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”	<b>Stanowisko RK</b> Nr 36/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r.  <b>Rekomendacja Prezesa Agencji</b> Nr 17/2010 z dnia 24 maja 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> RK uznaje za zasadną zmianę warunków realizacji świadczenia „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych” zgodnie z propozycją przedstawioną w zleceniu Ministra Zdrowia. <u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że zaproponowane przez Ministerstwo Zdrowia zmiany są odzwierciedleniem aktualnej praktyki klinicznej, ich przeprowadzenie leży w interesie pacjentów a zapisy dotyczące leflunomidu są zgodne z poprzednim stanowiskiem Rady dotyczącym sposobu finansowania tej technologii medycznej.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę poziomu oraz sposobu finansowania, a także zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, w kształcie zaproponowanym w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 8 kwietnia 2010 r. (znak pisma: MZPLE- 460-9735-45/BRB/10). <u>Uzasadnienie:</u> Przeprowadzenie zmian zaproponowanych przez Ministerstwo Zdrowia leży w interesie pacjentów. Zaproponowane zmiany warunków realizacji świadczenia zostały uznane przez ekspertów klinicznych i konsultantów krajowych z dziedziny medycyny odpowiednich dla przedmiotowego świadczenia. Zgodnie z ww. zleceniem Ministra Zdrowia, w przedmiotowej sprawie nie jest konieczne opracowanie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.
<b>Terapeutyczny program zdrowotny</b>			
Zmiana warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i	<b>Stanowisko RK</b> Nr 35/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> RK uznaje za zasadną zmianę warunków realizacji świadczenia „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych"	<b>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 15/2010 z dnia 24 maja 2010 r.</b>	ambulatoryjnych" zgodnie z propozycją przedstawioną w zleceniu Ministra Zdrowia. <u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że zaproponowane przez Ministerstwo Zdrowia zmiany są odzwierciedleniem aktualnej praktyki klinicznej, ich przeprowadzenie leży w interesie pacjentów i nie będą miały one istotnego wpływu na budżet płatnika publicznego.	aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych", realizowanego w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie proponowanym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 8 kwietnia 2010 r. (znak pisma: MZ-PL- 460-9735-46/BRB/10). <u>Uzasadnienie:</u> Zaproponowane zmiany warunków realizacji przedmiotowego świadczenia, realizowanego w ramach programu zdrowotnego, zostały uznane przez ekspertów klinicznych i konsultantów krajowych z dziedzin medycyny odpowiednich dla przedmiotowego świadczenia, a w opinii Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, „umożliwią skuteczne leczenie dzieci (...), w przypadkach, w których jedyną opcją było wnioskowanie o zgodę na leczenie biologiczne (...)”. Zaproponowane zmiany warunków realizacji świadczenia, w opinii Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, nie będą miały negatywnych skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych. Zgodnie z ww. zleceniem Ministra Zdrowia, w przedmiotowej sprawie nie jest konieczne opracowanie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.
<b>Terapeutyczny program zdrowotny</b>			
Zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej, „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, w zakresie programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego	<b>Stanowisko RK Nr 19/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.</b>  <b>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 12/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.</b>	<u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie programu zdrowotnego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane świadczenie było już przedmiotem obrad i zostało pozytywnie zaopiniowane przez Radę Konsultacyjną. W świetle zaprezentowanych danych, świadczenie to istotnie poprawiają dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, w zakresie programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego zgodnie z warunkami realizacji zaproponowanymi w zleceniu Ministra Zdrowia z dnia 3 listopada 2009 r. (znak pisma: MZ-PL-460-9759-1/EM/09). <u>Uzasadnienie:</u> Świadczenie opieki zdrowotnej „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów lekami modyfikującymi o dużej i umiarkowanej aktywności choroby w warunkach ambulatoryjnych”, w zakresie programu zdrowotnego, uzyskało pozytywną opinię członków Rady Konsultacyjnej AOTM dla zakwalifikowania go, jako świadczenia gwarantowanego, popartą stosownym stanowiskiem. Finansowanie ze środków publicznych przedmiotowego świadczenia istotnie poprawi dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu, przy zapewnieniu należytego monitorowania pacjentów i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych.

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS; ICD-10: M08 - młodzieńcze zapalenie stawów) – jest najczęstszą przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu autoimmunologicznym. Według kryteriów przyjętych przez ILAR, MIZS dotyczy heterogennej grupy zapaleń stawów rozpoczynających się przed 16. rokiem życia i trwających co najmniej 6 tygodni. MIZS może wystąpić w każdym wieku, ale przypadki poniżej 6 miesiąca życia są niezmiernie rzadkie. Szczyt zachorowań stwierdza się między 1 a 3 rokiem życia, częściej u dziewczynek

Źródło: *Reumatologia Wielka Interna, Szczeklik 2014*

### Epidemiologia

MIZS jest chorobą rzadką, może rozpocząć się u dzieci przed 16. r.ż. i dotyczy 80-100 zachorowań/100000 dzieci. Postać wielostawowa ma dwa szczyty zachorowań: między 2 i 4 r.ż. oraz między 6 i 12 r.ż. Szacuje się, że dziewczynki

chorują dwukrotnie częściej niż chłopcy. Dane dotyczące zachorowalności na MIZS są zróżnicowane w zależności od regionu i kształtują się następująco:

- Wielka Brytania – 10/100 000 osób populacji dziecięcej poniżej 16. r.ż.;
- Niemcy – 6,6/100 000 (chorobowość 14,8 przypadku/100 000) populacji dziecięcej poniżej 16 r.ż.;
- Francja – 3,2/100 000 (chorobowość 19,8 przypadku/100 000) populacji dziecięcej poniżej 16 r.ż.

Obecnie nie ma dokładnych danych o zachorowalności i chorobowości w populacji dzieci polskich. W badaniach przeprowadzonych w Kielcach (1999–2003 r.) i w województwie łódzkim (2000–2001 r.) liczba nowych przypadków na MIZS oceniono odpowiednio na 6,4 i 7 przypadków/100 000 dzieci/rok. Natomiast wg danych NFZ rozpoznaje się rocznie 5–6 nowych zachorowań/100 000 dzieci. Inne źródła podają, że w Polsce roczna zachorowalność jest na poziomie 2,6-20 zachorowań /100 000 całej populacji, natomiast chorobowość na 65-400/100 000 populacji.

Źródło: *Reumatologia Wielka Interna, Kaminiarczyk 2010, Romicka 2010, Danner 2006, Wolny-Niedzielska 2005, Zygmunt 2005, von Koskull 2001, Symmons 1996.*

Tabela 3. Informacje o epidemiologii pozyskane od ekspertów

Ekspert	Dane epidemiologiczne	
Prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Zapadalność	Ok. 1000 rocznie
	Chorobowość	12 000 chorych w Polsce – dane NFZ
	Liczba/odsetek osób stosujących: <b>Humira</b>	3%
[REDAKTOWANE]	Zapadalność	Ok. 6/100 000 dzieci ogółem wszystkie postaci MIZS
	Chorobowość	Ok. 500 dzieci w Polsce ma przebieg agresywny
	Liczba/odsetek osób stosujących: <b>Humira</b>	Ok. 70 (dane wg szacunków eksperta)
[REDAKTOWANE]	Zapadalność	Ok. 5-10/100 000 (brak dokładnych danych epidemiologicznych)
	Chorobowość	Ok. 80-100/ 100 000 (brak dokładnych danych epidemiologicznych)
	Liczba/odsetek osób stosujących: <b>Humira</b>	W rejestrach Narodowego Funduszu Zdrowia
[REDAKTOWANE]	Zapadalność	5-10/100 000
	Chorobowość	Ok. 100/100 000 (dane nie są pewne)
	Liczba/odsetek osób stosujących: <b>Humira</b>	bd

Zdaniem ekspertów klinicznych zapadalność na MIZS (niezależnie od postaci) wynosi ok. 5/100 000 dzieci na rok, natomiast wskazane dane dotyczące chorobowości były różne i wahały się w zależności od postaci MIZS i eksperta. W przypadku MIZS o przebiegu agresywnym (która to postać stanowi populację docelową ocenianej technologii) chorobowość wynosi ok. 500 dzieci.

### Etiologia i patogenezę

W przypadku młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów do wystąpienia choroby niezbędna jest predyspozycja genetyczna i dodatkowo czynnik środowiskowy. Uwarunkowanie genetyczne może być związane z płcią, allelami HLA klasy I i II, genami kodującymi cytokiny, cząsteczkami adhezyjnymi lub też białkami przekazującymi sygnały. Wśród czynników środowiskowych wyróżnia się infekcje bakteryjne lub wirusowe, urazy fizyczne, a nawet psychiczne. Do czynników zakaźnych, które mogą indukować chorobę należą:

- wirusy (EBV, CMV, parwowirus B19, wirus różyczki, HBV, HCV, Coxsackie, wirus grypy, HIV);
- bakterie (*Mycoplasma pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, paciorkowce grupy A, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*).

W przebiegu choroby dochodzi do wielu zaburzeń immunologicznych (przyczyna przewlekłego procesu zapalnego) tj.: produkcji autoprzeciwciał, zaburzenia produkcji cytokin. Ważnym elementem patogenezę MIZS jest zwiększona produkcja cytokin prozapalnych TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, które poprzez stymulację fibroblastów i chondrocytów powodują uwalnianie enzymów - proteinaz uszkadzających chrząstkę stawową, skutkiem czego jest stopniowa destrukcja stawu.

Źródło: *Reumatologia Wielka Interna, Rutkowska-Sak 2012.*

### Klasyfikacja

Aktywność choroby oceniana jest zgodnie z kryteriami Gianniniego:

- 1) ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza, na podstawie wizualnej skali VAS w skali 0-10 (ang. *Visual Analogue Scale*);

- 2) ocena ogólnego samopoczucia pacjenta dokonana przez pacjenta i jego rodziców, na podstawie analogowej skali VAS (skala 0-10);
- 3) ocena stopnia upośledzenia sprawności fizycznej, CHAQ (skala 0-3) (ang. *Children Health Assessment Questionnaire*);
- 4) liczba stawów z czynnym zapaleniem;
- 5) liczba stawów o ograniczonej ruchomości;
- 6) laboratoryjne wskaźniki ostrej fazy: OB, CRP; oraz ocena okresu porannej sztywności.

Odpowiedź na leczenie ocenia się na podstawie procentowej poprawy lub pogorszenia w zakresie poszczególnych parametrów opisanych wyżej. W celu ujednoczenia oceny w zakresie aktywności MIZS wyliczany jest wskaźnik poprawy – ACR Pedi 30 (wg *American College of Rheumatology*) – oznacza 30% poprawę w porównaniu ze stanem początkowym w zakresie co najmniej 3 z 6 ocenianych wyżej parametrów, przy założeniu, że wynik maksymalnie 1 parametru pogorszył się o  $\geq 30\%$ . Ocenia się także odpowiedź na leczenie zdefiniowane jako: ACR Pedi 50, 70, 90, 100 oznaczające odpowiednio 50%, 70%, 90%, 100% poprawę w odniesieniu do stanu początkowego.

Źródło: Żuber 2011, Giannini 1997

### Obraz kliniczny

MIZS charakteryzuje się różnorodnością obrazu klinicznego i przebiegu. Obraz choroby jest niejednorodny (ze względu na różnorodny przebieg i obraz), przebiega ona z okresami zaostrzeń i remisji. Na skutek trwającego procesu zapalnego dochodzi do zniszczenia struktur stawowych, a w przypadkach agresywnego przebiegu choroby może dojść do zahamowania wzrostu dziecka lub zajęcia narządów wewnętrznych. Klasyfikacja ILAR, ustalona w Durbanie w 1997 r., dotyczy różnych przejawów klinicznych MIZS w pierwszych 6 miesiącach choroby.

Źródło: Żuber 2006

Poszczególne podtypy kliniczne MIZS przedstawiają się następująco:

#### 1. Zapalenie stawów o początku uogólnionym – postać układowa

Najcięższy przebieg kliniczny i najpoważniejsze następstwa. Stanowi 10-20% wszystkich postaci MIZS, występuje z jednakową częstością u obu płci. Charakterystyczna jest grupa objawów: nawracająca gorączka, wysypka skórna najczęściej na tułowie, zapalenie stawów, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych lub/oraz wątroby/śledziony. Wskaźniki laboratoryjne mogą być znacznie podwyższone. Obecnie można wyróżnić 2 podgrupy choroby: z dominującymi **objawami układowymi** lub **stawowymi**. Może mieć przebieg policykliczny lub bez nawrotów. Powikłaniem tej postaci może być zespół hemofagocytarny lub skrobiawica, istnieje ryzyko zgonu.

2. **Zapalenie stawów z zajęciem niewielu stawów (1–4) – postać skąpostawowa** (50% przypadków). Nie obserwuje się objawów ogólnych, a wskaźniki laboratoryjne ostrego stanu zapalnego są zwykle prawidłowe lub miernie podwyższone. Najczęściej proces zapalny obejmuje stawy kolanowe (ok. 80%), skokowe i nadgarstkowe. Jeśli w ciągu kolejnych 6 miesięcy proces zapalny nie obejmuje kolejnych stawów występuje **postać przetrwała**. Jednak u 50% pacjentów w dalszych miesiącach zmiany mogą rozwinąć się na większą liczbę stawów – **postać rozszerzająca**. Cechą charakterystyczną jest przewlekłe zapalenie błony naczyniowej oka (łac. *uveitis*), gdzie w grupie wysokiego ryzyka znajdują się małe dziewczynki z chorobą jednostawową i obecnością przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) w wysokim mianie. W postaci skąpostawowej *uveitis* najczęściej jest bezobjawowe. Następstwa choroby mogą być bardzo poważne, zwłaszcza utrata wzroku, zaćma oraz zmiany rozwojowe – wydłużanie lub skrócenie kończyn.

3. **Zapalenie stawów o początku wielostawowym (co najmniej 5 stawów) – postać wielostawowa** u 20-30% chorych. Rozpoczyna się na ogół w wieku dojrzewania, może mieć ostry początek ze stanami podgorączkowymi, sztywnością poranną oraz znacznie podwyższonymi czynnikami zapalnymi.

a) **zapalenie stawów seroujemne (RF-)** – brak czynnika reumatoidalnego u około 85% chorych. Wyróżnia się dwa szczyty występowania postaci wielostawowej: między 2 a 4 r.ż. oraz między 6 a 12 r.ż. Dolegliwościom bólowym mogą towarzyszyć stany podgorączkowe i sztywność poranna.

b) **zapalenie stawów serododatnie (RF+)** – gdy czynnik reumatoidalny stwierdzony co najmniej dwukrotnie w odstępie 3 miesięcy (5% chorych). Obraz kliniczny najbardziej przypomina RZS u dorosłych, najczęściej dotyczy dziewcząt. Charakterystyczna jest symetryczne zajęcie drobnych stawów dłoni i stóp, któremu może towarzyszyć zajęcie stawów kolanowych i skokowych. Zapalenie stawów ma charakter nadżerkowy i występują deformacje - palce typu łabędziej szyi lub butonierki.

4. **Łuszczykowe zapalenie stawów** – często zajęte są duże stawy obwodowe (niesymetrycznie) lub rzadziej drobne stawy z charakterystycznym zapaleniem palców (dactylitis) lub drobnymi wgłębieniami na paznokciach (objaw nadgarstka), które mogą potwierdzić rozpoznanie. U części chorych zapaleniu stawów od początku towarzyszy łuszczyca skórna, ale na ogół u dzieci zmiany skórne pojawiają się później. Im później dojdzie do ich wystąpienia, tym łagodniejszy przebieg choroby. Kryterium rozpoznania jest występowanie łuszczyki u krewnych pierwszego stopnia oraz zmiany łuszczykowe na paznokciach. Powikłaniem choroby może być skrobiawica, zapalenie aorty, zapalenie śródmiąższowe płuc i zapalenie kości.

5. **Zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien** (ang. *enthesitis*) stanowi 10-15% przypadków – to jedyna postać, która częściej dotyka chłopców. Zapalenie stawów najczęściej dotyka kończyny dolnej np. przyczep ścięgna

Achillesa do guza kości piętowej. W przypadku izolowanego zapalenia stawów lub zapalenia ścięgien rozpoznanie potwierdzają 2 z poniższych objawów:

- ból stawów krzyżowo-biodrowych lub w okolicy lędźwiowo-krzyżowej;
- obecność HLA-B27 – antygen zgodności tkankowej;
- choroba z kręgu HLA-B27 w rodzinie;
- początek choroby u chłopców w wieku szkolnym;
- ostre zapalenie błony naczyniowej przedniego odcinka oka – może powodować ostry ból i zaczerwienienie gałki ocznej;
- występowanie objawów w rodzinie (I stopień pokrewieństwa), początek choroby u chłopca > 8. r.ż.

6. **Nie różnicowane zapalenia stawów** niespełniające kryteriów żadnego z ww. rozpoznań lub więcej niż kilku postaci.

Źródło: Rutkowska-Sak 2009; Reumatologia Wielka Interna; Reumatologia kliniczna ; Rutkowska-Sak 2012

### Diagnostyka

W celu ustalenia rozpoznania wykonuje się badania oceniałe:

- aktywność procesu zapalnego (morfologia z liczbą płytek, OB, CRP);
- zmiany narządowe (badania biochemiczne i obrazowe);
- obecność markerów immunologicznych (RF, anty-CCP);
- miejscowe zaawansowanie choroby (RTG lub USG zajętych stawów).

Przeciwciała przeciwko CCP (anty-CCP) charakteryzują się wysoką specyficznością, która dla RZS sięga 97%. Anty-CCP pojawiają się nawet 10 lat przed wystąpieniem pełnoobjawowego RZS, co powoduje że mają dużą wartość prognostyczną. Nie ma w pełni swoistego markera dla MIZS, a anty-CCP mają małą wartość diagnostyczną. Ocena stężenia TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6 w surowicy i w płynie stawowym może pozwolić na wcześniejsze wykrycie aktywnego procesu zapalnego w przypadku, gdy wyniki innych badań laboratoryjnych nie odbiegają jeszcze znacząco od normy.

Źródło: Żuber 2006

Rozpoznanie u chorych na MIZS ustala się także po wykluczeniu chorób z tzw. listy wykluczeń, która obejmuje:

- infekcyjne zapalenie stawów, w tym bakteryjne (łącznie z gruźliczym), wirusowe, grzybicze, wywołane przez *Mycoplasma pneumoniae* i *Borrelia burgdorferi*;
- reaktywne zapalenie stawów;
- alergiczne i toksyczne zapalenia stawów: reakcje poszczepienne, reakcje polekowe, reakcje pokarmowe;
- artropatie występujące w chorobach nowotworowych (w tym białaczki);
- artropatie towarzyszące chorobom krwi (hemofilia, anemia hemolityczna);
- zapalenie stawów w przebiegu innych chorób zapalnych tkanki łącznej;
- artropatie w przebiegu chorób metabolicznych oraz niezapalnych chorób tkanki łącznej;
- artropatie w przebiegu chorób o podłożu immunologicznym – a niezaliczane do układowych zapalnych chorób tkanki łącznej (w tym sarkoidoza i rodzinna gorączka śródziemnomorska);
- fibromialgia i gościec psychogeny.

### Leczenie i cele leczenia

Celem postępowania farmakologicznego ma być jak najszybsze zmniejszenie aktywności zapalnej i immunologicznej choroby, aby nie dopuścić do postępującej dysfunkcji narządu ruchu. Leczenie powinno zainicjować i utrzymać remisję choroby. Farmakologiczne leczenie modyfikujące przebieg MIZS należy rozpoczynać natychmiast po ustaleniu rozpoznania, a do tego czasu stosuje się leczenie objawowe NLPZ, redukując ból i zapalenie. W terapii stosuje się leki modyfikujące przebieg choroby (DMARD) niebiologiczne, m.in. metotreksat (MTX), cyklosporynę A, sulfasalazynę, chlorochinę, cyklofosfamid, leflunomid czy azatioprynę. Duże zastosowanie mają GKS, a z wlewców dożylnych w postaci uogólnionej choroby, poprzez leczenie doustne do leczenia dostawowego i okołostawowego. W niektórych przypadkach, zwłaszcza w uogólnionej postaci choroby, stosuje się dożylny wlewy immunoglobulin. U chorych z dużą aktywnością choroby, jeżeli nie uzyska się poprawy po leczeniu, można wprowadzić terapię biologiczną. Większość zmian patologicznych powstających w stawach i tkankach okołostawowych jest skutkiem działania cytokin prozapalnych, w większości zależnych od TNF- $\alpha$ . Intensywne leczenie w tym okresie może zapobiec nieodwracalnym zmianom w stawach i umożliwić dzieciom prawidłowe wzrastanie przed okresem zarastania chrząstek nasadowych. Leki biologiczne stosowane są również wtedy, gdy występuje nawrót choroby trudny do opanowania, a z przyczyn obiektywnych nie można kontynuować standardowego leczenia (np. nietolerancja metotreksatu lub glikokortykosteroidów, powikłania wynikające ze stosowania cytostatyków). Na dzień 1.01.2009 r. w Polsce do leczenia MIZS zarejestrowane są dwa leki biologiczne: etanercept oraz adalimumab w I linii leczenia, dostępne w programie lekowym B.33. Leki biologiczne mogą być stosowane w monoterapii, a także dołączane do dotychczas podawanych DMARD zwłaszcza MTX oraz GKS. Leczenie chorego dziecka musi być wieloletnie oraz wielokierunkowe obejmujące farmakoterapię, rehabilitację leczniczą, wstrzyknięcia śród- i okołostawowe, leczenie operacyjne lub psychoterapię.

Źródło: Reumatologia kliniczna, Żuber 2011, Rutkowska-Sak 2009



Tabela 4. Leczenie MIZS (zmodyfikowane wg Beukelman 2011)

Strategie terapeutyczne w MIZS		
Podtyp	Leki pierwszego rzutu	Ciężki lub nawrotowy przebieg
<b>Skąpostawowy przetrwała forma</b>	IAS +/- NLPZ, można powtarzać IAS 4 razy w roku	MTX, możliwa konieczność <b>anty-TNF</b> przy czynnikach złej prognozy
<b>Rozszerzająca się</b>	jak w wielostawowej	
<b>Wielostawowa</b>	MTX, +/- IAS, +/- NLPZ	<b>anty-TNF</b> , możliwa konieczność zastosowania innego DMARD (SSA, CsA, AZT), +/- IAS, +/- prednizon
<b>Układowa z dominującymi objawami narządowymi</b>	anty-IL-1*, anty-IL-6, MTX, prednizon, IVIG, CsA	CsA, talidomid*, przeszczep komórek macierzystych szpiku
<b>Układowa z dominującymi objawami stawowymi</b>	postępowanie jak w postaci wielo- lub skąpostawowej w zależności od liczby zajętych stawów	analogicznie jak w przypadku postaci wielostawowej
<b>Z towarzyszącym entesitis</b>	IAS i NLPZ	MTX lub SSA, możliwa konieczność anty-TNF
<b>Łuszczykowe zapalenie stawów</b>	MTX, NLPZ, IAS	anty-TNF
<b>Wszystkie</b>	chlorochina lub hydroksychlorochina – możliwość zastosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym	
<b>Wszystkie</b>	przeszczep komórek macierzystych szpiku – w każdej postaci choroby przy braku skuteczności skojarzonego leczenia, w sytuacji zagrożenia życia	

W przypadku obecności czynników złej prognozy należy rozważyć intensyfikację leczenia we wczesnym okresie choroby

IAS – iniekcje dostawowe steroidów, MTX – metotreksat, CsA – cyklosporyna A, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, SSA – sulfasalazyna, DMARD – leki modyfikujące przebieg choroby, IL – interleukina, TNF – czynnik martwicy guzów; MTX 15–20 mg/m<sup>2</sup> p.c. p.o. lub s.c. 1 raz tygodniowo; Chlorochina (Arechin) 6 mg/kg m.c. 1 raz na dobę; CsA 2,5–5 mg/kg m.c. w 2 dawkach dobowych; SSA 30 mg/kg m.c. w 2 dawkach dobowych; \* Lek niezarejestrowany w Polsce

Źródło: opracowanie na podst. Rutkowska-Sak 2012.

### Monitorowanie aktywności MIZS

Na pełne monitorowanie aktywności MIZS składa się:

- monitorowanie stanu zdrowia dziecka (ból, sprawność czynnościowa) – kwestionariusz CHAQ;
- ocena uszkodzenia stawowego i pozastawowego – wskaźnik JADI-A i JADI-E;
- monitorowanie stopnia uszkodzenia w stawach – punktacja Poznańskiego w RTG;
- monitorowanie uszkodzenia w tkankach około- i pozastawowych – USG, MRI, badanie okulistyczne;
- monitorowanie aktywności choroby – wskaźniki Gianiniego;
- monitorowanie parametrów rozwoju fizycznego oraz gęstości mineralnej kości – tabelaryczne normy percentylowe i densytometria.

Skuteczność leczenia MIZS ocenia się na podstawie:

- liczby stawów objętych aktywnym procesem chorobowym (czyli obrzękniętych, ale bez zniekształceń, z ograniczeniem zakresu ruchów na skutek bólu i/lub tkiwości);
- liczby stawów z ograniczonym zakresem ruchów;
- ogólnej oceny aktywności choroby przeprowadzonej przez lekarza na podstawie 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej (VAS);
- ogólnej oceny samopoczucia dziecka przeprowadzonej przez rodzica lub pacjenta na podstawie 10-centymetrowej wizualnej skali analogowej (VAS);
- oceny sprawności za pomocą kwestionariusza *Child Health Assessment Questionnaire* (CHAQ);
- wyniku OB.

Poniżej zestawiono dane dot. liczby osób aktywnie leczonych w Polsce (chorzy otrzymujący obecnie leki) we wskazaniu MIZS.

Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych biologicznie na MIZS z podziałem na linie terapii – dane z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych – SMPT na dzień 18 listopada 2013 r.)

Linia leczenia	Liczba pacjentów
I linia	417
II linia	99
III linia	0
<b>Razem</b>	<b>516</b>

Źródło: opracowanie na podst. Stajszczyk 2013, <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?raport-leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-2013,123> (dostęp w dniu 11.09.2014)

Poniżej zestawiono szczegółowe dane dot. liczby pacjentów leczonych biologicznie w Polsce (chorzy otrzymujący obecnie leki) we wskazaniu MIZS z podziałem na leki (ADA – adalimumab, CZP – certolizumab, ETA – etanercept, INF – infliksymab, RTX – rytuksymab, TCZ – tocilizumab)

Tabela 6. Liczba pacjentów leczonych biologicznie w Polsce we wskazaniu MIZS z podziałem na leki (ADA – adalimumab, CZP – certolizumab, ETA – etanercept, INF – infliksymab, RTX – rytuksymab, TCZ – tocilizumab) – dane z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych – SMPT na dzień 18 listopada 2013 r.)

Leki	Liczba pacjentów	Leki	Liczba pacjentów
ADA	148	INF	0
CZP	0	RTX	0
ETA	368	TCZ	0
<b>Razem</b>			<b>516</b>

Źródło: opracowanie na podst. Stajszyk 2013, [http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?raport-leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-2013\\_123](http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?raport-leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-2013_123) (dostęp w dniu 11.09.2014)

### Przebieg naturalny i rokowanie

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów ma charakter przewlekły, z nawracającymi okresami zaostrzeń oraz poprawy. U dzieci, które zachorowały we wczesnym dzieciństwie, często dochodzi do zaburzeń rozwojowych (niskorosłość, asymetryczne zaburzenia wzrastania kośćca, „ptasi profil” – niedorozwój żuchwy) oraz tym większa tendencja do uogólnienia objawów choroby. Uwzględniony w klasyfikacji obraz kliniczny w pierwszych sześciu miesiącach choroby może w późniejszym okresie ulegać zmianom, np. postać uogólniona czy skąpostawowa może przejść w postać wielostawową. U 10–15% chorych na MIZS występuje zapalenie błony naczyniowej oka mogące doprowadzić do ciężkiej keratopatii, zaćmy oraz jaskry. Szczególnie dotyczy to chorych ze skąpostawową postacią MIZS. U większości dzieci prognoza jest dobra, ale 5–10% pacjentów nie reaguje na konwencjonalne leczenie. Rzadko obserwuje się guzki podskórne. Zajęcie procesem zapalnym stawów biodrowych, skroniowo-zuchwowych i narządu wzroku jest oceniane jako „złośliwa lokalizacja” ze względu na upośledzenie istotnych funkcji czynnościowych. Przez wiele lat sądzono, że większość dzieci ostatecznie wyrasta z MIZS. Obecnie wiadomo, że połowa dzieci z MIZS ma jeszcze aktywne zapalenie stawów po 10 latach od rozpoznania, chyba że leczenie zostało odpowiednio dobrane.

Źródło: Reumatologia kliniczna, Rutkowska-Sak 2009, AAOS 2004

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 7. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	<ul style="list-style-type: none"> <li>Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań (2 pudełka tekturowe, każde zawiera: 1 fiolkę + 1 strzykawkę+ 1 igłę + 1 jałową nasadkę + 2 gaziki nasączone alkoholem), 40 mg, kod EAN: 5909990005031;</li> <li>Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań (2 ampu kostrzykawkę + 2 gaziki nasączone alkoholem), 40 mg, kod EAN: 5909990005055</li> </ul>
Substancja czynna	adalimumab
Droga podania	podskórna
Mechanizm działania	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 IC <sub>50</sub> wynosi 0,1-0,2 nM).

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 8. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.09.2003 r.</li> <li>Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu: 25.02.2013</li> </ul>
Wnioskowane wskazanie	Stosowanie w ramach programu lekowego: "Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 08)" Komentarz analityka AOTM: wniosek dotyczy populacji dzieci od 2 r.ż.; ADA jest obecnie refundowany w ramach istniejącego programu lekowego u chorych w wieku 13 lat i powyżej.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p><u>Wielostawowe młodzieńcze zapalenie stawów w wieku od 2 do 12 lat</u> Zalecana dawka produktu Humira dla pacjentów z wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, w wieku od 2 do 12 lat, wynosi 24 mg/m<sup>2</sup> pc., do maksymalnej pojedynczej dawki 20 mg adalimumabu (dla pacjentów w wieku od 2 do &lt;4 lat) oraz do maksymalnej pojedynczej dawki 40 mg adalimumabu (dla pacjentów w wieku od 4 do 12 lat) podawanego co drugi tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Objętość wstrzykiwanej dawki dobiera się w zależności od wzrostu i masy ciała pacjenta.</p> <p><u>Wielostawowe młodzieńcze zapalenie stawów w wieku od 13 lat</u> U młodzieży w wieku od 13 lat stosuje się dawkę 40 mg podawaną co drugi tydzień niezależnie od powierzchni ciała. Dostępne dane wskazują, że odpowiedź kliniczna następuje zazwyczaj w ciągu 12 tygodni leczenia. Należy bardzo dokładnie rozważyć, czy kontynuacja leczenia wskazana jest u pacjenta, który nie zareagował na leczenie w tym okresie. Stosowanie produktu Humira u dzieci w wieku poniżej 2 lat nie jest właściwe w tym wskazaniu.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane	Humira 40 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampu kostrzykawkę i wstrzykiwacz;

<b>wskazania oprócz wnioskowanego</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>reumatoidalne zapalenie stawów</li> <li>osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK;</li> <li>zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK);</li> <li>łuszczykowe zapalenie stawów;</li> <li>łuszczyca;</li> <li>choroba Leśniowskiego-Crohna (dzieci i młodzież);</li> <li>wrzodziejące zapalenie jelita grubego;</li> </ul> <p><u>Humira 40 mg, roztwór do wstrzykiwań w fiolce do stosowania u dzieci:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>choroba Leśniowskiego-Crohna (dzieci).</li> </ul>
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (mannitol, kwas cytrynowy jednowodny, cytrynian sodu, dwuwodny diwodorofosforan sodu, dwuwodny fosforan disodu, chlorek sodu, polisorbit 80, wodorotlenek sodu, woda do wstrzykiwań),</li> <li>czynna gruźlica lub inne ciężkie zakażenia takie, jak posocznica i zakażenia oportunistyczne</li> <li>umiarkowana i ciężka niewydolność serca (klasa III/IV wg NYHA).</li> </ul>
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

W Stanach Zjednoczonych we wnioskowanym wskazaniu FDA dopuściła do obrotu preparat Humira dnia 21.02.2008 r.

Źródło:

- ChPL Humira (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 14.10.2014 r.)
- [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000481/WC500050865.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000481/WC500050865.pdf) data dostępu: 11.09.2014 r.
- [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000481/WC500134063.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000481/WC500134063.pdf) data dostępu: 11.09.2014 r.
- FDA [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2008/125057s114ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2008/125057s114ltr.pdf) data dostępu 31.11.2014 r.

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 9. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Program lekowy
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Założono iż ewentualna decyzja o refundacji nie spowoduje zmiany grupy limitowej. Lek aktualnie jest finansowany w ramach grupy limitowej: 1050.1, blokery TNF – adalimumab.

### Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 10. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

<b>Nazwa programu</b>	<b>LECZENIE ADALIMUMABEM MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW (MIZS) O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ICD-10 M 08)</b>
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</li> <li>Do programu kwalifikuje się: <ol style="list-style-type: none"> <li>pacjentów w wieku 2 lat i powyżej, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma syntetycznymi konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) w pełnych dawkach (w tym maksymalnymi dawkami metotreksatu) przez minimum 3 miesiące każdym, spełniających kryteria rozpoznania: <ul style="list-style-type: none"> <li>umiarkowanego do ciężkiego czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS),</li> <li>lub skąpostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy,</li> </ul> </li> <li>albo pacjentów poddanych wcześniej leczeniu wielostawowej albo skąpostawowej postaci MIZS w ramach programu lekowego, lekiem biologicznym innym niż adalimumab, u których:</li> </ol> </li> </ol>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wystąpiły działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie podawania leku</li> <li>- lub wystąpił brak albo utrata adekwatnej odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach zakończenia udziału w programie terapii biologicznej lub zakończenia udziału w danym rzucie terapii biologicznej w programie lekowym dotyczącym pacjentów z MIZS).</li> </ul> <p>3) Przez niewystarczającą odpowiedź na leczenie klasycznymi LMPCh należy rozumieć:</p> <p>a) w przypadku czynnego wielostawowej MIZS – obecność co najmniej 5 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością oraz bolesnością, przyspieszone powyżej normy OB i ocenę przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10 punktowej skali;</p> <p>b) w przypadku skąpostawowej postaci MIZS – obecność do najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością oraz bolesnością, przyspieszone dwukrotnie powyżej normy OB i ocenę przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 7 w 10 punktowej skali.</p> <p>U dzieci do 16 roku życia rekomendowana dawka metotreksatu wynosi 20 mg/m<sup>2</sup> na tydzień (maksymalnie 25 mg na tydzień, ewentualnie podskórnie), sulfasalazyny 30 mg/kg m.c./dobę, cyklosporyny A 5 mg/kg m.c./dobę, chlorochiny 250 mg/dobę (od 14 roku życia), jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane.</p> <p>W przypadku miesięczkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia i do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki adalimumabu.</p>
<b>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do kwalifikacji do programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) ciąża lub laktacja;</li> <li>2) nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą;</li> <li>3) czynne ciężkie zakażenia;</li> <li>4) przebyte w ciągu ostatnich 3 miesięcy: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) zapalenie wątroby,</li> <li>b) zapalenie płuc,</li> <li>c) odmiedniczkowe zapalenie nerek</li> </ol> </li> <li>5) przebyte w ciągu ostatnich 2 miesięcy choroby wywołane przez: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wirus cytomegalii,</li> <li>b) <i>Pneumocystis jiroveci (carini)</i>,</li> <li>c) <i>Mycobacterium tuberculosis</i> lub inne lekooporne mykobakterie</li> </ol> </li> <li>6) infekcja HIV;</li> <li>7) niewydolność serca, płuc, nerek lub wątroby – wg decyzji lekarza prowadzącego;</li> <li>8) choroby demielinizacyjne;</li> <li>9) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna;</li> <li>10) stany przedrakowe, czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenia zakończono w ciągu ostatnich 5 lat;</li> <li>11) aktywna przewlekła choroba wątroby;</li> <li>12) inne okoliczności dyskwalifikujące do leczenia inhibitorami TNF alfa – wg decyzji lekarza prowadzącego.</li> </ol>
<b>Czas leczenia w programie</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Pacjenci, u których uzyskano niską aktywność choroby są leczeni jedną cząsteczką leku biologicznego w ramach programu nie dłużej niż przez 24 miesiące łącznie. Niską aktywność choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich niżej wymienionych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) ilość obrzękniętych stawów – 1 lub mniej,</li> <li>b) ilość stawów z ograniczoną ruchomością – 1 lub mniej,</li> <li>c) ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na skali VAS – nie więcej niż 20,</li> <li>d) ocena przez pacjenta lub opiekuna samopoczucia na skali VAS – nie więcej niż 20,</li> <li>e) brak zapalenia błony naczyniowej oka,</li> <li>f) wartość OB poniżej 28 oraz CRP poniżej 10 mg/ml (z wyłączeniem podwyższonych wartości wynikających z innych przyczyn niż MIZS),</li> <li>g) wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (CHAQ) – nie więcej niż 1,</li> <li>h) czas trwania sztywności porannej – nie dłużej niż 15 minut,</li> <li>i) prawidłowy rozwój dziecka ze szczególnym uwzględnieniem wzrostu.</li> </ol> </li> <li>2) Pacjenci wyłączeni z programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby, u których doszło do nawrotu aktywnej choroby zapalnej (obecność co najmniej dwóch bolesnych i obrzękniętych stawów) w ciągu 90 dni od zaprzestania podawania leku biologicznego, mogą być leczeni dłużej niż przez 24 miesiące, na zasadach określonych w niniejszym programie, po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</li> <li>3) Po ukończeniu przez pacjenta 18 roku życia stosuje się program dla dorosłych z ograniczeniami rejestracyjnymi dotyczącymi MIZS.</li> </ol>
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii (+/- 14 dni) definiowany jako brak poprawy w zakresie 3 z 6 parametrów o co najmniej 30% od wartości wyjściowych, przy możliwym pogorszeniu 1 parametru, jednak nie więcej niż o 30% od wartości wyjściowej (ocena poprawy według Gianiniego).</li> <li>2) Utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona po każdym kolejnych 3 miesiącach definiowanej jako brak poprawy w zakresie 3 z 6 parametrów o co najmniej 30% od wartości uzyskanych na poprzedniej wizycie monitorującej, przy możliwym pogorszeniu 1 parametru, jednak nie więcej niż o 30% od wartości uzyskanych na poprzedniej wizycie monitorującej (ocena poprawy wg Gianiniego).</li> <li>3) Brak uzyskania po 12 miesiącach leczenia niskiej aktywności choroby.</li> <li>4) Uzyskanie niskiej aktywności choroby oraz utrzymanie się tej odpowiedzi w trakcie 2 kolejnych wizyt monitorujących w odstępach 6 miesięcznych .</li> <li>5) Wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) reakcja alergiczna na substancję czynną lub substancję pomocniczą,</li> <li>b) zakażenie o ciężkim przebiegu,</li> <li>c) nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby,</li> <li>d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna,</li> <li>e) choroba nowotworowa.</li> </ol> </li> </ol>
<b>Kryteria ponownego włączenia do</b>	<p>Pacjent, u którego zaprzestano podawania adalimumabu w ramach programu i zastosowanego zgodnie z jego zapisami z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono</p>

<b>programu</b>	nawrót choroby (obecność co najmniej 2 bolesnych i obrzękniętych stawów) jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji, po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.
<b>Kryteria zmiany terapii na terapię innym lekiem biologicznym stosowanym w ramach programów lekowych</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Zmiana terapii na inną możliwa jest tylko w następujących sytuacjach: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) wystąpienie nadwrażliwości na aktywną cząsteczkę leku biologicznego lub substancje pomocnicze;</li> <li>b) wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem aktywnej cząsteczki leku biologicznego, których uniknięcie jest możliwe po podaniu innego leku biologicznego;</li> <li>c) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania aktywnej cząsteczki leku biologicznego;</li> <li>d) brak lub utrata adekwatnej odpowiedzi na poprzednio zastosowany lek biologiczny;</li> <li>e) brak uzyskania niskiej aktywności choroby po 12 miesiącach terapii.</li> </ol> </li> <li>2) Zmiana terapii wymaga uzyskania zgody Zespołu Koordynującego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</li> <li>3) W zakresie terapii MIZS ramach programów lekowych, nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa.</li> </ol>
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	Zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Adalimumab podaje się z metotreksatem w maksymalnej zalecanej lub tolerowanej przez chorego dawce, chyba że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu. W takim przypadku adalimumab należy podawać z innymi wymienionymi w programie LMPCh, wyjątkowo w monoterapii.
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p>W celu monitorowania leczenia wykonuje się zgodnie z Charakterystyka Produktu Leczniczego, ale nie rzadziej, niż w wyznaczonych terminach następujące badania:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) po 90 oraz 180 dniach (+/- 14 dni) od podania pierwszej dawki adalimumabu należy oznaczyć: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) morfologię krwi,</li> <li>b) odczyn Biernackiego (OB),</li> <li>c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),</li> <li>d) stężenie kreatyniny w surowicy,</li> <li>e) aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT),</li> <li>f) aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT)</li> </ol> <p>oraz dokonać oceny wg kryteriów Gianniniego. W przypadku kontynuowania terapii ocenę wg kryteriów Gianniniego należy powtarzać po każdym kolejnych 90 dniach (+/- 14 dni).</p> </li> <li>2) W przypadku kontynuowania terapii powyższe badania należy powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (+/- 14 dni).</li> <li>3) Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać RTG klatki piersiowej oraz EKG z opisem.</li> </ol>

### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.

W celu identyfikacji rekomendacji postępowania klinicznego przeprowadzono niesystematyczny przegląd wytycznych (data wyszukania 6-7 października 2014) w następujących bazach danych: *National Guideline Clearinghouse*, *Trip DataBase* (zastosowano filtr: *guidelines*), *New Zealand Guidelines Group* oraz *Guidelines International Network*. Przeprowadzono również wyszukiwanie informacji znajdujących się na stronach agencji HTA oraz stron agencji i stowarzyszeń działających w ochronie zdrowia związanych z MIZS. W trakcie wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe odpowiadające analizowanemu wskazaniu. Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia MIZS.

Poniżej zestawiono najczęściej rekomendowane i stosowane technologie lekowe we wskazaniu: leczenie młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

W ramach I linii leczenia stosuje się następujące interwencje podawane w monoterapii lub terapii skojarzonej:

- w przebiegu wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (wMIZS), w tym z nielicznostawowym rozszerzającym się młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (nrMIZS) oraz u pacjentów z uogólnionym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (uMIZS) z dominacją objawów stawowych:
  - MTX lub w przypadku nieskuteczności/nieemożliwości podania MTX inne leki DMARDs niebiologiczne, w tym: leflunomid, sulfasalazyna, chlorochina cyklosporyna A, azatiopryna,
  - NLPZ,
  - iniekcje dostawowe GKS,
  - systemowe leczenie GKS (głównie u pacjentów z uMIZS i RF+ wMIZS).
- w przebiegu uMIZS z dominacją objawów narządowych:

- NLPZ,
- systemowe leczenie GKS.

W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na terapię I linii lub nietolerancji leczenia wytyczne wskazują na stosowanie terapii DMARDs biologicznej, obejmującej:

- w przebiegu **wMIZS (w tym nrMIZS) oraz u pacjentów z uMIZS z dominacją objawów stawowych:**
  - **antagonistów TNF- $\alpha$**  (etanercept, **adalimumab**),
- w przebiegu uMIZS z dominacją objawów narządowych:
  - anakinra,
  - tocilizumab.

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej.

Tabela 11. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu MIZS

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																					
Polska	Zespół Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie Reumatologii (2014)	<p>Tabela poniżej przedstawia przystosowane do polskich warunków strategie terapeutyczne dla poszczególnych postaci MIZS aktualne na rok 2014 przedstawione w Zaleceniach Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w dziedzinie Reumatologii</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Postać</th> <th>Leki pierwszego rzutu</th> <th>Ciężki lub nawrotowy przebieg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Nielicznostawowa:</b> -przetrwiała forma - rozszerzająca się - wielostawowa</td> <td>IAS±NLPZ, można powtarzać IAS 4 razy w roku</td> <td>MTX, możliwa konieczność zastosowania <b>anty-TNF</b> przy czynnikach złej prognozy jak w wielostawowej</td> </tr> <tr> <td><b>Układowa</b> - z dominującymi objawami narządowymi - z dominującymi objawami stawowymi</td> <td>MTX, ± IAS, ± NLPZ</td> <td><b>anty-TNF</b>, możliwa konieczność podania innego LMPCh (SSA, CsA, AZT), ± IAS, ± prednizon</td> </tr> <tr> <td><b>Z towarzyszącym enythesitis</b></td> <td>anty-IL-1, anty-IL-6, MTX, prednizon, IVIG, CsA</td> <td>CsA, talidomid, przeszczep komórek macierzystych szpiku</td> </tr> <tr> <td><b>Łuszczycowe zapalenie stawów</b></td> <td>postępowanie jak w postaci wielo- lub skąpostawowej w zależności od liczby zajętych stawów</td> <td>analogicznie jak w przypadku postaci wielostawowej</td> </tr> <tr> <td><b>Wszystkie</b></td> <td>IAS i NLPZ</td> <td>MTX lub SSA, możliwa konieczność podania <b>anty-TNF</b></td> </tr> <tr> <td></td> <td>chlороcholina lub hydroksychlorocholina (możliwość zastosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym) przeszczep komórek macierzystych szpiku w każdej postaci przy braku skuteczności skojarzonego leczenia, w sytuacji zagrożenia życia</td> <td><b>anty-TNF</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>W przypadku obecności czynników złej prognozy należy rozważyć intensyfikację leczenia we wczesnym okresie choroby</p>	Postać	Leki pierwszego rzutu	Ciężki lub nawrotowy przebieg	<b>Nielicznostawowa:</b> -przetrwiała forma - rozszerzająca się - wielostawowa	IAS±NLPZ, można powtarzać IAS 4 razy w roku	MTX, możliwa konieczność zastosowania <b>anty-TNF</b> przy czynnikach złej prognozy jak w wielostawowej	<b>Układowa</b> - z dominującymi objawami narządowymi - z dominującymi objawami stawowymi	MTX, ± IAS, ± NLPZ	<b>anty-TNF</b> , możliwa konieczność podania innego LMPCh (SSA, CsA, AZT), ± IAS, ± prednizon	<b>Z towarzyszącym enythesitis</b>	anty-IL-1, anty-IL-6, MTX, prednizon, IVIG, CsA	CsA, talidomid, przeszczep komórek macierzystych szpiku	<b>Łuszczycowe zapalenie stawów</b>	postępowanie jak w postaci wielo- lub skąpostawowej w zależności od liczby zajętych stawów	analogicznie jak w przypadku postaci wielostawowej	<b>Wszystkie</b>	IAS i NLPZ	MTX lub SSA, możliwa konieczność podania <b>anty-TNF</b>		chlороcholina lub hydroksychlorocholina (możliwość zastosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym) przeszczep komórek macierzystych szpiku w każdej postaci przy braku skuteczności skojarzonego leczenia, w sytuacji zagrożenia życia	<b>anty-TNF</b>
	Postać	Leki pierwszego rzutu	Ciężki lub nawrotowy przebieg																				
<b>Nielicznostawowa:</b> -przetrwiała forma - rozszerzająca się - wielostawowa	IAS±NLPZ, można powtarzać IAS 4 razy w roku	MTX, możliwa konieczność zastosowania <b>anty-TNF</b> przy czynnikach złej prognozy jak w wielostawowej																					
<b>Układowa</b> - z dominującymi objawami narządowymi - z dominującymi objawami stawowymi	MTX, ± IAS, ± NLPZ	<b>anty-TNF</b> , możliwa konieczność podania innego LMPCh (SSA, CsA, AZT), ± IAS, ± prednizon																					
<b>Z towarzyszącym enythesitis</b>	anty-IL-1, anty-IL-6, MTX, prednizon, IVIG, CsA	CsA, talidomid, przeszczep komórek macierzystych szpiku																					
<b>Łuszczycowe zapalenie stawów</b>	postępowanie jak w postaci wielo- lub skąpostawowej w zależności od liczby zajętych stawów	analogicznie jak w przypadku postaci wielostawowej																					
<b>Wszystkie</b>	IAS i NLPZ	MTX lub SSA, możliwa konieczność podania <b>anty-TNF</b>																					
	chlороcholina lub hydroksychlorocholina (możliwość zastosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym) przeszczep komórek macierzystych szpiku w każdej postaci przy braku skuteczności skojarzonego leczenia, w sytuacji zagrożenia życia	<b>anty-TNF</b>																					
	Sekcja Pediatryczna Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR 2009) Zespół Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii, dot. terapii biologicznej w leczeniu MIZS (Rutkowska-Sak 2009); Stanowisko Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii – aktualizacje dotyczące postaci MIZS o początku uogólnionym (Żuber 2013)	<p>Leczenie farmakologiczne rozpoczyna się natychmiast po rozpoznaniu, do tego czasu stosuje się leczenie objawowe NLPZ. Strategia leczenia zależy od początku i przebiegu choroby, powinna zainicjować i utrzymać remisję choroby. W aktualnej praktyce po rozpoznaniu wykorzystywane są DMARD m.in. MTX, CsA, SSA, chlorocholina, azatiopryna. W niektórych przypadkach stosuje się dożylny wlew immunoglobulin, zwłaszcza w postaci układowej.</p> <p>Terapia biologiczna wprowadzana u chorych z dużą aktywnością choroby po nieskuteczności tradycyjnej terapii, którą ocenia się po zastosowaniu terapii skojarzonej co najmniej 2 tradycyjnymi DMARD, w tym MTX w dawce 10–20 mg/m<sup>2</sup> p.c. raz w tygodniu (maks. 25 mg/tydzień) przez co najmniej 3 miesiące. Odstąpić można od leczenia MTX w przypadku nietolerancji leku lub przeciwwskazań do jego podawania. W Polsce do leczenia MIZS zarejestrowane są dwa leki biologiczne <b>anty-TNF: etanercept oraz adalimumab</b> w monoterapii lub dołączone do dotychczas podawanych DMARD. Najlepsze wyniki uzyskano u dzieci z wielostawową postacią choroby w przypadku leczenia etanerceptem. Obserwowano dobrą skuteczność leczenia adalimumabem w MIZS powikłanych zapaleniem błony naczyniowej oka, nawet przy braku odpowiedzi na wcześniej stosowaną inną terapię inhibitorami TNF-α.</p> <p>Kryteria wykluczające leczenie biologiczne u dzieci i młodzieży z MIZS należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stwierdzenie ciąży, okres karmienia;</li> <li>• nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą;</li> <li>• niewydolność serca (powyżej II klasy NYHA);</li> <li>• przebyte infekcje, takie jak: zapalenie wątroby, płuc, śródmiąższowe zapalenie nerek w ciągu ostatnich 3 miesięcy;</li> <li>• przebyte zakażenia oportunistyczne w ciągu ostatnich 2 m-cy (np. półpasiec), aktywne infekcje CMV, <i>P. carinii</i>, opornych na leki atypowych zapaleń płuc, zak. gruźlicze;</li> <li>• udokumentowana infekcja HIV;</li> <li>• nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia;</li> <li>• stwierdzone schorzenia układu nerwowego, a zwłaszcza stwardnienie rozsiane;</li> <li>• wystąpienie pancytopenii i anemii aplastycznej;</li> <li>• stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także wyleczone w ciągu ostatnich 5 lat;</li> <li>• źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze.</li> </ul> <p>Aktualizacje dot. postaci uogólnionej MIZS z 2013 r. wymieniają podstawowe zasady leczenia, do których należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leczenie rozpoczęte jak najwcześniej po rozpoznaniu;</li> <li>- zależne od typu początku choroby, przebiegu klinicznego, obecności czynników złej prognozy oraz aktywności choroby;</li> <li>- modyfikowalne (w zależności od odpowiedzi na terapię);</li> <li>- kompleksowe, uwzględniające rehabilitację, opiekę psychologiczną.</li> </ul> <p>W zależności od dominujących objawów obrano 2 strategie leczenia postaci uogólnionej:</p> <p>1) <b>postać z dominującymi objawami narządowymi:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MTX nie znajduje zastosowania w leczeniu początkowym</li> <li>• NLPZ w czasie ustalania rozpoznania (&lt; 1 miesiąc przy utrzymujących gorączkach)</li> <li>• GKS <i>p.o. i.v.</i> - lek I rzutu w przypadku wystąpienia stanów gorączkowych z dużą aktywnością choroby (np. prednizon maks. 2 mg/kg m.c.), zmniejszane miejscowo do dawki podtrzymującej</li> </ul>																					

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 0,1-0,5 mg/kg m.c. na dobę (lub dawki równoważne innych GKS)</li> <li>• GKS <i>i.v.</i> (pulsy steroidowe), np. metyloprednizolon w dawce 10-30 mg/kg m.c. na dobę, z następczym leczeniem GKS <i>p.o.</i></li> <li>• inhibitory IL-1 (anakinra jest zarejestrowana w UE jedynie w RZS) oraz IL-6 (Tocilizumab posiada rejestracje EMA, FDA dla postaci układowej MIZS) gdy obecne czynniki złego rokowania</li> <li>• Tocilizumab gdy objawy utrzymują się po 6 tyg. stosowania pełnych dawek GKS lub gdy ponownie wystąpiła gorączka oraz utrzymują się układowe objawy wysokiej aktywności choroby (VAS &gt; 7)</li> <li>• IVIG</li> <li>• CsA, talidomid (doniesienia w piśmiennictwie), przeszczep komórek szpiku – przypadki oporne</li> </ul> <p>2) <b>postać z dominującymi objawami stawowymi</b> – zalecane jest postępowanie tj. w postaci wielo- lub skąpostawowej w zależności od liczby zajętych stawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NLPZ (niska aktywność choroby i dobre rokowanie), równocześnie GKS dostawowo (&lt; 1 miesiąc gdy utrzymują się objawy aktywnej choroby)</li> <li>• MTX – bezwzględnie podawany nie później niż 6 tyg. od początku choroby</li> <li>• <b>Inh. TNF-α</b> w skojarzeniu (po 3 m-cach terapii MTX gdy aktywność choroby nadal jest wysoka lub umiarkowana)</li> <li>• Tocilizumab zalecany w przypadku wysokiej aktywności choroby utrzymującej się ponad 6 m-cy, co najmniej 5 stawów aktywnych zapalnie (lub co najmniej 2 stawy + gorączka) oraz brak wystarczającej odpowiedzi na GKS i NLPZ</li> <li>• Abatacept – u chorych po nieskutecznym leczeniu inh. TNF-α, u których podanie inh. kalcyneuryny nie jest rekomendowane</li> </ul>
USA	American College of Rheumatology (ACR 2013)	<p>Ogólne zalecenia dotyczące pacjentów z <b>MIZS</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dostawowe iniekcje GKS niezależnie od stosowanej równocześnie terapii (C), W przypadku gdy stosowanie GKS powoduje kliniczną poprawę przez co najmniej 4 miesiące terapia GKS może być powtarzana (B)</li> <li>- kontynuowanie terapii MTX podczas inicjacji terapii <b>inhibitorami TNF-α</b> (etanercept lub <b>adalimumab</b>) jest zalecane dla pacjentów, którzy wykazali częściową odpowiedź kliniczną na MTX (B). Brak jednak zgodności co do kontynuowania lub nie terapii MTX z anty-TNF w przypadku pacjentów charakteryzujących się słabą odpowiedzią kliniczną na MTX. Stosowanie dodatkowych czynników terapeutycznych w leczeniu MIZS jest zorganizowane w grupy i zależy od: aktywności, prognozy oraz obecnego sposobu leczenia. Wyróżniono następujące grupy terapeutyczne dla MIZS:</li> </ul> <p><b>1) zapalenie 4 lub mniej stawów – postać nielicznostawowa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niska aktywność choroby - inicjacja leczenia – monoterapia NLPZ (B)</li> <li>Aktywna postać - zalecane dostawowe iniekcje GKS (z lub bez dodatkowej terapii) (C)</li> <li>Wysoka aktywność choroby - MTX leczenie inicjujące</li> <li>SSA zalecana dla pacjentów z potwierdzoną kategorią artretyzmu zależną od zapalenia przyczepów ścięgniętych</li> <li>Umiarkowana/wysoka aktywność choroby o niskiej prognozie - <b>TNF-α</b> zalecane dla pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej GKS dostawowo oraz terapię MTX (przez 3mce/6m-cy) w maksymalnej tolerowalnej dawce (C)</li> </ul> <p><b>2) zapalenie 5 lub więcej stawów – postać wielostawowa</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niska/umiarkowana aktywność - monoterapia NLPZ 1 miesiąc/2m-ce (C)</li> <li>Wysoka aktywność choroby – MTX przez 3-mce lub po miesięcznej kuracji NLPZ w przypadku niskiej aktywności MIZS przez 6m-cy (B)</li> <li>Wysoka aktywność choroby o złej prognozie lub nie/umiarkowana aktywność o złej prognozie – LEF (B)</li> <li>Niska, umiarkowana/wysoka aktywność choroby niezależnie od prognozy choroby – <b>inhibitory TNF-α</b> zalecane dla pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali MTX lub <b>LEF</b> przez okres 3 m-ce (B)</li> <li><b>Drugi inhibitor TNF-α</b> - po okresie 4 miesięcy stosowania obecnego inhibitora TNF-α w umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby (C)/po okresie 3 miesięcy w przypadku wysokiej aktywności o złej prognozie (D) po 6-miesięcznej terapii abataceptem w umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby (D)</li> <li>Abatacept zalecany po terapii jednym z inhibitorów TNF-α stosowanym przez 4m-ce u pacjentów o wysokiej aktywności choroby / umiarkowanej o złej prognozie (B) lub po leczeniu więcej niż jednym inhibitorem TNF-α sekwencyjnie u pacjentów z wysoką aktywnością choroby/niską aktywnością o złej prognozie (B)</li> <li>RTX – zalecany po leczeniu inhibitorem TNF-α i abataceptem sekwencyjnie (C)</li> </ul> <p><b>3) Postać układowa</b> - rekomendacje dot. włączenia dodatkowych czynników terapeutycznych jest zorganizowane w 3 grupy terapeutyczne w zależności od postaci choroby i czasu jej trwania (leczenie inicjacyjne czy też kontynuacja), zaawansowania choroby w ocenie globalnej przez lekarza – MD global (≈MD), czy też liczby stawów dotkniętych chorobą – AJC. Wobec tego wyróżniono:</p> <p><b>3a) Postać układowa, z aktywnymi cechami choroby układowej oraz różnym stopniem zapalenia błony maziowej</b></p> <p><u>Inicjacja terapii, opcje terapeutyczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anakinra – pacjenci z MD ≥ 5, niezależnie od AJC lub MD &lt; 5 i AJC &gt;0 (C)</li> <li>Układowa monoterapia GKS (<i>p.o.</i> lub <i>i.v.</i>) zalecana jest maksymalnie do 2 tyg. dla pacjentów o MD &lt; 5 oraz AJC &gt;4 lub dla wszystkich pacjentów z MD ≥5, niezależnie od AJC (C)</li> <li>Kontynuacja terapii GKS powyżej miesiąca u pacjentów z trwającą aktywnością choroby jest nieodpowiednia (D)</li> <li>Inicjująca monoterapia NLPZ jest zalecana dla pacjentów wcześniej nieleczonych o MD &lt;5 niezależnie od AJC (D), choć gdy MD ≥5 oraz AJC &gt;0 terapia ta nie jest odpowiednia (D).</li> </ul>



Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>Kontynuacja terapii NLPZ powyżej miesiąca u pacjentów z trwającą aktywnością choroby jest niewłaściwe (D).</p> <p><u>Kontynuacja leczenia, opcje terapeutyczne:</u></p> <p>Abatacept zalecany jest tylko dla pacjentów z MD <math>\geq 5</math> oraz AJC <math>&gt; 4</math> po sekwencyjnej próbie inhibitorem IL-1 oraz tocilizumabem (D) lub DMARD + inhibitor IL-1 lub tocilizumab (D). W pozostałych przypadkach rozpatrując różne kombinacje MD oraz AJC jest niepoprawne, wyjątkiem są osoby, które przyjmowały wcześniej inhibitor IL-1 oraz tocilizumab sekwencyjnie (D).</p> <p>Anakinra zalecana jest po inicjacji monoterapią GKS (A) oraz NLPZ (C).</p> <p>Inhibitor kalcyneuryny zalecany jest tylko u pacjentów z MD <math>\geq 5</math> oraz AJC = 0 po próbie leczenia inhibitorem IL-1 oraz tocilizumabem sekwencyjnie (C). W pozostałych przypadkach odnośnie wskaźników MD oraz AJC stosowanie anakinry jest niewłaściwe (D). Wyjątkiem są pacjenci, którzy otrzymali sekwencyjnie inhibitor IL-1 oraz tocilizumab (C) lub naprzemiennie DMARD + inhibitor IL-1/tocilizumab.</p> <p>Kanakinumab zalecany jest po monoterapii GKS (A), MTX oraz LEF (A), anakinra (B) lub tocilizumabem (C) niezależnie od MD oraz AJC. Jest także zalecany gdy MD <math>\geq 5</math> niezależnie od AJC, jednak wyjątkiem jest wcześniejsza monoterapia NLPZ (C).</p> <p>Monoterapia GKS zalecana jako jedna z opcji po nieudanym leczeniu monoterapią NLPZ przy MD <math>&lt; 5</math> oraz AJC <math>&gt; 0</math> lub MD <math>\geq 5</math> niezależnie od AJC (C). Uzupełniająca terapia GKS jest odpowiednia do rozważań w każdym momencie leczenia (D), szczególnie rekomendowane są dostawowe iniekcje GKS (C).</p> <p>MTX oraz LEF zalecane są dla pacjentów z MD <math>&lt; 5</math> oraz AJC <math>&gt; 0</math> po leczeniu monoterapią GKS (C), inhibitorem IL-1 (D) lub tocilizumabem (D). Dla pacjentów z MD <math>\geq 5</math> oraz AJC <math>&gt; 0</math> tylko po terapii inhibitorem IL-1 oraz tocilizumabem (C). Niewłaściwe jest leczenie tymi preparatami gdy ACJ = 0 a także niezależnie od MD (D).</p> <p><u>Inhibitory TNF-<math>\alpha</math></u> zalecane są u pacjentów z ACJ <math>&gt; 4</math>, niezależnie od MD po próbie leczenia inhibitorem IL-1 lub tocilizumabem (C). Inicjacja leczenia anty-TNF-<math>\alpha</math> zalecana jest także po próbie leczenia inhibitorem IL-1, a także tocilizumabem sekwencyjnie w przypadku gdy ACJ <math>&gt; 0</math> a wartość wskaźnika MD nieistotna, (C);</p> <p>Nie zaleca się stosowania <u>anty-TNF-<math>\alpha</math></u> gdy wskaźnik MD <math>\geq 5</math> oraz ACJ = 0 (D) lub gdy MD <math>&lt; 5</math> oraz ACJ = 0 (D), wyj. Próba leczenia inhibitorem IL-1 lub/oraz tocilizumabem.</p> <p>Tocilizumab jest zalecany po leczeniu monoterapii GKS (A), MTX lub LEF (B) lub anakinra (B) niezależnie od ACJ oraz MD. Poza tym jest także rekomendowany u pacjentów z MD <math>\geq 5</math> niezależnie od ACJ, wyj. pacjenci leczeni wcześniej NLPZ monoterapią (C).</p> <p><u>Do leków niepewnych oraz nieodpowiednich dla kontynuacji leczenia należą:</u> skojarzenie niebiologicznych DMARD (MTX + LEF lub inh. kalcyneuryny), rilonacept (D), rytuksymab gdy ACJ = 0 niezależnie od MD lub gdy MD <math>&lt; 5</math> a ACJ <math>&lt; 4</math> (D) a także gdy MD <math>&lt; 5</math> oraz ACJ <math>&gt; 4</math> lub MD <math>\geq 5</math> a ACJ <math>&gt; 0</math> (D). Wyjątkiem dla rytuksymbu, gdzie zaleca się leczenie tym preparatem są pacjenci po próbie leczenia inh. IL-1 oraz tocilizumabem sekwencyjnie lub DMARD + inh. IL-1 oraz tocilizumab.</p> <p><b>3b) Postać układowa, bez aktywnych cech choroby układowej oraz różnym stopniem zapalenia błony maziowej</b> (poniższe rekomendacje nie zależą od MD)</p> <p><u>Inicjacja terapii, opcje terapeutyczne:</u></p> <p>GKS podawane dostawowo zalecane gdy ACJ <math>\leq 4</math> (C), dla ACJ <math>&gt; 4</math> są niepewną opcją terapeutyczną.</p> <p>MTX oraz LEF zalecane gdy ACJ <math>&gt; 4</math> (C).</p> <p>Monoterapia NLPZ dla pacjentów z ACJ <math>&gt; 0</math>, którzy nie otrzymywali wcześniej innej terapii (max. 1 miesiąc) (D). Kontynuacja leczenia dłużej niż 2 miesiące u pacjentów z trwającą aktywnością choroby jest niewłaściwe (D).</p> <p><u>Kontynuacja leczenia, opcje terapeutyczne:</u></p> <p>Abatacept jest zalecany u pacjentów z ACJ <math>&gt; 0</math> po leczeniu MTX lub LEF (B), anakinra (D) lub tocilizumab (D).</p> <p>Anakinra zalecana jako opcja terapeutyczna dla pacjentów z ACJ <math>&gt; 4</math> po nieudanej terapii dostawowych iniekcji NLPZ (B) lub też z ACJ <math>&gt; 0</math> następująco po leczeniu MTX lub LEF (D).</p> <p>Kanakinumab u pacjentów z ACJ <math>&gt; 4</math> ale tylko po próbie leczenia DMARD + anakinra lub tocilizumab (B)/ DMARD + TNF-<math>\alpha</math> (B) lub abatacept (C).</p> <p>MTX lub LEF zalecane gdy ACJ <math>&gt; 0</math> po podaniu dostawowych iniekcji (C), NLPZ (C) lub inh. IL-1 (D) lub tocilizumab (D).</p> <p><u>TNF-<math>\alpha</math></u> zalecany gdy ACJ <math>&gt; 0</math> po leczeniu MTX lub LEF (C) anakinra (D) lub tocilizumab (D).</p> <p>Tocilizumab zalecany u pacjentów z ACJ <math>&gt; 0</math> po leczeniu anakinra (B) lub MTX lub LEF (B).</p> <p><u>Do leków niepewnych oraz nieodpowiednich dla kontynuacji leczenia należą:</u> MTX lub LEF, rilonacept, rytuksymab (wyj. Pacjenci otrzymujący wcześniej inh. IL-1 oraz ocilizumab sekwencyjnie, a także DMARD w skojarzeniu z inh. IL-1 oraz tocilizumab).</p> <p><b>3c) Postać układowa z cechami dotyczącymi MAS</b></p> <p><u>Inicjacja terapii, opcje terapeutyczne:</u> Anakinra (C), inhibitor kalcyneuryny (C), układowa monoterapia GKS (p.o. lub i.v.) (C), Kontynuacja monoterapii GKS <math>\geq 2</math> tyg. z trwającymi cechami choroby dot. MAS jest niewłaściwa (D).</p> <p><u>Do leków niepewnych oraz nieodpowiednich dla kontynuacji leczenia należą:</u> abatacept (D), kanakinumab (wyjątkiem są pacjenci z MD <math>&lt; 5</math>, którzy wcześniej nie otrzymali innej terapii, D), MTX oraz LEF (D), rytuksymab (D), inhibitory TNF-<math>\alpha</math> oraz dożylnie immunoglobuliny (wyjątkiem są pacjenci, którzy mieli próby leczenia inhibitorem kalcyneuryny w skojarzeniu z anakinrą, D).</p> <p>4 kategorie poziomów dowodów: A – RCT; B – nierandomizowane badanie, w tym retrospektywne kohortowe; C – niekontrolowane badania, w tym serie przypadków; D – opinia eksperta.</p>
	<p><b>Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ 2012)</b></p>	<p>Leki należące do biologicznych DMARD stosowane u pacjentów z MIZS po niepowodzeniu terapią DMARD: MTX, SSA, które oceniano w przeglądzie systematycznym AHRQ (Agency for Health Care Research and Quality) to: abatacept (zatwierdzony przez FDA w MIZS), <b>adalimumab</b> (zatwierdzony przez FDA w MIZS), anakinra, canakinumab, etanercept (zatwierdzone przez FDA w MIZS), infliximab, immunoglobuliny dożylnie (IVIg), rilonacept, rituximab, tocilizumab (zatwierdzony przez FDA w MIZS).</p> <p>Inhibitory IL-1: anakinra, rilonacept oraz canakinumab stosowane są przede wszystkim w postaci układowej MIZS. Natomiast inhibitory IL-6 tj. tocilizumab są bardziej efektywne w leczeniu</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																																	
		postaci układowej i mogą być używane także w leczeniu postaci wielostawowej MIZS.																																	
Polska	<p><b>Sekcja Pediatria Polska Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR 2012)</b></p> <p>[Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów: Reumatologia wieku rozwojowego] (Rutkowska-Sak 2012)</p>	<p>Tabela poniżej przedstawia strategię terapeutyczną dla poszczególnych postaci MIZS aktualne od roku 2012 uwzględniające stanowisko EULAR, ACR, dodatkowo uzgodnione z członkami Sekcji Pediatrii Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego.</p> <p>Tabela. Leczenie MIZS.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Strategie terapeutyczne w MIZS</th> </tr> <tr> <th>Podtyp</th> <th>Leki I rzutu</th> <th>Ciężki lub nawrotowy przebieg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>skąpostawowa przetrwała forma</td> <td>IAS +/- NLPZ, można powtarzać IAS 4 razy w roku</td> <td>MTX, możliwa konieczność <b>anty-TNF</b> przy czynnikach złej prognozy</td> </tr> <tr> <td>rozszerzająca się</td> <td>MTX, +/- IAS, +/- NLPZ</td> <td>możliwa konieczność zastosowania innego DMARD (SSA, CsA, AZT), +/- IAS, +/- prednizon, anty-IL-6, <b>anty-TNF</b></td> </tr> <tr> <td>wielostawowa</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>układowa z dominującymi objawami stawowymi</td> <td>postępowanie jak w postaci wielo- lub skąpostawowej w zależności od liczby zajętych stawów</td> <td></td> </tr> <tr> <td>układowa z dominującymi objawami narządowymi</td> <td>anty-IL-1*, anty-IL-6, MTX, prednizon, IVIG, CsA</td> <td>CsA, talidomid*, przeszczep komórek macierzystych szpiku</td> </tr> <tr> <td>z towarzyszącym enthesitis</td> <td>IAS i NLPZ</td> <td>MTX lub SSA, możliwa konieczność <b>anty-TNF</b></td> </tr> <tr> <td>łuszczycowe zapalenie stawów</td> <td>MTX, NLPZ, IAS</td> <td><b>anty-TNF-α</b></td> </tr> <tr> <td>wszystkie</td> <td>chlorochina lub hydroksychlorochina (możliwość zastosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>wszystkie</td> <td>przeszczep komórek macierzystych szpiku w każdej postaci przy braku skuteczności skojarzonego leczenia, w sytuacji zagrożenia życia</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>w przypadku obecności czynników złej prognozy należy rozważyć intensyfikację leczenia we wczesnym okresie choroby</p> <p>*lek niezarejestrowany w Polsce, IAS – iniekcje dostawowe steroidów, CsA – cyklosporyna 2,5 – 5 mg/kg m.c. w 2 dawkach dobowych, SSA – 30 mg/kg m.c. w 2 dawkach dobowych, MTX 15-20 mg/m<sup>2</sup> p.o. lub s.c. 1 raz w tygodniu, chlorochina (Arechin) 6 mg/kg m.c. 1 raz na dobę.</p> <p>Pomimo leczenia ogólnego i miejscowego GKS w przypadku nawracających wysięków w stawach wykonuje się niekiedy synowektomię. Niezbędnym elementem leczenia jest fizjoterapia. Leczenie operacyjne czasami staje się konieczne przy stałym postępie choroby.</p>	Strategie terapeutyczne w MIZS			Podtyp	Leki I rzutu	Ciężki lub nawrotowy przebieg	skąpostawowa przetrwała forma	IAS +/- NLPZ, można powtarzać IAS 4 razy w roku	MTX, możliwa konieczność <b>anty-TNF</b> przy czynnikach złej prognozy	rozszerzająca się	MTX, +/- IAS, +/- NLPZ	możliwa konieczność zastosowania innego DMARD (SSA, CsA, AZT), +/- IAS, +/- prednizon, anty-IL-6, <b>anty-TNF</b>	wielostawowa			układowa z dominującymi objawami stawowymi	postępowanie jak w postaci wielo- lub skąpostawowej w zależności od liczby zajętych stawów		układowa z dominującymi objawami narządowymi	anty-IL-1*, anty-IL-6, MTX, prednizon, IVIG, CsA	CsA, talidomid*, przeszczep komórek macierzystych szpiku	z towarzyszącym enthesitis	IAS i NLPZ	MTX lub SSA, możliwa konieczność <b>anty-TNF</b>	łuszczycowe zapalenie stawów	MTX, NLPZ, IAS	<b>anty-TNF-α</b>	wszystkie	chlorochina lub hydroksychlorochina (możliwość zastosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym)		wszystkie	przeszczep komórek macierzystych szpiku w każdej postaci przy braku skuteczności skojarzonego leczenia, w sytuacji zagrożenia życia	
Strategie terapeutyczne w MIZS																																			
Podtyp	Leki I rzutu	Ciężki lub nawrotowy przebieg																																	
skąpostawowa przetrwała forma	IAS +/- NLPZ, można powtarzać IAS 4 razy w roku	MTX, możliwa konieczność <b>anty-TNF</b> przy czynnikach złej prognozy																																	
rozszerzająca się	MTX, +/- IAS, +/- NLPZ	możliwa konieczność zastosowania innego DMARD (SSA, CsA, AZT), +/- IAS, +/- prednizon, anty-IL-6, <b>anty-TNF</b>																																	
wielostawowa																																			
układowa z dominującymi objawami stawowymi	postępowanie jak w postaci wielo- lub skąpostawowej w zależności od liczby zajętych stawów																																		
układowa z dominującymi objawami narządowymi	anty-IL-1*, anty-IL-6, MTX, prednizon, IVIG, CsA	CsA, talidomid*, przeszczep komórek macierzystych szpiku																																	
z towarzyszącym enthesitis	IAS i NLPZ	MTX lub SSA, możliwa konieczność <b>anty-TNF</b>																																	
łuszczycowe zapalenie stawów	MTX, NLPZ, IAS	<b>anty-TNF-α</b>																																	
wszystkie	chlorochina lub hydroksychlorochina (możliwość zastosowania w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym)																																		
wszystkie	przeszczep komórek macierzystych szpiku w każdej postaci przy braku skuteczności skojarzonego leczenia, w sytuacji zagrożenia życia																																		
Niemcy	<p><b>German Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology (GKJR 2012)</b></p>	<p><b>Terapia farmakologiczna MIZS</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Rekomenduje się następujące NLPZ w leczeniu MIZS: diclofenac, naproxen, ibuprofen i indometacin (poziom dowodów I-II, stopień rekomendacji A). W przypadku wystąpienia przeciwwskazań dla wymienionych preparatów można stosować celekoksyb (poziom dowodów I-II, stopień rekomendacji B-C).</li> <li>Dostawowe iniekcje GKS są zalecane oraz mogą stanowić element terapii I linii (poziom dowodów II, stopień rekomendacji A).</li> <li>Rekomenduje się systemowe podanie GKS w MIZS o wysokiej aktywności u dzieci i młodzieży z: <ol style="list-style-type: none"> <li>uMIZS,</li> <li>objawami narządowymi MIZS,</li> <li>seropozytywnym wMIZS,</li> <li>jako terapia pomostowa do czasu osiągnięcia pełnego efektu klinicznego DMARDs (poziom dowodów III, stopień rekomendacji A).</li> </ol> </li> <li>MTX, leczenie biologiczne oraz immunosupresyjne stosuje się u dzieci i młodzieży z wMIZS po niepowodzeniu NLPZ i dostawowych GKS.</li> <li>Zastosowanie sulfasalazyny lub leflunomidu jest zalecane w przypadku niedostatecznej skuteczności MTX lub etanerceptu lub gdy którykolwiek z nich nie może zostać użyty (poziom dowodów II, stopień rekomendacji B).</li> <li>Leczenie <b>antagonistami TNF-α</b> (adalimumab lub etanercept) jest wskazane u osób z wMIZS w przypadku niedostatecznej skuteczności terapeutycznej NLPZ i GKS oraz przy braku odpowiedzi na leczenie MTX (poziom dowodów, stopień rekomendacji A).</li> <li>Zastosowanie leczenia anakinrą lub <b>tocilizumabem</b> może być rekomendowane w leczeniu dzieci i młodzieży z nawracającą postacią uMIZS (poziom dowodów II, stopień rekomendacji A).</li> <li>Pacjenci z wMIZS bez ogólnoustrojowych objawów z opornością na leczenie MTX i antagonistami TNF-α mogą odnieść korzyść z wdrożenia leczenia abataceptem (poziom dowodów III, stopień rekomendacji C).</li> </ol>																																	
Portugalia	<p><b>Sekcja Pediatria Portugalskiego Towarzystwa Reumatologicznego (SPR 2012)</b></p>	<p>Celem opracowania <i>SPR 2012</i> była aktualizacja portugalskich wytycznych dotyczących terapii biologicznej w MIZS w oparciu o dowody naukowe uzyskane w ramach przeszukania bazy MEDLINE. <u>Nie odniesiono się do stosowania TOC u pacjentów z wMIZS, gdyż w momencie opracowywania wytycznych lek nie był jeszcze zarejestrowany do stosowania w wMIZS.</u></p> <p><b>Kryteria rozpoczęcia terapii biologicznej</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Do leczenia biologicznego kwalifikują się pacjenci z aktywnym zapaleniem stawów z ≥5 zajętejmi stawami pomimo standardowej terapii. Decyzja o wcześniejszym rozpoczęciu terapii biologicznej lub o rozpoczęciu jej u pacjentów z gorączką i innymi objawami ogólnymi powinna być podjęta indywidualnie, przy uwzględnieniu czynników prognostycznych, stanu zdrowia i działań niepożądanych leków.</li> </ol>																																	

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>2. Terapia biologiczna może być rozpoczęta u pacjentów z:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>aktywnym MIZS o przebiegu wielostawowym pomimo stosowania NLPZ, dostawowych iniekcji GKS i DMARD, w tym MTX przez <math>\geq 3</math> miesięcy w maksymalnej dawce,</li> <li>przetrwałymi, ciężkimi objawami ogólnymi, bez względu na dotychczasowe leczenie,</li> <li>zapaleniem błony naczyniowej pomimo stosowania GKS i leków immunosupresyjnych,</li> <li>koniecznością długoterminowego leczenia GKS lub ciężkimi działaniami niepożądanymi z powodu tej terapii.</li> </ol> <p>3. Wybór terapii biologicznej musi uwzględniać podtyp MIZS, wiek dziecka, indywidualną ocenę ryzyka i wskazania rejestracyjne produktu.</p> <p><b>Kryteria kontynuacji terapii biologicznej</b></p> <p>4. Terapia biologiczna powinna być kontynuowana u pacjentów z wMIZS, którzy uzyskali co najmniej ACR 30 po 3 miesiącach, lub u osób z uMIZS bez obecności objawów ogólnych.</p> <p>5. W przypadku niezadawalającej odpowiedzi należy rozważyć zmianę terapii biologicznej lub rozpoczęcie terapii alternatywnej.</p> <p>6. Próba redukcji dawki lub przerwania terapii biologicznej może zostać podjęta, jeżeli remisja choroby została osiągnięta i utrzymana przez ponad 24 miesiące.</p> <p><b>Rekomendacje dotyczące bezpieczeństwa</b></p> <p>7. Wszyscy pacjenci muszą zostać przebadani pod kątem infekcji gruźliczych przed rozpoczęciem terapii biologicznych.</p> <p>8. Narodowy program szczepień powinien zostać zaktualizowany przed wprowadzeniem terapii biologicznej.</p> <p>9. Żywe, atenuowane szczepionki nie powinny być podawane podczas terapii biologicznej.</p> <p>10. Terapia biologiczna powinna być wstrzymana przed planowymi operacjami i kontynuowana jedynie w przypadku braku infekcji i po zagojeniu rany pooperacyjnej.</p> <p>11. Terapia biologiczna nie powinna zostać zainicjowana w przypadku aktywnych infekcji i powinna być przerwana w przypadku ciężkiej infekcji do czasu jej opanowania.</p> <p>12. Należy rozważyć immunizację bierną w przypadku kontaktu z osobami zakażonymi.</p> <p><b>Schemat postępowania w leczeniu MIZS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wMIZS i nrMIZS       <ul style="list-style-type: none"> <li>I linia: Metotreksat, inne syntetyczne DMARDs (Leflunomid) <math>\pm</math> dostawowe iniekcje GKS <math>\pm</math> systemowe GKS</li> <li>II linia: <b>Antagoniści TNF-<math>\alpha</math></b>, Abatacept</li> </ul> </li> <li>uMIZS       <ul style="list-style-type: none"> <li>I linia: NLPZ, systemowe GKS <math>\pm</math> Metotreksat</li> <li>II linia: Anakinra, Tocilizumab</li> </ul> </li> </ul>

Ponadto odnaleziono rekomendacje *Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA 2012)* i *Royal Australian College of General Practitioner (RACGP 2009)*, jednakże ze względu na niższą przydatność w analizowanym problemie zdrowotnym, nie zostały dokładnie omówione. Zalecenia *RACGP 2009* dotyczą diagnozy oraz terapii objawów MIZS przez lekarzy pierwszego kontaktu, podczas gdy stosowanie terapii biologicznej, będące przedmiotem niniejszego opracowania, prowadzone jest przez wysoko wyspecjalizowane ośrodki. W zaleceniach *CARRA 2012* przedstawiono propozycję 4 różnych schematów terapeutycznych w leczeniu uMIZS wypracowane na drodze konsensusu eksperckiego, przy czym nie podano szczegółowych rekomendacji odnośnie ich stosowania i nie przedstawiono algorytmu postępowania z pacjentem.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie MIZS w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	<i>Etanercept (Enbrel) – około 500 chorych</i>	<i>Leczenie etanerceptem (Enbrelm)</i>	<i>Etanercept</i>	<i>Etanercept i adalimumab uważane są za równoważne</i>	<i>Etanercept lub adalimumab</i>

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	<i>Etanercept – ok. 20-25% pacjentów; Tocilizumab – ok. 15 dzieci w Polsce w ramach JGP</i>	<i>Według mojej oceny wnioskowana technologia będzie nadal funkcjonować, z uwagi na brak rejestracji nowych blokerów TNF-alfa dla dzieci, w przeciwieństwie do chorych dorosłych</i>	<i>Methotrexat p.o lub s.c.</i>	<i>Skuteczność leków blokujących TNF-alfa w MIZS jest oceniana jako podobna (zarówno dla etanerceptu jak i adalimumabu). Terapia skojarzona z MTX przynosi najlepszy efekt. Adalimumab jest skuteczniejszy w przypadku współistniejącego zapalenia błony naczyniowej oka. Wieloośrodkowe badania kliniczne dostarczyły również dowodów na skuteczność tocilizumabu w ciężkiej wielostawowej postaci MIZS, jednak dotychczas brak jest programu terapeutycznego dla dzieci.</i>	<i>Obie wcześniej wymienione technologie (etanercept i adalimumab) są rekomendowane w Polsce.</i>
[REDAKTOWANE]	<i>Leczenie glikokortykosteroidami, metotreksatem, sulfasalazopiryną, etanerceptem, niesteroidowe leki przeciwzapalne. W Polsce nie ma dokładnych rejestrów medycznych, które określałyby odsetek pacjentów leczonych we wskazaniu MIZS poszczególnymi lekami. Dane dotyczące leczenia etanerceptem i adalimumabem w rejestrach NFZ</i>	<i>Może częściowo zastąpić stosowane dotychczas u dzieci z MIZS w wieku 2 do 13 lat leczenie etanerceptem. Pytanie jest zbyt ogólne. Wnioskowana technologia stosowana jest wyłącznie w leczeniu bardzo aktywnych postaci MIZS – może niekiedy zastąpić terapię glikokortykosteroidami.</i>	<i>Nie posiadam takich informacji.</i>	<i>Brak badań porównawczych ze względu na brak rejestrów. Dane z monitorowania leczenia MIZS lekami biologicznymi w programach lekowych są w posiadaniu NFZ.</i>	<i>Ekspert nie odniósł się do pytania.</i>
[REDAKTOWANE]	<i>Inne leki biologiczne to etanercept i tocilizumab (nie są publikowane liczby dzieci leczonych tymi lekami w Polsce). Inne leki stosowane w leczeniu tej grupy chorych to metotreksat, sulfasalazyna, niesteroidowe leki p. zapalne i glikokortykosteroidy.</i>	<i>Może zastąpić leczenie glikokortykosteroidami, może być terapią alternatywną w stosunku do etanerceptu (także bloker TNFα)</i>	<i>Glikokortykosteroidy</i>	<i>Brak badań porównawczych. Leki biologiczne podawane są w ciężkich postaciach MIZS, uważane są za skuteczne.</i>	<i>Leczenie anty TNF jest rekomendowane</i>

Tabela 13. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu MIZS (OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.)

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: B. Leki dostępne w ramach programu lekowego</b>										
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	5909990005055	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4155,84	4363,63	4363,63	1) B.35. Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3); 2) B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego	bezpłatne	0 zł

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
								zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08); 3) B.36. Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczenioborców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45) 4) B.47. Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0); 5) B.32. Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)		
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990618255	1050.2, blokery TNF - etanercept	3996	4195,8	4195,8	1) B.35. Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07 3);	bezpłatne	0 zł
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990712755		3996	4195,8	4195,8	2) B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08);		
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 (25mg/ml)	4 fiol. + 4amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990777938		1998	2097,9	2097,9	3) B.36. Leczenie inhibitorami TNF-alfa świadczenioborców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)		
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do	4 fiol. (+4amp.-strz.+akces)	5909990880881		799,2	839,16	839,16	1) B.33. Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu		

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml							agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08);		
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.</b>										
Leflunomidum	Arava, tabl. powł., 10 mg	30 tabl. (but.)	5909990977826	136.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne – leflunomid	53,78	66,06	60,5	Aktywna postać reumatoidalnego zapalenia stawów oraz młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów - postać wielostawowa po niepowodzeniu terapii lub w przypadku nietolerancji metotreksatu		8,76
	Arava, tabl. powł., 20 mg	30 tabl. (but.)	5909990977925		102,6	121,32	121			3,52
	Leflunomide Sandoz, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	5909990858651		102,6	121,32	121			3,52
	Leflunomide medac, tabl. powł., 10 mg	30 tabl.	4037353010604		48,49	60,5	60,5			3,2
	Leflunomide medac, tabl. powł., 15 mg	30 tabl.	4037353015388		76,03	91,97	90,75			4,42
	Leflunomide medac, tabl. powł., 20 mg	30 tabl.	4037353010628		102,6	121,32	121			3,52
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampu ko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,375 ml)	5907626701852	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	20,16	26,85	26,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2
		1 amp.-strz. (0,5 ml)	5907626701913		26,89	34,96	34,96			3,2
		1 amp.-strz. (0,75 ml)	5907626702033		40,33	51,08	51,08			3,2
		1 amp.-strz. (1 ml)	5909990735235		53,77	66,61	66,61			3,2
		1 amp.-strz. (1,25 ml)	5909990735266		67,23	82,15	82,15			3,2
		1 amp.-strz. (1,5 ml)	5909990735297		80,67	97,43	97,43			3,2
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampuko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz. a 0,15 ml	5909990791286		241,92	272,87	272,87			3,84
		1 amp.-strz. a 0,2 ml	5909990791309		30,82	39,09	35,8			6,49
		12 amp.-strz. a 0,2 ml	5909990791347		322,56	359,66	359,66			5,12

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
		1 amp.-strz. a 0,3 ml	5909990791361		45,14	56,13	53,7			5,63
		12 amp.-strz. a 0,3 ml	5909990791392		483,84	533,23	533,23			7,68
		1 amp.-strz. a 0,4 ml	5909990791446		58,59	71,67	71,6			3,27
		12 amp.-strz. a 0,4 ml	5909990791477		645,12	706,81	706,81			10,24
		1 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990791491		72,04	87,2	87,2			3,2
		12 amp.-strz. a 0,5 ml	5909990791521		806,4	880,39	880,39			12,8
		12 amp.-strz. a 0,6 ml	5909990928125		967,68	1053,96	1053,96			15,36
	Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	8,09	11,54	11,54			5,33
	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg		5909990453825		16,18	21,89	21,89			10,67
	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg		5909990453924		32,36	41,57	41,57			21,33
	Metotab, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	5909991064228		15,76	21,45	21,45			10,67
	Metotab, tabl., 7,5 mg	100 tabl.	5909991064266		47,27	59,22	59,22			32
	Metotab, tabl., 10 mg	100 tabl.	5909991064303		63,03	77,47	77,47			42,67
	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl. (but.)	5909990111619		16,19	21,9	21,9			10,67
	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.po100 szt)	5909990730346		64,8	79,33	79,33			42,67

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy jako odpowiedni komparator dla produktu leczniczego Humira (adalimumab) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym, wybrano: produkt leczniczy Enbrel (etanercept). Powyższy komparator, w świetle opublikowanych polskich i zagranicznych wytycznych, stanowi aktualną praktykę kliniczną w terapii biologicznej MIZS. W ocenianym, wskazaniu ze środków publicznych w ramach dedykowanego PL oprócz etanerceptu u chorych w wieku 4 lat i powyżej, refundowany obecnie jest również adalimumab w populacji w wieku  $\geq 13$  lat.<sup>1</sup>

W przypadku MIZS najbardziej aktualne wytyczne kliniczne *ACR 2013* oraz Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii (opublikowane w 2014 roku) zalecają stosowanie inhibitorów TNF-alfa, do których zalicza się etanercept (stosowany najczęściej łącznie z MTX), jako pierwszej linii leczenia w terapii biologicznej MIZS o ciężkim lub nawrotowym przebiegu. W opinii ekspertów, którzy nadesłali swoje opinie do AOTM, wybrany przez wnioskodawcę komparator stanowi zalecaną w ocenianym wskazaniu opcję terapeutyczną i jest obecnie stosowany w Polsce w leczeniu MIZS. W świetle powyższego wybór komparatora został uznany przez Agencję za zasadny.

Zestawienie kluczowych argumentów, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór komparatora, wraz z komentarzem Agencji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 14. Charakterystyka wybranego przez wnioskodawcę komparatora i ocena jego wyboru

Komparator w AKL wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Etanercept	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ stanowi aktualną praktykę kliniczną leczenia MIZS refundowana ze środków publicznych w ramach PL „leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08) ” w populacji chorych w wieku <math>\geq 4</math> lat,</li> <li>✓ wskazania rejestracyjne (produkt leczniczy Enbrel) obejmuje terapie wielostawowej postaci MIZS u dzieci i młodzieży w wieku od 2 r.ż.</li> <li>✓ zgodnie ze stanowiskiem przyjętym przez Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia w Chorobach Reumatycznych na 42 posiedzeniu do terapii ETN w ramach PL mogą być również kwalifikowani chorzy na MIZS w wieku od 2 lat (przypadki wykraczające poza opis programów).</li> </ul>	Wybór komparatora zasadny, przyjęty z zgodnie zarejestrowanymi wskazaniami oraz wytycznymi praktyki klinicznej, w tym <i>ACR 2013</i> . Uwzględniona technologia jest obecnie refundowana w ramach PL i stanowi aktualną praktykę kliniczną w leczeniu MIZS o ciężkim lub nawrotowym przebiegu w Polsce. Jest to także alternatywna technologia medyczna w stosunku do adalimumabu w opinii ekspertów klinicznych ( <i>Rozdział 3.1.1, Tabela 13</i> ).

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawcy przeprowadzonego dnia 10.06.2013 r. do analizy klinicznej włączono 5 przeglądów systematycznych, odnoszących się do terapii biologicznej MIZS m.in. z wykorzystaniem ADA. Wszystkie odnalezione przeglądy prezentowały dane odnośnie skuteczności terapii biologicznej realizowanej za pomocą różnych interwencji, w tym ADA. Nie odnaleziono natomiast przeglądów systematycznych odnoszących się jedynie do zastosowania ADA w terapii MIZS.

Założenia odnośnie analizy danych oraz kluczowe wyniki odnalezionych przeglądów zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Opublikowane przeglądy systematyczne oceniające efektywność kliniczną adalimumabu w terapii MIZS

Badanie	Oceniane interwencje	Metodyka	Oceniane punkty końcowe	Wyniki i wnioski
<i>Kemper 2012</i>	<b>DMARDs biologiczne</b> ETN, ADA, abatacept, anakinra, infliksymab); tocilizumab, <b>DMARDs niebiologiczne</b> (MTX, leflunomid, azatiopryna, pochodne chininy, sulfasalazyna, penicylamina); <b>IVIG</b>	<b>Populacja docelowa:</b> MIZS <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT/nRCT/opisy przypadków/listy opublikowane w języku angielskim <b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> MEDLINE (1966–XII 2010), EMBASE (1947–XII 2010) <b>Analiza danych:</b> Jakościowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź na leczenie wg ACR,</li> <li>• Bezpieczeństwo.</li> </ul>	<b>Liczba badań włączonych:</b> 156 publikacji <b>Liczba pacjentów:</b> n/a <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Niewielka ilość dostępnych wyników nie pozwala na przeprowadzenie pełnej oceny efektywności, przy czym dane wskazują, iż wykorzystanie w terapii MIZS preparatów DMARDs (zarówno biologicznych, jak i tradycyjnych) znacząco poprawia stan zdrowia pacjenta. Ograniczone dane wskazują, że ryzyko rozwoju nowotworów u pacjentów leczonych DMARDs jest niskie.
<i>Otten 2012</i>	ETN, ADA, anakinra, kanakinumab, tocilizumab, kanakinumabvs PLC	<b>Populacja docelowa:</b> MIZS <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poprawa lub zaostreżenie stanu choroby wg kryteriów ACR30.</li> </ul>	<b>Liczba badań włączonych:</b> 11 RCT <b>Liczba pacjentów:</b> 439 (wMIZS), 220 (uMIZS) <b>Wnioski autorów przeglądu:</b>

<sup>1</sup> Zgodnie z aktualną ChPL *Humira* adalimumab we wskazaniu: MIZS, może być podany chorym w wieku od 2 lat.



Badanie	Oceniane interwencje	Metodyka	Oceniane punkty końcowe	Wyniki i wnioski
		<b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> PubMed, EMBASE, Central (I 2012) <b>Analiza danych:</b> Ilościowa		Przeprowadzone porównania pośrednie nie wykazały istotnych statystycznych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, niezależnie od typu MIZS.
<b>Thaler 2012</b>	ETN, ADA, abatacept, infliksymab, itocilizumab, vs dowolny komparator	<b>Populacja docelowa:</b> MIZS <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT <b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> PubMed, EMBASE, CINAHL, Centre for Reviews and Dissemination, The Cochrane Library, International Pharmaceutical Abstracts (X 2011) <b>Analiza danych:</b> Jakościowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaostrzenie stanu choroby wg kryteriów ACR30.</li> </ul>	<b>Liczba badań włączonych:</b> 5 RCT <b>Liczba pacjentów:</b> 471 <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> W odnalezionych badaniach, istotnie statystycznie mniejsza grupa pacjentów, spośród leczonych biologicznymi DMARDs (20-37%) doświadczała zaostrzenia choroby w porównaniu do osób, u których przerwano aktywną terapię (53-83%).
<b>Ungar 2013</b>	ETN, ADA, abatacept, anakinra, infliksymab, rytuksymab vs PLC+/-MTX dla badań z grupą kontrolną	<b>Populacja docelowa:</b> wMIZS; pacjenci wcześniej leczeni DMARDs <b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT/nRCT/badania obserwacyjne, jednoramienne/opracowania wtórne; opublikowane w postaci pełnotekstowej <b>Przeszukane bazy:</b> PubMed, EMBASE, Cochrane, bazy Agencji zrzeszonych w INAHTA, FDA, EMA, <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> <b>(Limit czasowy):</b> (XII 2011) <b>Analiza danych:</b> Jakościowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poprawa lub zaostrzenie stanu choroby wg kryteriów ACR30,</li> <li>Remisja choroby,</li> <li>Choroba nieaktywna,</li> <li>Wycofanie zbadania.</li> </ul>	<b>Liczba badań włączonych:</b> 35 (6 RCT, 2 nRCT, 27 inne) <b>Liczba pacjentów:</b> 5864 <b>Wnioski autorów przeglądu:</b> Terapia lekami biologicznymi pozwala uzyskać odpowiedź na leczenie u pacjentów, u których terapia standardowa nie przynosi oczekiwanych korzyści terapeutycznych. Potrzebne są dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa długoterminowego podawania biologicznych DMARDs.

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukano trzy główne bazy informacji medycznych: *Medline*, *Embase* (via Ovid) oraz *The Cochrane Library* (data wyszukiwania: 10.06.2013 r.). Dodatkowo przeszukano bazę *Center for Reviews and Dissemination*, rejestr badań klinicznych *National Institutes of Health* i *Current Controlled Trials Register*, publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych (URPL, EMA, FDA) oraz odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

Na etapie wyszukiwania badań pierwotnych oraz wtórnych w strategii, zaimplementowanej w bazach informacji medycznych, zastosowano hasła odnoszące się do populacji docelowej oraz interwencji. Należy zaznaczyć, iż wnioskodawca zdecydował się na przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania dla adalimumabu oraz wybranego komparatora etanerceptu – w celu odnalezienia badań umożliwiających porównanie pośrednie obu interwencji. Strategie wyszukiwania dla każdej z interwencji zostały zaprojektowane na potrzeby identyfikacji wszystkich badań bez względu na metodykę, a wyszukiwanie przeprowadzono z wykorzystaniem synonimów MeSH i Emtree, zaś słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi. W bazie Embase uwzględniono deskryptory odnoszące się do tytułu, abstraktu, słów kluczowych, oryginalnego tytułu oraz nazwy handlowej w poszczególnych bazach, nie ograniczono czasu objętego wyszukiwaniem oraz nie stosowano filtrów językowych, jednakże ostatecznie ocenie zgodności z problemem decyzyjnym poddano jedynie prace opublikowane w językach: angielskim, polskim, francuskim i niemieckim. Nie wprowadzono także ograniczeń odnośnie punktów końcowych, co również zapewniało możliwie najszersze wyszukiwanie.

W dniu 4. września 2014 r. Agencja przeprowadziła wyszukiwanie kontrolne w ramach którego odnaleziono pracę *Kingsbury2014*<sup>2</sup>, będącą kolejną publikacją wyników badania NCT00775437, niedostępną na dzień zakończenia prac nad AKL wnioskodawcy, jednakże opublikowaną przed datą złożenia wniosku. Została ona więc włączona do poniższej analizy skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu.

### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono badania spełniające wszystkie kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia. Wnioskodawca przeprowadził selekcje dowodów naukowych, zgodnie ze schematem PICOS, w trzech etapach z wykorzystaniem nieco odmiennych kryteriów selekcji dla kolejnych z nich. W pierwszym etapie przeprowadził selekcje opracowań wtórnych, następnie pierwotnych opisujących skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu, w końcowym etapie włączono badania dla etanerceptu wykorzystane w porównaniu pośrednim. Uwagi Agencji odnośnie metody przeprowadzenia selekcji badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w wieku od 2 do 17 lat <i>Komentarz analityka AOTM:</i> wnioskodawca zastosował kryteria uszczegóławiające populację docelową, zgodnie z zapisami wnioskowanego PL. Nie mniej jednak zastosowane przez wnioskodawcę podejście pozwoliło na odnalezienie wszystkich badań odpowiadających populacji zgodnej z wnioskiem.	Populacja niezgodna z kryterium włączenia	Populacja zgodna z wnioskiem
Interwencja	ADA stosowany zgodnie z dawkowaniem wskazanym w <i>ChPL Humira</i> oraz dawkowaniem określonym w ramach wnioskowanego PL „Leczenia młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)”	Inna niż ADA	✓ dawkowanie adalimumabu zamieszczone we wnioskowanym PL odwołuje się do <i>ChPL Humira</i> ✓ brak zdefiniowanego rodzaju interwencji na etapie selekcji badań dla porównania pośredniego. Zgodnie z kolejnością selekcji w 3 etapie selekcji interwencję ocenianą stanowił <u>ETN</u> ( <i>badanie Wallace 2008, Lovell 200, Horneff 2013</i> ), natomiast opis nie precyzuje interwencji w kryteriach włączenia (podano jedynie że dawkowanie ma być zgodne z wnioskowanym PL <sup>3</sup> ).
Komparatory	✓ ETN (dla porównania bezpośredniego), ✓ dowolny komparator (dla porównania pośredniego), ✓ brak komparatora w przypadku badań jednoramiennych oraz przeglądów systematycznych (przypis analityka AOTM) ✓ etap selekcji badań do porównania pośredniego: - podgrupa w wieku 4 do 17 lat: wspólna referencja do porównania względem adalimumabu tj. placebo (PLC) lub PLC+MTX; - podgrupa w wieku od 2 do 4 lat: nie dotyczy (zestawiano jedynie wyniki badań jednoramiennych)	✓ etap selekcji badań pierwotnych dla ADA vs ETN: kryteria niezgodne z założonymi (tj. kryteriami włączenia; przypis analityka) ✓ etap selekcji badań do porównania pośredniego i 1R: brak - w przypadku podgrupy w wieku od 2 do 4 lat, nie dotyczy	Kryterium włączenia/wykluczenia badań do porównania pośredniego odnośnie wyboru komparatora dla badań pierwotnych nie zostało predefiniowane, lecz wybrane w trakcie selekcji po etapie doboru odpowiednich badań pierwotnych dla ADA i ETN.
Punkty końcowe	✓ etap selekcji badań wtórnych: nie zdefiniowano ✓ etap selekcji badań pierwotnych dla ADA: nie zdefiniowano ✓ etap selekcji badań dla ETN do porównania pośredniego: - wspólne punkty końcowe z tymi analizowanymi z w badaniach dla ADA uwzględnionych do	✓ etap selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych: nie zdefiniowano ✓ etap selekcji badań dla ETN do porównania pośredniego: PK niezgodne z ocenianymi w badaniach dla ADA uwzględnionych do porównania pośredniego	PK dla porównania pośredniego zostały zdefiniowane po wcześniejszej selekcji badań pierwotnych dla ADA

<sup>2</sup> Do AKL skuteczności i bezpieczeństwa ADA w populacji pacjentów poniżej 4 r.ż. wnioskodawca włączył dane pochodzące z raportu EMA z 2013 r. oraz publikację *Kingsbury 2012*.

<sup>3</sup> Wnioskowany PL „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)” stanowił odzwierciedlenie aktualnie obowiązującego PL ze zmianami dotyczącymi populacji docelowej dla ADA. Odnosił się więc również do ETN. Tym czasem uzgodniony projekt PL: „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 08)” dotyczy jedynie zastosowania ADA we wnioskowanej populacji.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	porównania pośredniego		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Etap selekcji badań wtórnych: opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy)</li> <li>✓ etap selekcji badań pierwotnych dla ADA: badania pierwotne, obserwacyjne z grupą kontrolną lub jednoramienne z liczbą uczestników <math>\geq 10</math> w ramieniu badania</li> <li>etap selekcji badań dla ETN do porównania pośredniego: <ul style="list-style-type: none"> <li>- podgrupa w wieku 4 do 17 lat: badania randomizowane, w których liczba uczestników w każdym z ramion wynosiła co najmniej 10;</li> <li>- podgrupa w wieku od 2 do 4 lat: eksperymentalne badania jednoramienne, w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Etap po selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne</li> <li>✓ Etap selekcji badań dla ETN do porównania pośredniego: <ul style="list-style-type: none"> <li>- podgrupa w wieku 4 do 17 lat: badania randomizowane, w których liczba uczestników w każdym z ramion wynosiła najmniej niż 10</li> <li>- podgrupa w wieku od 2 do 4 lat: m.in. jednoramienne badania obserwacyjne, badania w których liczba uczestników była niższa niż 10 osób</li> </ul> </li> </ul>	W kryterium doboru badań wnioskodawca konserwatywnie założył, iż wielkość populacji stosującej interwencję będzie wynosiła co najmniej 10 pacjentów- nie przedstawiono wyjaśnień odnośnie wyboru dolnego punktu odcięcia dla wielkości populacji
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ publikacje w języku angielskim, niemieckim, francuskim i polskim,</li> <li>✓ w przypadku badań pierwotnych wielkość populacji <math>\geq 10</math> chorych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski</li> </ul>	Brak uwag

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawcy do AKL włączono 3 pierwotne badania z randomizacją (Lovell 2000, Lovell 2008, Wallace 2012), 1 jednoramienne badanie kliniczne (Kingsbury 2014) oraz badanie eksperymentalne Magli 2013. Do oceny skuteczności praktycznej oraz bezpieczeństwa ADA włączono 4 badania jednoramienne (Tynjala 2008, Biester 2007, Kotaniemi 2012, Trachana 2011) oraz 2 publikacje rejestrów chorych z MIZS (Otten 2013 oraz Zannin 2013).

Ostatecznie do niniejszej AWA włączono wszystkie odnalezione przez wnioskodawcę RCT oraz badania jednoramienne Kingsbury 2014, Zannin 2013, Magli 2013. W przypadku wyboru badań jednoramiennych uwzględnionych w niniejszej AWA kierowano się przede wszystkim oceną jakości dowodów naukowych zawartych w pracy, opisem metodyki oraz zgodnością tematyki z ocenianym problemem decyzyjnym.

Z niniejszej AWA wykluczono badania Horneff 2013 opisujące efektywność kliniczną ETN w populacji pacjentów ze skąpostawową postacią MIZS. Na podstawie spójności analizowanych PK ww. badaniu i badaniu Kingsbury 2014 wnioskodawca przeprowadził analizę porównawczą nie uwzględniając faktu, iż badania przeprowadzono w różnych populacjach chorych. W badaniu Kingsbury 2014 ADA leczono bowiem chorych z wielostawową postacią MIZS, natomiast w badaniu Horneff 2013 ETN otrzymywali chorzy ze skąpostawową postacią MIZS. Należy podkreślić, iż postać skąpostawowa i wielostawowa zgodnie z obowiązującym podziałem objawów klinicznych stanowią 2 podklasy MIZS, które różnią się występowaniem pozostałych objawów, ich nasileniem i czasem trwania, a także samym przebiegiem choroby i ryzykiem powikłań.

Wyniki pozostałych, nieprzedstawionych w AWA badań, znajdują się w Analizie klinicznej przedłożonej przez wnioskodawcę.

Tabela 17. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<b>Adalimumab</b>				
<p><b>NCT00048542</b></p> <p><u>Publikacja wyników:</u> <b>Loveil 2008</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p>	<p><b>Liczba ośrodków:</b> wieloośrodkowe (31)</p> <p><b>Typ badania:</b> <i>clinical withdrawal trial</i></p> <p>✓ <b>Faza I</b> (16 tygodni) – niekontrolowana otwarta faza wstępna (<i>lead in</i>)</p> <p>✓ <b>Faza II*</b> (32 tygodnie) – randomizowana 1:1, przeprowadzona w warunkach podwójnie ślepej próby ze stratyfikacją pod kątem przyjmowania kointerwencji towarzyszącej ADA (MTX vs brak MTX<sup>a</sup>)</p> <p>✓ <b>Faza III</b> (224 tygodnie dla których podano wyniki w publikacji) – niekontrolowana faza kontynuacji o charakterze obserwacyjnym</p> <p><b>Analiza wyników:</b> ITT</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTM:</b> IIA</p> <p><b>Ocena w skali Jadad:</b> 4/5</p> <p><b>Hipoteza badawcza:</b> <i>superiority</i></p>	<p><b>Faza otwarta i randomizowana</b></p> <p>• ADA: s.c. 24 mg/m<sup>2</sup> maksymalnie 40 mg co drugi tydzień +/- MTX ≥10 mg/m<sup>2</sup> na tydzień</p> <p>• PLC: imitujące ocenianą interwencję +/- MTX ≥10 mg/m<sup>2</sup> na tydzień</p> <p><b>Faza kontynuacji</b></p> <p>ADA: s.c. 20 mg/m<sup>2</sup> do 40 mg mg/m<sup>2</sup> co drugi tydzień</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek 4–17 lat;</li> <li>• Pacjenci z czynną wielostawową postacią MIZS (≥5 spuchniętych stawów oraz ≥3 stawów z ograniczoną sprawnością);</li> <li>• Wcześniejsza nieskuteczna terapia NLPZ;</li> <li>• Pozytywna odpowiedź na leczenie po I otwartej fazie leczenia adalimumabem (ACR 30),</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinicznie istotne nieprawidłowe wyniki laboratoryjne (hematologia, profil wątrobowy i nerkowy);</li> <li>• Przebyta w ostatnim czasie poważna infekcja wymagająca hospitalizacji lub podania antybiotyków dożylnie;</li> <li>• Przebyte w ostatnim czasie szczepienia;</li> <li>• Wcześniejsza terapia: innymi DMARDs (poza MTX) lub niedawna terapia IVIG, lekami cytotoksycznymi lub GKS podawanymi: dostawowo, domięśniowo, dożylnie,</li> </ul> <p><b>Liczebność grup:</b></p> <p><b>Faza otwarta</b> ADA+MTX: n=85; ADA: n=85</p> <p><b>Faza randomizowana</b> ADA: n=30; PLC: n=28 ADA+MTX: n=38; PLC+MTX: n=37</p>	<p><b>I-rzędowy PK:</b> Odsetek pacjentów stosujących MTX doświadczających zaostrzenia choroby w fazie randomizowanej (zaostrzenie choroby- pogorszenie o ≥ 30% w co najmniej 3 z 6 kryteriów ocenianych w przebiegu MIZS przy jednoczesnej poprawie o więcej niż 30% w nie więcej niż 1 kryterium</p> <p><b>Pozostałe PK:</b> czas do zaostrzenia choroby, odpowiedź na leczenie wg PedACR30, 50, 70, 90, poziom białka CRP, jakość życia, AEs</p>
<b>Etanercept</b>				
<p><b>Loveil 2000</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>Immunex Corporation; granty naukowe: Children's Hospital Research Foundation of Cincinnati i National Institutes of Health</i></p>	<p><b>Liczba ośrodków:</b> wieloośrodkowe (liczba ośrodków: bd)</p> <p><b>Typ badania:</b> <i>clinical withdrawal trial</i></p> <p>✓ <b>Faza I</b> (12-13 tygodni) – niekontrolowana otwarta faza wstępna (<i>lead in</i>)</p> <p>✓ <b>Faza II*</b> (16-17 tygodni) – randomizowana podwójnie zaślepiąca ze stratyfikacją pod kątem ośrodka badawczego, ilości aktywnych stawów</p>	<p><b>Faza otwarta i randomizowana</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ETN: s.c. 0,4 mg/kg maks, 25 mg 2 x tydzień</li> <li>• PLC: imitujące ocenianą interwencję</li> </ul> <p>Okres leczenia (faza randomizowana): ≤4 mies. lub do zaostrzenia choroby</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek 4–17 lat;</li> <li>• Pacjenci z czynną wielostawową postacią MIZS (≥5 spuchniętych stawów oraz ≥3 stawów z ograniczoną sprawnością z jednoczesnym odczuwaniem bólu i/lub tkliwością);</li> <li>• Wcześniejsza nieskuteczna terapia NLPZ i MTX (w dawce ≥10mg/m<sup>2</sup> pow. ciała/tydz.);</li> <li>• Prawidłowe lub bliskie prawidłowym wyniki badań laboratoryjnych;</li> <li>• Pozytywna odpowiedź na leczenie po I otwartej fazie leczenia ETN (ACR 30),</li> </ul>	<p><b>I-rzędowy PK:</b> zaostrzenie choroby wg Pedi ACR 30 w stosunku do wartości sprzed randomizacji</p> <p><b>Pozostałe PK:</b> czas do zaostrzenia choroby, złagodzenie objawów choroby wg skali ACR 30/50/70 w stosunku do wartości w baseline, poprawa w ocenie niepełnosprawności (wg skali CHAQ), zmiana poziomu stężenia CRP, OB, WBC, płytek krwi, AEs</p>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>✓ Faza III (8 lat) – niekontrolowana faza kontynuacji o charakterze obserwacyjnym</p> <p><b>Analiza wyników:</b> ITT</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTM:</b> IIA</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5/5</p> <p><b>Hipoteza badawcza</b> <i>superiority</i></p>		<p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inne współwystępujące poważne schorzenia i choroby;</li> <li>Ciąża i karmienie piersią,</li> </ul> <p><b>Liczebność grup:</b> ETA: n=25; PLC: n=26</p>	
<p><b>NCT00443430</b></p> <p><u>Publikacja wyników:</u> <b>Wallace 2012</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Grant naukowy: <i>National Institutes of Health, Howe Endowment for JRA Research, Friend of CARRA, Arthritis Foundation, CTSA</i></p>	<p><b>Liczba ośrodków:</b> wieloośrodkowe (15 ośrodków w USA)</p> <p><b>Typ badania:</b> randomizowana podwójnie zaślepią próba kliniczna bez stratyfikacji</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTM:</b> IIA</p> <p><b>Ocena w skali Jadad:</b> 5/5</p> <p><b>Analiza wyników:</b> ITT</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak</p> <p><b>Hipoteza badawcza</b> <i>superiority</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ETN s.c. 0,8 mg/kg tygodniowo + MTX 0,5 mg tygodniowo + prednizolon p.o. 0,5 mg/kg/dzień;</li> <li>PLC + MTX s.c. 0,5mg/kg/tydz.</li> </ul> <p><b>Okres leczenia:</b> (faza randomizowana): 6 mies. lub 4 mies. w przypadku braku odpowiedzi ACR 70.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek 2–17 lat;</li> <li>Pacjenci z czynną wielostawową lub skąpostawową rozszerzającą się postacią MIZS trwającą ≤12 mies.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Terapia MTX rozpoczęta wcześniej niż na 6 tyg. przed przystąpieniem do badania, lub terapia w dawkach &gt;0,5mg/kg/tydz.;</li> <li>Stosowanie GKS na tydzień przed przystąpieniem do badania;</li> <li>Przebyte lub trwające zapalenie błony naczyniowej oka,</li> </ul> <p><b>Liczebność grup:</b> ETN (+ MTX + GKS): n=42; PLC (+MTX): n=43</p>	<p><b>I-rzędowy PK:</b> choroba klinicznie nieaktywna</p> <p><b>Pozostałe PK:</b> odpowiedź na leczenie wg skali PedACR70, bezpieczeństwo</p>

\* do fazy randomizowanej zostali włączeni wyłącznie chorzy, u których wystąpiła odpowiedź Pedi ACR 30 w fazie otwartej;

# chorzy nie stosujący MTX zostali zdefiniowani jako chorzy nigdy nie otrzymujący MTX lub chorzy, którzy przegrali leczenie za pomocą MTX ≥2 tyg. przed podaniem badanego leku; chorzy stosujący MTX zostali zdefiniowani jako otrzymujący MTX w stabilnej dawce ≥10 mg/m<sup>2</sup> przez 3 mies. przed skringiem i kontynuujący stosowanie MTX w tej samej dawce podczas fazy otwartej na początku badania i fazy podwójnie zaślepią;

^ prednizolon.

Tabela 18. Charakterystyka badań jednoramiennych dla ADA włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>NCT00775437<sup>4</sup></b></p> <p>Publikacja wyników: <b>Kingsbury 2014</b> <b>Raport EMA 2013</b> EMA/76107/2013</p> <p>Źródło finansowania: AbbVie (sponsor pierwotny, Abbott)</p> <p>EMEA/H/C/000481/II/0102</p>	<p><b>Liczba ośrodków:</b> wieloośrodkowe (7 ośrodków USA, 1 ośrodek: Niemcy, Francja, Czechy)</p> <p><b>Typ badania:</b> badanie kliniczne fazy IIIb, otwarte, jednoramienne</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTM:</b> IVA</p> <p><b>Analiza wyników:</b> ITT</p> <p><b>Opis utraty chorych z badania:</b> tak</p>	<p>✓ ADA s.c. 24 mg/m<sup>2</sup> (maksymalna dawka 20 mg) co 2 tygodnie do czasu ukończenia przez chorego 4 lat i osiągnięcia masy ciała ≥ 15 kg</p> <p><b>Długość terapii:</b> minimum 24 tygodnie<sup>5</sup></p> <p>✓ <b>Uwaga:</b> wg danych przedstawionych w raporcie <i>Humira Assessment report (EMA 2013)</i> 23/32 (72%) chorych przyjmowało MTX w trakcie terapii ADA</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Wiek: chorzy w wieku 2-4 lat lub powyżej 4 lat o masie ciała ≤ 15 kg,</li> <li>✓ Umiarkowana do ciężkiej postać wielostawowa MIZS (5 lub więcej stawów dotkniętych chorobą), obecność lub brak RF (RF+/-),</li> <li>✓ Dobry stan zdrowia w zakresie sprawności fizycznej, wydolności krążenia, brak zaburzeń neurologicznych,</li> <li>✓ Ujemny wynik próby tuberkulinowej,</li> <li>✓ Dodatkowe kryterium dla chorych z UE: nieskuteczna terapia co najmniej jednym LMPCh lub nietolerancja LMPCh</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Wcześniejsza terapia lekami biologicznymi, w tym inhibitorami TNF-alfa;</li> <li>✓ Infekcje w ciągu ostatnich 30 dni poprzedzających kwalifikację do badania wymagająca podania leków dożylnie lub infekcja wymagająca doustnej terapii w ciągu 14 dni przed początkiem badania;</li> <li>✓ Zabieg chirurgiczny na stawach w ciągu 2 miesięcy</li> <li>✓ Schorzenia, które mogą wywoływać zapalenie stawów inne niż wielostawowe MIZS;</li> <li>✓ Reakcje alergiczne lub wrażliwość na jakikolwiek składnik ADA,</li> <li>✓ Stan zdrowia wymagający ustabilizowania przebiegu choroby, niekontrolowana cukrzyca, niestabilna choroba serca lub ciężka niewydolność serca (III lub IV stopień NYHA), wcześniejsze zdarzenia mózgowo-naczyniowe, padaczka, choroby demielinizacyjne, schorzenia hematologiczne (w tym ciężką niedokrwistość, leukopenię, małopłytkowość, zaburzenia krzepnięcia), choroby nerek i wątroby</li> </ul> <p><b>Liczebność populacji:</b> N=32</p>	<p><b>I-rzędowy PK:</b> Wystąpienie SAE i AE</p> <p><b>Pozostałe PK:</b> Odpowiedź kliniczna Pedi ACR 30/50/70/90, zmiana mierzonych parametrów laboratoryjnych w stosunku do wartości wyjściowej, pomiar parametrów farmakokinetycznych</p> <p>✓ <b>Uwaga:</b> I-rzędowego PK występowania AEs i SAEs przedstawiono, jako liczbę zdarzeń oraz liczbę zdarzeń przypadającą na 100 pacjentolat</p>
<p><b>Zannin 2013</b></p> <p>Źródło finansowania:</p>	<p><b>Badanie:</b> jednoramienne prospektywne, wieloośrodkowe (Włochy, liczba ośrodków bd) na</p>	<p>✓ ADA s.c. 1 mg/kg (maksymalnie 40 mg*)</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ chorzy na MIZS z zapaleniem przedniego odcinka błony naczyniowej oka (zapalenie błony naczyniowej oka diagnozowane za pomocą</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ przewlekłe zapalenie błony naczyniowej oka;</li> <li>✓ nawracające zapalenie błony naczyniowej oka;</li> </ul>

<sup>4</sup> Zgodnie z danymi zamieszczonymi na stronie *clinicaltrials.gov* badanie to posiada status zakończonego (brak informacji o końcowych wynikach z badania), natomiast wyniki badania po raz pierwszy zaprezentowano w Waszyngtonie w 2012 r. na *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting* przez *Kingsbury* i wsp. oraz w formie plakatu konferencyjnego. Wyniki z ww. badania zostały umieszczone w raporcie wartościującym EMA dla produktu leczniczego Humira (adalimumab) w styczniu 2013 r. (numer EMA/76107/2013).

<sup>5</sup> Terapia może być wydłużona o kolejne 12 tygodni do czasu aż chory nie osiągnie 4 roku życia i masy ciała równej 15 kg. W przypadku ośrodków położonych na terenie UE terapia może być wydłużona o 12 miesięcy do czasu osiągnięcia wieku 4 lat i masy ciała ≥ 15 kg.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
<i>Il Volo, Association for Rheumatic Diseases in Children</i>	podstawie rejestru <i>National Italian Registry</i>  <b>Ocena w skali NICE:</b> 6/8 <b>Klasyfikacja wg AOTM:</b> IVC	✓ IFX i v. 5 mg/kg (0, 2, 6, 12 tydzień, następnie co 6-8 tyg.)	kryteriów SUN) leczeni inhibitorami TNF-alfa (ADA lub IFX) <b>Kryteria wykluczenia:</b> ✓ bd  <b>Liczebność grup:</b> ADA n=43 IFX n=48	✓ remisja zapalenia błony naczyniowej oka; ✓ profil bezpieczeństwa,
<b>Magli 2013</b>  <u>Źródło finansowania:</u> bd	<b>Badanie:</b> jednoramienne, prospektywne <b>Ocena w skali NICE:</b> 5/8	✓ ADA+/- MTX s.c.: 40 mg/m <sup>2</sup> co 2 tyg. (18/20 chorych) lub 20 mg/m <sup>2</sup> co 2 tyg. (2 chorych ważących < 30 kg).  Uwaga: ADA + MTX przyjmowało 11 pacjentów	<b>Kryteria włączenia:</b> ✓ diagnoza MIZS przed 16 r.ż. wg kryteriów ILAR; ✓ brak odpowiedzi i/lub nieprzestrzeganie zasad stosowania: leczenia miejscowego, II linii leczenia i leków biologicznych przeciwko MIZS. <b>Kryteria wykluczenia:</b> ✓ bd  <b>Liczebność grup:</b> N=22	✓ brak objawów zapalenia stawów; ✓ stabilne zapalenie stawów; ✓ pogorszenie zapalenia stawów; ✓ ustąpienie objawów zapalenia przedniej komory oka; ✓ stabilne zapalenie przedniej komory oka (bez nawrotu); ✓ pogorszenie zapalenia przedniej komory oka ✓ nawrót zapalenia błony naczyniowej oka; ✓ poprawa w zakresie zapalenia przedniej komory oka; ✓ liczba zaostrzeń zapalenia przedniej części błony naczyniowej oka; ✓ liczba nawrotów zapalenia błony naczyniowej oka; ✓ zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku; ✓ profil bezpieczeństwa.

\* w publikacji umieszczono także dane odnośnie skuteczności IFX, w opisie wyników pominięto dane dotyczące IFX;

\*\* brak danych odnośnie dawkowania w publikacji

Tabela 19. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla których wykonano porównanie pośrednie

Badanie	Definicja zaostrzenia choroby wg PedACR30
<b>LoveII 2008</b>	Pogorszenie o co najmniej 30% w co najmniej 3 z 6 kryteriów (ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, ogólna ocena aktywności choroby przez rodziców, liczba aktywnych stawów, liczba stawów z ograniczeniem ruchu, ocena funkcjonowania na podstawie <i>Childhood Health Assessment Questionnaire</i> *, stężenie białka C-reaktywnego) przy jednoczesnej poprawie o więcej niż 30% w nie więcej niż 1 kryterium. Jeśli jako kryterium zaostrzenia stosowano liczbę stawów z aktywnym zapaleniem, a chory wyjściowo nie miał stawów z aktywnym zapaleniem lub dotyczyło ono jednego stawu, wymagany był wzrost liczby stawów objętych zapaleniem do co najmniej dwóch. To samo kryterium dotyczyło liczby stawów z ograniczoną ruchomością.
<b>LoveII 2000</b>	Pogorszenie o co najmniej 30% w co najmniej 3 z 6 ocenianych kryteriów i co najmniej dwa aktywne stawy przy jednoczesnej poprawie o więcej niż 30% w nie więcej niż 1 kryterium. Jeśli do oceny zaostrzenia zastosowano ogólną ocenę aktywności choroby, musiała nastąpić zmiana o co najmniej 2 jednostki na skali od 0 do 10.

Tabela 20. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
<b>Kryteria odpowiedzi PedACR</b>	<p>Odpowiedź na leczenie ocenia się na podstawie procentowej poprawy lub pogorszenia w zakresie poszczególnych parametrów ACR:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. oceny aktywności choroby przez lekarza, przeprowadzonej na wizualnej skali analogowej (VAS);</li> <li>2. oceny ogólnego samopoczucia, dokonywanej przez rodzica lub pacjenta na wizualnej skali analogowej (VAS);</li> <li>3. oceny sprawności za pomocą kwestionariusza CHAQ;</li> <li>4. liczby stawów zajętych procesem chorobowym;</li> <li>5. liczby stawów o ograniczonej ruchomości;</li> <li>6. wyniku OB lub CRP,</li> </ol> <p>Uzyskanie i utrzymanie przez pacjenta postaci klinicznie nieaktywnej MIZS:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. brak aktywnego zapalenia stawów,</li> <li>2. brak gorączki, wysypki, zapalenia błon surowiczych, powiększenia śledziony lub uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych przypisanego MIZS,</li> <li>3. brak aktywnego zapalenia błony naczyniowej oka,</li> <li>4. OB lub CRP w granicach normy dla danego laboratorium, z wyłączeniem podwyższonych wartości wynikających z innych przyczyn niż MIZS,</li> <li>5. całościowa ocena aktywności choroby przez lekarza – wynik najlepszy z możliwych na stosowanej skali,</li> <li>6. czas trwania sztywności porannej poniżej 15 min.</li> </ol> <p>Przykładowo odpowiedź PedACR30 oznacza poprawę o 30% w porównaniu ze stanem początkowym, w co najmniej 3 z 6 ocenianych parametrów, przy założeniu, że pogorszenie o <math>\geq 30\%</math> wystąpi w odniesieniu do nie więcej niż jednego z ocenianych parametrów.</p> <p>Wskaźniki ACR 50/70/90, definiowane w sposób analogiczny do ACR 30, z zastrzeżeniem, że wartości graniczne są wyższe i wynoszą odpowiednio 50%, 70% lub 90%, oraz że maksymalnie 1 parametr nie pogorszył się o <math>\geq 30\%</math>.</p>
<b>CHAQ</b> (ang. <i>Child Health Assessment Questionnaire</i> ) <sup>6</sup>	<p>CHAQ służy do samodzielnej oceny chorego zdolności do wykonywania poszczególnych codziennych czynności życiowych w okresie ostatniego tygodnia. Najczęściej w praktyce lekarskiej używana jest pierwsza część kwestionariusza, tzw. indeks upośledzenia – <i>CHAQ Disability Index</i>, Kwestionariusz podzielony jest na 8 sekcji dotyczących następujących sfer codziennej aktywności:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ubieranie się i mycie,</li> <li>2. poranne wstawanie,</li> <li>3. jedzenie,</li> <li>4. chodzenie,</li> <li>5. higiena osobista,</li> <li>6. podnoszenie,</li> <li>7. chwytanie,</li> <li>8. czynności ruchowe.</li> </ol> <p>Pacjent lub rodzic dziecka ocenia czynności wchodzące w skład tych sekcji na 4-stopniowej skali, określając stopień trudności ich wykonania (0 – brak trudności w wykonywaniu czynności, 3 – brak możliwości jej wykonania). Końcowy wynik kwestionariusza jest średnią wartością z tych 8 sekcji. Im wyższa wartość, tym mniejsza sprawność chorego.</p> <p>Ankieta przeznaczona dla rodziców składa się z 28 lub 50 pytań. Ta, którą wypełniają dzieci powyżej 10 roku życia składa się z 87 zagadnień.</p> <p>Kwestionariusz ten ocenia m. in. ogólny stan zdrowia, stan zdrowia psychicznego, ból fizyczny, funkcjonowanie w</p>

<sup>6</sup> Źródło: <http://www.healthact.com/pdf/chq.PDF> (data dostępu 13.10.2014 r.)



Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
	środowisku.
<b>VAS</b> (ang. <i>Visual Analogue Scale</i> )	Analogowa, wizualna skala oceny bólu jest wiarygodnym narzędziem umożliwiającym określenie nasilenia bólu. Cyklicznie powtarzane pomiary intensywności bólu za pomocą skali VAS umożliwiają ocenę skuteczności leczenia przeciwbólowego. Skala ma postać linijki o długości 10 cm. Pacjent wskazuje palcem lub suwakiem nasilenie bólu od 0 - zupełny brak bólu do 10 - najsilniejszy wyobraźalny ból. Stosuje się również zmodyfikowane skale zawierające na skrajnych biegunach rysunki twarzy - uśmiechniętej (brak bólu) i wykrzywionej grymasem bólu (najsilniejszy ból) lub opatrzone dodatkowo słownymi określeniami bólu pod osią graficzną (graficzna skala opisowa).

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

RCT W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność ADA względem aktywnej terapii w populacji chorych z MIZS zgodnej z kryteriami włączenia do wnioskowanego PL. W związku z powyższym w ramach przeglądu systematycznego wykonano ocenę skuteczności ADA vs aktywne leczenie (wybrany komparator stanowił ETN) poprzez wspólną grupę referencyjną PLC+/-MTX. Odnaleziono 2 RCT o zbliżonej metodyce (tzw. *clinical withdrawal study*) opisujące skuteczność i bezpieczeństwo terapii ADA w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX (Lovell 2008) oraz ETN w monoterapii (Lovell 2000) oraz 1 RCT opisujące skuteczność ETN stosowanego łącznie z MTX (Wallace 2012) w populacji chorych z wielostawową postacią MIZS. Wszystkie badania odnośnie fazy randomizowanej zaprojektowano, jako podwójnie zaślepienie próby kliniczne przeprowadzone w układzie grup równoległych. W badaniu Lovell 2008 i Lovell 2000 pacjenci w pierwszym etapie otrzymywali w sposób otwarty badaną interwencję przez okres 12 (Lovell 2000) lub 16 tygodni (Lovell 2008), po którym pacjenci odpowiadający na leczenie (odpowiedź na poziomie co najmniej PedACR30) byli randomizowani do dalszej, podwójnie zaślepionej fazy badania. Po randomizowanej fazie badania występowała ponownie faza otwarta, gdzie wszyscy pacjenci przyjmowali ocenianą interwencję. Z kolei badanie Wallace 2012 zostało zaprojektowane do oceny skuteczności inicjacji terapii agresywnej z wykorzystaniem ETN+MTX oraz prednizolonu. Weryfikacja jakości randomizowanych badań za pomocą skali Jadad nie wykazała odstępstw od danych przedstawionych przez wnioskodawcę. Jakość badań Lovell 2000, Wallace 2012 oceniono jako wysoką – 5/5 pkt w skali Jadad, podobnie jak badanie Lovell 2008 4/5 pkt w skali Jadad, gdzie jeden 1 pkt odjęto za niepełny opis zaślepienia. Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT, ang. *Intention to Treat*). Podobnie, analizę bezpieczeństwa wykonano dla populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku.

Badania jednoramienne W ramach weryfikacji analizy klinicznej przedstawiono wybrane badania jednoramienne włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy tj. badanie opisane w publikacji Kingsbury 2014<sup>7</sup> oraz w raporcie EMA 2013, a także badanie Magli 2013 i badanie rejestrowe Zannin 2013 (jedyne zidentyfikowane dla ADA badanie dotyczące populacji chorych ze skąpostawową postacią MIZS). Badania Magli 2013 oraz Zannin 2013 cechują się niższą jakością niż badania kliniczne lub kliniczno-kontrolne, jednakże zastosowane podejście badawcze (testowanie skuteczności ADA w warunkach niekontrolowanych na heterogenicznej grupie pacjentów bez grupy kontrolnej) pozwala na wnioskowanie na ich podstawie odnośnie skuteczności ADA w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przeprowadził jakościową oraz ilościową analizę danych na podstawie, której podjęto wnioskowanie odnośnie skuteczności ADA +/-MTX vs ETN +/-MTX w terapii MIZS.

Poprawność wszystkich obliczeń wnioskodawcy sprawdzono z wykorzystaniem programu RevMan 5. Nie stwierdzono błędów w ekstrakcji danych oraz w wynikach analizy ilościowej.

#### ✓ Porównanie pośrednie badań RCT dla ADA i ETN

Wnioskowanie z porównania pośredniego może być oparte jedynie na dowodach naukowych spójnych pod względem metodyki, dlatego też w ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził ocenę homogeniczności badania dla ADA (Lovell 2008) oraz badań oceniających skuteczność ETN (Lovell 2000, Wallace 2012). Homogeniczność badania

<sup>7</sup> Publikacja Kingsbury 2014 odnaleziona w ramach wyszukiwania kontrolnego Agencji została włączona do przeglądu skuteczności ADA. Wyniki zamieszczone w raporcie wnioskodawcy pochodzą zaś z najbardziej aktualnego źródła na dzień składania analizy tj. z raportu EMA 2013. Należy podkreślić, iż oba ww źródła zawierają te same wyniki odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa ADA. Dla uproszczenia w AWA posłużono się opisem Kingsbury 2014, w przypadku, gdy zamieszczone dane nie były opublikowane w niniejszej pracy, jako źródło wykazano raport EMA 2013.

dla ADA względem obu badań dla ETN została oceniona jako średnia. Za główną różnicę między badaniami uznano długość fazy randomizowanej oraz długość trwania MIZS. Należy jednak podkreślić, iż właśnie czas trwania choroby jest ściśle powiązany z rodzajem przyjmowanej terapii oraz ze spodziewaną odpowiedzią na leczenie biologiczne. Wraz z wydłużeniem czasu trwania choroby wzrasta bowiem ryzyko zaniku odpowiedzi na stosowane leczenie oraz konieczności zamiany terapii na kolejną linię czy to leczenia DMARDs czy lekami biologicznymi.

Ponadto w badaniu *Wallace 2012* w fazie randomizowanej pacjenci łącznie z ETN i MTX przyjmowali dodatkowo prednizolon. Zgodnie z założeniem wnioskodawcy powyższa kointerwencja nie wpływa istotnie na wiarygodność porównania skuteczności terapii ADA+MTX vs ETN+MTX. W opinii wnioskodawcy jest to konserwatywne założenie bowiem: „*dodanie dodatkowej terapii do ETN pozytywnie wpływa na wyniki, nie należy tego traktować jako ograniczenia mogącego prowadzić do przeszacowania wyników na korzyść ADA*”.

Oprócz przedstawionych powyżej ograniczeń wynikających z heterogeniczności badań interpretując wyniki porównania pośredniego, przeprowadzonego przez wnioskodawcę, należy mieć na uwadze różnice, które obniżają jakość przeprowadzonej analizy tj.:

- Różnice pomiędzy badaniami w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających pierwszorzędnego punktu końcowego w grupach kontrolnych (PLC, PLC+MTX), co najprawdopodobniej jest spowodowane różnicami w odniesieniu do długości trwania fazy randomizowanej oraz rozpowszechnieniem terapii MTX w poszczególnych badaniach. Przyjęta konstrukcja badań powoduje, że ich homogeniczność, zwłaszcza w zakresie interwencji stosowanych w grupach kontrolnych, ma znaczenie kluczowe dla wiarygodności wyników porównania pośredniego. Istotnym czynnikiem

- Znaczące różnice w częstości występowania punktu końcowego – zaostrzenie choroby – między grupą PLC w badaniu *Lovell 2008* (ADA) a *Lovell 2000* (ETN), które mogą najprawdopodobniej wynikać z długości trwania poszczególnych faz terapii. Należy jednak podkreślić, iż im dłuższy okres badania tym większe ryzyko wystąpienia zaostrzenia w grupie kontrolnej (brak aktywnego leczenia), a tym samym większa różnica efektów pomiędzy grupą leczoną aktywnie a grupą kontrolną (w przypadku badania dla ETN wartości dla punkt końcowego były mierzone pod koniec zaplanowanej fazy randomizowanej, dla ADA natomiast systematycznie co 4 tygodnie, gdzie pod koniec fazy randomizowanej wykazano IS poprawę).

- Odnośnie analizy wyników porównania pośredniego badania *Lovell 2008* i *Wallace 2012* należy także zwrócić uwagę na odmiennie zdefiniowane pierwszorzędnymi punktami końcowymi, co jest bezpośrednio związane z różnicami w obszarze założeń metodycznych obu badań. W badaniu oceniającym efekty odstawienia terapii ADA pierwszorzędowy punkt końcowy został zdefiniowany jako odsetek pacjentów, którzy doświadczyli zaostrzenia choroby według PedACR30, natomiast w badaniu *Wallace 2012* pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła odpowiedź wg PedACR70.

- Nie mniejsze ograniczenie dla wiarygodności porównania pośredniego stanowi aspekt liczebności chorych w poszczególnych ramionach badania. Grupy były mało liczne, co w znacznym stopniu może wpływać na ostateczny wynik siły interwencji.

Do weryfikacji porównania pośredniego użyto kalkulatora ITC (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*). W ramach porównania pośredniego wykonanego metodą Buchera, dla każdego z analizowanych PK, interwencję ocenianą oraz komparator porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną (PLC +/-MTX). Wynik porównania pośredniego w AKL wnioskodawcy podano w postaci ilorazu szans (OR) oraz różnicy ryzyka (RD) dla porównania obu leków wraz z 95% przedziałami ufności. W niniejszej AWA przedstawiono jedynie wyniki dla parametru OR.

Ograniczenia analizy klinicznej przedstawione przez wnioskodawcę:

- ✓ „nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących adalimumab względem etanerceptu;
- ✓ dla podgrupy chorych w wieku od 2 do 4 lat nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego przez wspólną referencję, w związku z czym wykonano jedynie zestawienie wyników badań jednoramiennych dla ADA i ETN;
- ✓ dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ADA w podgrupie chorych w wieku od 2 do 4 lat były analizowane na podstawie danych nie będących publikacją pełnotekstową;
- ✓ porównanie pośrednie metodą Buchera jak również zestawienie wyników badań jednoramiennych dotyczyło niewielu punktów końcowych;
- ✓ liczebność populacji w badaniach włączonych do analizy była stosunkowo mała (...);
- ✓ w większości badań oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych, w związku z czym wnioskowanie o bezpieczeństwie interwencji jest utrudnione ze względu na fakt, że zdarzenia niepożądane nie muszą być związane z zastosowaną interwencją”.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W poniższym rozdziale wyniki istotne statystycznie zostały **pogrubione**, natomiast wszystkie wyniki zostały zweryfikowane przez analityków AOTM.

#### **Skuteczność ADA w populacji pacjentów z wielostawową postacią MIZS wieku 4-17 lat – faza randomizowana**

##### Zaostrzenie objawów choroby wg PedACR30

Analizę skuteczności ADA oparto na wynikach badania NCT00048542 oraz publikacji dla tego badania Lovell 2008. Do fazy randomizowanej badania włączono pacjentów, którzy w fazie otwartej inicjacji osiągnęli co najmniej odpowiedź na poziomie PedACR30.

Analiza w poszczególnych punktach czasowych fazy randomizowanej wykazała, iż dopiero po 28 tyg. przyjmowania ADA w monoterapii zaobserwowano IS poprawę odnośnie redukcji zaostrzeń choroby względem grupy przyjmującej PLC. Spadek liczby zaostrzeń choroby wg kryteriów PedACR30 utrzymywał się do końca fazy randomizowanej. W przypadku pacjentów leczonych ADA w skojarzeniu z MTX IS redukcję zaostrzeń choroby względem grupy PLC+MTX zaobserwowano dopiero w 32 tyg. pod koniec fazy randomizowanej.

Wszystkie wyniki przedstawione w poniższej tabeli zostały zaczerpnięte przez wnioskodawcę ze strony *clinicaltrials.gov*, oraz pracy Lovell 2008 (punkt końcowy oceniany w 32 tygodniu fazy randomizowanej).

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności częstości występowania zaostrzenia choroby w fazie randomizowanej

Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	n/N (%)		OR (95% CI)	
		ADA	PLC		ADA+MTX	PLC+MTX		
NCT00048542	Zaostrzenie choroby	12 tygodni <sup>^</sup>						
		6/30 (20,0)	11/28 (39,3)	0,39 (0,12; 1,25)	12 (31,6)	15 (40,5)	0,68 (0,26; 1,75)	
		16 tygodni <sup>^</sup>						
		9/30 (30,0)	15/28 (53,6)	0,37 (0,13; 1,09)	12 (31,6)	16 (43,2)	0,61 (0,24; 1,56)	
		20 tygodni <sup>^</sup>						
		10 (33,3)	15 (53,6)	0,43 (0,15; 1,25)	14 (36,8)	19 (51,4)	0,55 (0,22; 39)	
		24 tygodni <sup>^</sup>						
		12 (40,0)	17 (60,7)	0,43 (0,15; 1,24)	14 (36,8)	20 (54,1)	0,50 (0,20; 1,25)	
28 tygodni <sup>^</sup>								
12 (40,0)	19 (67,9)	<b>0,32 (0,11; 0,93)</b>	14 (36,8)	21 (56,8)	0,44 (0,18; 1,12)			
32 tygodni <sup>^</sup>								
13/30 (43,3)	20/28 (71,4)	<b>0,31(0,10;0,91)</b>	14 (36,8)	24 (64,9)	<b>0,32 (0,12;0,81)</b>			

<sup>^</sup> tygodnie od momentu randomizacji.

#### Odpowiedź PedACR

Kontynuacja terapii ADA vs odstawienie leczenia (PLC) w fazie randomizowanej IS nie zwiększała szansy wystąpienia odpowiedzi PedACR30, PedACR50, PedACR70 oraz PedACR90 po 48 tygodniach. Natomiast w przypadku ADA+MTX stwierdzono IS różnice na korzyść ocenianej technologii odnośnie uzyskania odpowiedzi PedACR30, PedACR50, PedACR70.

Wyniki przedstawione w poniższej tabeli odnośnie uzyskanych odpowiedzi wg PedACR pochodzą ze strony *clinicaltrials.gov*.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności ADA w zakresie odpowiedzi PedACR30/50/70/90

Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	n/N (%)		OR (95% CI)	
		ADA	PLC		ADA+MTX	PLC+MTX		
NCT00048542	PedACR	48 tygodni <sup>^</sup>						
		30	17/30 (56,3)	9/28 (32,1)	2,76 (0,94; 8,07)	24 (63,2)	14 (37,8)	<b>2,82 (1,10; 7,18)</b>
		50	16/30 (53,3)	9/28 (32,1)	2,41 (0,83; 7,03)	24 (63,2)	14 (37,8)	<b>2,82 (1,10; 7,18)</b>
		70	14/30 (46,7)	8/28 (28,6)	2,19 (0,74; 6,50)	24 (63,2)	10 (27,0)	<b>4,63 (1,74; 12,34)</b>
	90	9/30 (30,0)	5/28 (17,9)	1,97 (0,57; 6,83)	16 (42,1)	10 (27,0)	1,96 (0,74; 5,18)	

<sup>^</sup> w tym 32 tyg. fazy randomizowanej

W wyniku terapii ADA zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z MTX vs PLC+/-MTX w większości parametrów składowych odpowiedzi PedACR obserwowano redukcję objawów związanych z chorobą, w tym ogólnej oceny aktywności choroby w ocenie lekarza oraz pacjenta, jednakże w większości przypadków była to różnica niS za wyjątkiem IS obniżenia poziomu białka C-reaktywnego po leczeniu ADA+/-MTX względem PLC=-/MTX.

Wyniki przedstawione w poniższej tabeli odnośnie odpowiedzi w zakresie parametrów ocenianych po 48 tygodniach terapii odpowiedzi PedACR pochodzą ze strony *clinicaltrials.gov*.

Tabela 23. Wyniki skuteczności ADA odnośnie redukcji parametrów branych pod uwagę przy ocenie aktywności choroby

Badanie	Punkt końcowy	Średnia zmiana* (SD) <sup>^</sup>	N	Średnia zmiana* (SD) <sup>^</sup>	N	MD (95% CI)	p
---------	---------------	-----------------------------------	---	-----------------------------------	---	-------------	---

Badanie	Punkt końcowy	Średnia zmiana* (SD)^	N	Średnia zmiana* (SD)^	N	MD (95% CI)	p
NCT00048542		ADA		PLC			
	Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza [skala VAS 0-100 mm]	-52,06 (15,31)	17	-38,73 (19,66)	9	-13,33 (-28,09; -1,43)	nS
	Ogólna ocena aktywności choroby przez rodziców lub chorego [skala VAS 0-100 mm]	-41,53 (22,93)	17	-50,56 (18,39)	9	9,03 (-7,19; 25,25)	nS
	Stężenie białka C-reaktywnego [mg/dl]	-1,79 (3,31)	17	-3,91 (6)	9	2,12 (-2,10; 6,34)	nS
		ADA+MTX		PLC+MTX			
	Ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza [skala VAS 0-100 mm]	-48,5 (19,06)	24	-38,73 (25,38)	15	-9,77 (-24,71; 5,17)	nS
	Ogólna ocena aktywności choroby przez rodziców lub chorego [skala VAS 0-100 mm]	-36,42 (25,36)	24	-26,87 (21,86)	15	-9,55 (-24,56; 5,46)	nS
Stężenie białka C-reaktywnego [mg/dl]	-1,71 (2,59)	24	-0,1 (1,29)	15	<b>-1,61 (-2,83; -0,39)</b>	<b>IS</b>	

\* w odniesieniu do wartości początkowej; ^ wartość SD uzyskano w wyniku przeliczenia SE na SD

#### Porównanie pośrednie skuteczności ADA vs ETN przedstawione przez wnioskodawcę

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono porównanie skuteczności ADA względem aktywnego leczenia poprzez wspólny komparator (PLC+/-MTX) z wykorzystaniem metody Buchera. Do porównania pośredniego wnioskodawca wybrał punkty końcowe występujące zarówno w badaniach dla ocenianego leku jak i komparatora, raportowane w zbliżonych punktach czasowych. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności dla ETN wykorzystane trakcie porównania pośredniego ADA vs ETN.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności ETN w fazie randomizowanej badania dla punktów końcowych dla których przeprowadzono porównanie pośrednie ADA vs ETN

Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)	Badanie	Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)
		ETN	PLC				ETN+PRED+MTX	PLC+MTX	
Lovell 2000	zaostrenie choroby	16 tygodni			Wallace 2012	PedACR70	52 tygodnie^		
		7/25 (28,0)	21/26 (81)	0,09 (0,03; 0,34)			28/42 (66,7)	10/43 (23,3)	6,60 (2,54; 17,15)

^ długość trwania fazy randomizowanej dla, której podano wyniki uwzględnione przez Agencję

Wyniki porównania pośredniego nie wykazały IS różnicy pomiędzy skutecznością ADA vs ETN w odniesieniu do redukcji prawdopodobieństwa wystąpienia zaostrenia choroby wg kryteriów PedACR30 mierzonego po upływie 12-16 tygodni od randomizacji. Również wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do szansy uzyskania odpowiedzi PedACR70 nie wykazały IS różnicy pomiędzy ADA i ETN.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności porównania pośrednie ADA vs ETN- wynik dla fazy randomizowanej

Punkt końcowy	ADA vs PLC	ETN vs PLC	ADA vs ETN	Punkt końcowy	ADA+MTX vs PLC+MTX	ETN+MTX vs PLC+MTX	ADA+ MTX vs ETN+MTX+PRED
	NCT00048542	Lovell 2000			NCT00048542	Wallace 2012	
	OR (95% CI)				OR (95% CI)		
zaostrenie choroby	12 tygodni			PedACR70	48 tygodnie		
	0,39 (0,12; 1,25)	0,09 (0,03; 0,34)	4,33 (0,80; 23,4)		4,63 (1,74; 12,34)	6,60 (2,54; 7,15)	0,7 (0,235; 2,09)
	16 tygodni						
	0,37 (0,13; 1,09)	0,09 (0,03; 0,34)	4,11 (0,82; 20,64)				

#### Skuteczność ADA w populacji pacjentów w wieku 2-4 lat oraz powyżej 4 lat o masie ciała nieprzekraczającej 15 kg

##### Ocena skuteczności wg PedACR

Odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne NCT00775437 (publikacja Kingsbury 2014, raport EMA 2013) dotyczące skuteczności terapii ADA w populacji pacjentów poniżej 4 r.ż. Wyniki dla punktu końcowego odpowiedź PedACR30/50/70/90 mierzonego w 3 miesięcznych odstępach czasu wskazują, iż po 12 tyg. terapii odpowiedź PedACR30/50 uzyskało 90-93% chorych, natomiast odpowiedź wg PedACR70 i 90 odpowiednio około 60% i 38% chorych. W trakcie kolejnych obserwacji (co 3 miesiące) odpowiedź PedACR30 utrzymała się u około 80-90% chorych oraz obserwowano nieznaczny wzrost odsetka chorych z PedACR50/70/90 za wyjątkiem punktu czasowego 60 tygodni.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności ADA u chorych w wieku 2-4 lat lub w wieku powyżej 4 lat o masie ciała ≤ 15 kg

Badanie	Punk końcowy			
	PedACR30	PedACR50	PedACR70	PedACR90
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Kingsbury 2014	12 tydzień			
	29/31 (93,5)	28/31 (90,3)	19/31 (61,3)	12/31 (38,7)
	24 tydzień			
	27/30 (90,0)	25/30 (83,3)	22/30 (73,3)	11/30 (36,7)
	36 tydzień			
	18/20 (90,0)	17/20 (85,0)	13/20 (65,0)	11/20 (55,0)
	48 tydzień			
	12/14 (85,7)	11/14 (78,6)	10/14 (71,4)	9/14 (64,3)
60 tydzień				
4/5 (80,0)	3/5 (60,0)	3/5 (60,0)	2/5 (40,0)	

**Uwaga analityka AOTM:** publikacja *Kingsbury 2014* oraz raport źródłowy *EMA 2013* zawierał również dane odnośnie wartości PedACR 30/50/70/90 dla punktów czasowych: 72, 84, 96 tydzień, gdzie liczba włączonych do analizy chorych wynosiła 1-2 pacjentów, u których obserwowano 100% odpowiedź na leczenie w zakresie PedACR.

#### Wpływ terapii ADA na 6 głównych parametrów oceniających odpowiedź PedACR

Zgodnie z kryteriami odpowiedzi PedACR obserwowana poprawa powinna wystąpić w minimum 3 z 6 ocenianych parametrów przy jednoczesnym pogorszeniu nie więcej niż jednego z ocenianych parametrów. W wyniku leczenia ADA obserwowano istotną klinicznie i IS poprawę już po 12 tygodniach terapii we wszystkich ocenianych parametrach za wyjątkiem poziomu białka C-reaktywnego. W trakcie terapii ADA obserwowano postępującą redukcję aktywności choroby w ocenie lekarza jak też pacjenta/opiekunów ( $\downarrow$ PaGA/PhGA), natężenia bólu w ocenie pacjenta (skala VAS) oraz redukcję niepełnosprawności ( $\downarrow$ DICHAQ). Ocena parametrów dotyczących kondycji stawów dotkniętych chorobą wskazuje, iż w trakcie terapii ADA występuje utrzymująca się poprawa ruchomości stawów ( $\downarrow$ LOM6) z towarzyszącą jej redukcją bolesności ( $\downarrow$ TJC75) oraz opuchnięcia ( $\downarrow$ SJC66).

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności ADA - średnia zmiana w obrębie 6 parametrów oceniających odpowiedź na leczenie wg PedACR

Badanie	parametr	MD (SD)* n/N = 32	MD (SD)* n/N = 31	MD (SD)* n/N = 30	MD (SD)* n/N = 20
		12 tydzień	24 tydzień	60 tydzień	96 tydzień
Kingsbury 2014	PaGA <sup>b</sup>	-28,1 (29,91) <sup>^</sup>	-32,2 (29,74) <sup>^</sup>	-34,5 (33,31) <sup>^</sup>	-45,8 (29,10) <sup>^</sup>
	PhGA <sup>a</sup>	-41,4 (21,20) <sup>^</sup>	-45,3 (21,32) <sup>^</sup>	-42,7 (28,17) <sup>^</sup>	-47,5 (24,42) <sup>^</sup>
	DICHAQ <sup>c</sup>	-0,5 (0,64) <sup>^</sup>	-0,5 (0,69) <sup>^^</sup>	-0,6 (0,71) <sup>^^</sup>	-0,8 (0,56) <sup>^</sup>
	TJC75 <sup>d</sup>	-2,7 (5,09) <sup>^</sup>	-3,0 (5,54) <sup>^^</sup>	-5,9 (5,25) <sup>^</sup>	-4,0 (5,46) <sup>^^</sup>
	SJC66 <sup>e</sup>	-6,2 (4,24) <sup>^</sup>	-6,3 (5,83) <sup>^</sup>	-8,4 (7,15) <sup>^</sup>	-8,5 (6,89) <sup>^</sup>
	POM75 <sup>f</sup>	-4,7 (4,63) <sup>^</sup>	-3,9 (7,32) <sup>^^</sup>	-4,5 (5,85) <sup>^^</sup>	-5,7 (5,12) <sup>^^</sup>
	LOM69 <sup>g</sup>	-5,6 (4,84) <sup>^</sup>	-5,6 (5,56) <sup>^</sup>	-5,5 (8,31) <sup>^^</sup>	-7,5 (6,73) <sup>^^</sup>
	CRP <sup>f</sup>	-0,6 (2,65)	-0,2 (3,20)	-0,3 (1,83)	0,1 (1,60)
Ból w ocenie pacjenta [VAS]	46,1 (25,73)	-27,2 (25,36) <sup>*</sup>	-35,2 (34,40) <sup>^</sup>	-45,1 (26,45) <sup>^</sup>	

\* średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej  $\pm$  SD; <sup>^</sup> p<0,05; <sup>^^</sup> p<0,001; <sup>a</sup>-ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza [VAS, 0-100 mm]; <sup>b</sup>-ogólna ocena aktywności choroby przez rodziców [VAS, 0-100 mm]; <sup>c</sup>- ocena niepełnosprawności na podstawie *Disability Index of Childhood Health Assessment Questionnaire* [0 -3 punkty]; <sup>d</sup>- liczba bolesnych stawów [oceniane 75 stawów]; <sup>e</sup>- liczba opuchniętych stawów [oceniane 66 stawów]; <sup>f</sup>- ból spoczynkowy; <sup>g</sup>- liczba stawów z ograniczeniem ruchu [oceniane 69 stawów]; <sup>h</sup>- stężenie białka C-reaktywnego [mg/dl].

#### Komentarz analityka AOTM:

W powyższej tabeli przedstawiono wyniki skuteczności ADA opublikowane w pracy *Kingsbury 2014* odnalezionej przez Agencję w wyniku wyszukiwania kontrolnego. W raporcie wnioskodawcy przedstawiono dane dla 12-24 tygodnia obserwacji, bez analizy statycznej (z informacją o poprawie klinicznej odnośnie analizowanych parametrów), opublikowane w raporcie *EMA 2013*, które odpowiadają danym zamieszczonym w publikacji *Kingsbury 2014*.

#### Wpływ terapii ADA na jakość życia mierzona w skali CHQ-PF50<sup>8</sup>

<sup>8</sup> ang. *Child Health Questionnaire 50-item Parent Form*; kwestionariusz oceniający jakość życia dzieci, wypełniany przez rodziców w trakcie ocenianego badania wypełniany po 12 i 24 tygodniach terapii.

Wyniki odnośnie jakości życia zaprezentowane w raporcie EMA 2013 wskazują, że odnotowana poprawa utrzymywała się na zbliżonym poziomie po 12 i 24 tyg. obserwacji lub następowała dalsza poprawa odpowiedzi ocenianej w poszczególnych komponentach kwestionariusza użytego do oceny. W odniesieniu do wszystkich ocenianych parametrów obserwowano poprawę przekładającą się na jakość życia pacjentów (wyrażoną średnią zmianą  $\pm$  SD), a zwłaszcza w zakresie funkcjonowania fizycznego, ograniczeń fizycznych i społecznych, odczuwania bólu lub dyskomfortu, ogólnym poczuciu zdrowia.

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

**Uwaga analityka AOTM:** W niniejszym rozdziale odstąpiono od zamieszczenia wyników porównania pośredniego wykonanego przez wnioskodawcę dla punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii tj.: częstości występowania zgonów oraz występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Odnośnie do punktu końcowego: częstość występowania zgonów dla porównania ADA (Lovell 2008) vs ETN (Lovell 2000) porównanie pośrednie wykonano w przypadku, gdy nie raportowano wystąpień ww. punktu końcowego zarówno w grupie przyjmującej ADA jak i ETA. Odnośnie punktu końcowego: występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania ADA+MTX (Lovell 2008) vs ETN+MTX (Wallece 2012) – w źródłach opisujących wyniki dla poszczególnych interwencji nie zamieszczono informacji czy występujące ciężkie zdarzenia niepożądane były związane lub prawdopodobnie związane z przyjmowaniem określonej terapii. Ponadto wykonane porównanie pośrednie nie wykazały IS różnicy pomiędzy badanymi interwencjami w zakresie wystąpienia powyższych punktów końcowych.

#### Bezpieczeństwo terapii ADA u chorych z wielostawową postacią MIZS w wieku 4-17 lat

##### Faza randomizowana badania Lovell 2008 (32 tygodnie)

Analizę bezpieczeństwa terapii ADA +/- MTX oparto o dane zawarte w publikacji Lovell 2008. W poszczególnych ramionach badania, gdzie pacjenci stosowali ADA w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX obserwowano wyższą liczbę jakichkolwiek AE w porównaniu do grupy PLC (odpowiednio ADA vs PLC: 171 vs 153 oraz ADA+MTX vs PLC + MTX: 234 vs 155). Ponadto w przypadku terapii ADA obserwowano zbliżoną liczbę AE związaną z miejscem iniekcji niezależnie od tego czy chorzy przyjmowali dodatkowo MTX. AE takie jak zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zakażenia wirusowe występowały w podobnym nasileniu w grupach aktywnie leczonych inhibitorem TNF-alfa jaki i PLC+/-MTX. Zgodnie z publikacją Lovell 2008 w trakcie badania nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem (dane te nie zostały uwzględnione w poniższej tabeli).

Wszystkie wyniki przedstawione w poniższej tabeli zostały zaczerpnięte przez wnioskodawcę z publikacji pełnotekstowej Lovell 2008.

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa ADA +/- MTX dla fazy randomizowanej

Badanie	Punkt końcowy	Częstość występowania AE na pacjentorok ekspozycji na ADA				
		ADA N=30	PLC N=28	ADA+ MTX N= 38	PLC+MTX N= 37	
Lovell 2008	Jakiegokolwiek AE	32 tygodnie				
		171 (11,9)	153 (14,4)	234 (12,8)	155 (10,3)	
	Najczęściej raportowane AE:	Zdarzenie związane z miejscem iniekcji	71 (4,9)	20 (1,9)	73 (4,0)	57 (3,8)
		Zakażenie górnych dróg oddechowych	6 (0,4)	6 (0,6)	6 (0,3)	5 (0,3)
		Zakażenie wirusowe	8 (0,6)	4 (0,4)	7 (0,4)	3 (0,2)
Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem	0	0	0	1 (0,1)		

#### Bezpieczeństwo terapii ADA w populacji pacjentów w wieku 2-4 lat oraz powyżej 4 lat o masie ciała nieprzekraczającej 15 kg

Zgodnie z protokołem badania I-rzędowy punkt końcowy badania Kingsbury 2014 dotyczył oceny bezpieczeństwa terapii ADA. W czasie trwania badania odnotowano wystąpienie 133 zdarzeń niepożądanych w tym AE o co najmniej przypuszczalnym związku z leczeniem w ocenie badacza, SAEs związane lub prawdopodobnie niezwiązane z terapią ADA, AE związane z miejscem wstrzyknięcia oraz infekcje.

Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli

Tabela 29. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w badaniu Kingsbury 2014

Badanie	AE*	ADA N = 32 n(%)	Zdarzenia (zdarzenia/100 pacjentolat)
Kingsbury 2014	AE	27 (84,4)	133 (507,6)
	AE związanych z leczeniem w ocenie badacza	8 (25,0)	14 (53,4)
	ciężkie AE	4 (12,5)	4 (15,3)
	SAE	5 (15,6)	5 (19,1)

Badanie	AE*	ADA N = 32 n(%)	Zdarzenia (zdarzenia/100 pacjentolat)
	Infekcje**	22 (68,8)	57 (217,6)
	poważne infekcje	3 (9,4)	3 (11,5)
	AE związane z iniekcją	2 (6,3)	2 (7,6)
	Zgon	0	0

\*obserwowane dla długości terapii wynoszącej maksymalnie 96 tygodni, ^w ocenie badacza ocenione, jako niezwiązane lub prawdopodobnie nie związane z leczeniem ADA, \*\*nie odnotowano infekcji oportunistycznych oraz gruźlicy nie związane z leczeniem ADA w ocenie badacza.

### 3.3.4. Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie wyników jednoramiennych badań obserwacyjnych

#### Badanie rejestrowe Zannin 2012

##### ✓ Skuteczność

W badaniu analizowano skuteczność ADA pod kątem redukcji wystąpień zapalenia błony naczyniowej oka, nawracanego zapalenia oraz remisji objawów zapalenia błony naczyniowej oka.

Analiza danych z rejestru wykazała, że w podgrupie chorych z przewlekłym zapaleniem błony naczyniowej oka remisja związana z terapią ADA wystąpiła u 65,4% chorych (N=26), w grupie chorych z diagnozą zapalenia błony naczyniowej oka u 70,6% (N=17), a u osób z współwystępującym zapaleniem błony naczyniowej oka u 67,4% (N=43).

##### ✓ Bezpieczeństwo

Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji *Zannin 2012* terapia ADA dla średniego okresu obserwacji wynoszącego 18 miesięcy u chorych cierpiących na skapostawową postać MIZS (łącznie liczba pacjentów N=43) nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a działania niepożądane inne niż ciężkie wystąpiły u 4,7% chorych (n=2).

#### Badanie Magli 2013

##### ✓ Skuteczność

W badaniu wzięło udział 21 chorych, u których zdiagnozowano MIZS lub MIZS łącznie z zapaleniem błony naczyniowej oka (*uveitis*). U 71% chorych odnotowano nielicznostawową postać MIZS. W 8 przypadkach ADA stanowił kolejną linię terapii biologicznej (po niepowodzeniu terapii I-rzutu głowie z wykorzystaniem ETA). Średnia długość terapii ADA+MTX wynosiła 9 miesięcy.

W czasie średnio 18,2 mies. trwania badania u 66,7% chorych obserwowano redukcję objawów zapalenia stawów, u 11% stabilizację choroby, a u 22% pogorszenie. Objawy zapalenia błony naczyniowej oka ustąpiły u 76,3% chorych, u 15,8% nie doszło do pogorszenia, a zaostrzenie objawów wystąpiło u 7,9% chorych. W trakcie badania nastąpiła IS ( $p < 0,001$ ) redukcja liczba zaostrzeń oraz nawrotów zapalenia błony naczyniowej oka względem wartości początkowej, odpowiednio 1,6 ( $\pm$ SD 0,4) vs 0,7 ( $\pm$ SD 0,3) oraz 0,18 ( $\pm$ SD 0,2) vs 0,02 ( $\pm$ SD 0,1).

U 6 chorych (28,6%) średni czas do wystąpienia nawrotu zapalenia błony naczyniowej oka wyniósł 5,1 miesiąca. W czasie 6 tyg. u 71,4% chorych wystąpiła poprawa w zakresie redukcji zapalenia przedniej komory oka.

Tabela 30. Skuteczność ADA+MTX w terapii MIZS oraz zapalenia błony naczyniowej oka w przebiegu MIZS

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	ADA+/-MTX	
			n (%)	N
Magli 2013	chorzy z współwystępującym zapaleniem błony naczyniowej oka			
	Średnia 18,2 m-ca	brak objawów zapalenia stawów	6 (66,7)	9 <sup>^</sup>
		stabilne zapalenie stawów	1 (11,1)	9 <sup>^</sup>
		pogorszenie zapalenia stawów	2 (22,2)	9 <sup>^</sup>
		ustąpienie objawów zapalenia przedniej komory oka	29 (76,3)	38 <sup>*</sup>
		stabilne zapalenie przedniej komory oka (bez nawrotu)	6 (15,8)	38 <sup>*</sup>
		pogorszenie zapalenia przedniej komory oka	3 (7,9)	38 <sup>*</sup>
	5,1 m-cy <sup>#</sup> $\pm$ 2,3	nawrót zapalenia błony naczyniowej oka <sup>^</sup>	6 (28,6) <sup>**</sup>	21
6 tygodni <sup>#</sup> $\pm$ 3,2	poprawa w zakresie zapalenia przedniej komory oka	15 (71,4)	21	

<sup>^</sup> wynik przedstawiono dla 9 chorych z aktywnym zapaleniem stawów na początku badania;

<sup>#</sup> średni czas do wystąpienia ocenianego punktu końcowego;

\*liczba oczu;

\*\*w tym 2 chorych z aktywnym zapaleniem stawów; czas od diagnozy zapalenia błony naczyniowej oka był istotnie statystycznie dłuższy u chorych, u których wystąpił nawrót w porównaniu z chorymi, u których nawrót nie wystąpił;

<sup>^</sup>w odniesieniu do częstości występowania nawrotów różnice pomiędzy chorymi stosującymi ADA w monoterapii i w terapii skojarzonej z MTX nie były znamienne.

### 3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

#### Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira (data ostatniej aktualizacji 14.10.2014 r.)

Do najczęściej występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), obserwowanych w trakcie leczenia ADA należą: zakażenia (w tym zapalenie i zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyn w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe. Ponadto w *ChPL Humira* zamieszczono informację o możliwości wystąpienia ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem preparatami z grupy inhibitorów TNF-alfa: zgonów i zagrażających życiu zakażeń (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji zapalenia wątroby typu B oraz rozmaitych nowotworów złośliwych (w tym białaczki, chłoniaka i chłoniaka T-komórkowego), ciężkich zaburzeń hematologicznych, neurologicznych i autoimmunologicznych (rzadkie doniesienia o pancytopenii, niedokrwistości aplastycznej, zaburzeniach demielinizacyjnych ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz zgłaszane przypadki tocznia, zespołu toczniopodobnego i zespołu Stevensa-Johnsona). Typ i częstość występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych chorych

Źródło: *ChPL Humira* (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 14.10.2014 r.)

#### Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa w celu identyfikacji alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ADA wnioskodawca przeprowadził w dniu 10.06.2013 r. wyszukiwanie na stronach agencji gromadzących informacje odnośnie bezpieczeństwa terapii (URPL, EMA, FDA, MHRA). Odnaleziono 1 komunikat zamieszczony na stronie FDA z 2013 r., opisujący możliwość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, głównie zakażeń: reaktywacji gruźlicy, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych, bakteryjnych oraz innych zakażeń oportunistycznych. Większość chorych, u których takie zakażenia występowały, jednocześnie przyjmowała inne leki immunosupresyjne, m.in. metotreksat lub kortykosteroidy. Zgodnie z wspomnianym komunikatem należy przerwać leczenie ADA, jeśli u chorego wystąpiła posocznica bądź zakażenie o ciężkim nasileniu. Zgłaszano również występowanie chłoniaków lub innych nowotworów złośliwych, w niektórych przypadkach kończących się zgonem, u dzieci i młodzieży stosujących inhibitory TNF, w tym także adalimumab. Około połowę z tych przypadków stanowiły chłoniaki. Nowotwory pojawiały się 30 dni (mediana) po ukończeniu terapii. Większość tych chorych stosowała jednocześnie leki immunosupresyjne. Wszystkie raportowane działania niepożądane zostały uwzględnione w aktualnej *ChPL Humira*.

W dniu 24. września 2014 r. przeprowadzono (w Agencji) wyszukiwanie kontrolne na stronach FDA, EMA i URPL, MHRA w celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Humira.

Na stronie EMA odnaleziono 3 komunikaty *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) opublikowane w latach 2013-2014 opisujące możliwość nasilenia choroby wrzodowej, złośliwych nowotworów mózgu, zapalenia skórno-mięśniowego w ciągu 30 dni od rozpoczęcia terapii (zalecenie odnośnie uwzględnienia występowania powyższych działań w raporcie PSUR). Ponadto PRAC uznał za zasadne zbadanie zależności między występowaniem syndromu rekonstrukcji immunologicznej (ang. *reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS), a odstawieniem terapii ADA.

Źródło:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2013/07/WC500146567.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/07/WC500146567.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2013/06/WC500144716.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/06/WC500144716.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2013/11/WC500154424.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/11/WC500154424.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2013/12/WC500158393.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2013/12/WC500158393.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2014/05/WC500167389.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2014/05/WC500167389.pdf)

(Data dostępu: 24.09.2014 r.)

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki oraz założenia przedstawione w niniejszym rozdziale AWA zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej przedstawione wyniki analizy są zgodne z modelem wnioskodawcy, wersją papierową analizy ekonomicznej oraz z przyjętymi w niej założeniami.

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego odnaleziono jedną analizę ekonomiczną (*Ungar 2011*), której celem było określenie kosztów inkrementalnych uzyskania dodatkowej odpowiedzi w przypadku stosowania leków biologicznych (etanercept, adalimumab, abatacept i infliksymab) względem podawania standardowego leczenia (metotreksatu) u chorych na MIZS ze stwierdzoną wcześniejszą nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją na metotreksat lub inny lek z grupy DMARDs, w 12 mies. horyzoncie czasowym. Wyszukiwanie weryfikacyjne analityków Agencji potwierdziło wyniki przeglądu wnioskodawcy, nie odnaleziono innych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

W poniższej tabeli przedstawiono opis odnalezionej analizy ekonomicznej.



Tabela 31. Opublikowana analiza ekonomiczna

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Ungar 2011  <u>Źródła finansowania:</u> grant Ministerstwa Zdrowia Ontario (the Ontario Ministry of Health) oraz Long-Term Care Drug Innovation Fund, jak również the Hospital for Sick Children Research Institute	Kanada; Waluta: Dolar kanadyjski (ang. Canadian \$); Perspektywa społeczna.	<ul style="list-style-type: none"> <li>adalimumab;</li> <li>etanerceptu;</li> <li>abatacept;</li> <li>infliksymab;</li> </ul> vs. metotreksat (MTX)  Pacjenci z MIZS z wcześniejszą nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją na metotreksat lub innych DMARDs	Analiza efektywności kosztów (ang. <i>Cost Effectiveness Analysis</i> , CEA). Horyzont czasowy: 2 następujące po sobie 6 mies. okresy (łącznie 1 rok) – ze względu na ograniczone dowody dla dłuższego okresu Analiza ta została wykonana w oparciu o: przegląd systematyczny literatury, przeprowadzony w medycznych bazach danych: PubMed, EMBase, Cochrane oraz „szarej literatury”, w celu odnalezienia badań RCT, obserwacyjnych i przeglądów systematycznych oceniających stosowanie leków biologicznych w leczeniu MIZS. Uwzględniano jedynie badania przeprowadzone na co najmniej 20 pacjentach, oceniające jeden lek biologiczny oraz wykazujące odpowiedź zgodną z ACR Pedi 30. Wykluczano badania przeprowadzone na pacjentach z MIZS o uogólnionym początku. Początkowa analiza dotyczyła porównania rocznego kosztu terapii biologicznej. Uwzględniono w niej bezpośrednie koszty medyczne (koszty leków, ich administracji, monitorowania chorego) oraz koszty niemedyczne (utrata produktywności opiekunów lub rodziców chorych dzieci). Ponadto CEA uwzględniała koszty ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz monitorowanie bezpieczeństwa.	<u>Wyniki:</u> Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ICER) oszacowany dla porównania z MTX w odniesieniu do uzyskania dodatkowo u jednego pacjenta odpowiedzi zgodnej z ACR Pedi 30 wynosi dla: - adalimumabu: <b>\$46,711 (95% CI: \$30,042, \$75,787)</b> , - etanerceptu: <b>\$26,061 (95% CI: \$17,070, \$41,834)</b> , - abataceptu: \$16,204 (95% CI: \$11,393, \$22,608), - infliksymabu: \$31,209 (95% CI: \$16,659, \$66,220).  <u>Wniosek:</u> Leczenie biologiczne względem MTX wykazuje wyższą skuteczność w osiąganiu krótkoterminowej odpowiedzi u chorych na MIZS, z wcześniejszą nieadekwatną odpowiedzią na DMARDs, jednakże jej stosowanie wiąże się wysokimi rocznymi kosztami.

#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem przedłożonej analizy ekonomicznej było określenie „opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (Humira) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u chorych od 2 roku życia, finansowanego w ramach Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym.”<sup>9</sup>

##### Technika analityczna

- analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimization analysis*, CMA)

Wnioskodawca przeprowadził CMA na podstawie założenia o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy ADA a ETN, stwierdzonym na podstawie przedłożonej analizy klinicznej. Wnioskodawca w AKL przedstawił bowiem porównania pośrednie dla skuteczności i bezpieczeństwa ADA vs ETA w populacji pediatrycznej (od 4 do ukończenia 18 r.ż.) w monoterapii oraz w skojarzeniu z innymi lekami (głównie MTX). Natomiast, ze względu na brak badań porównawczych „head to head” oraz umożliwiających porównanie pośrednie poprzez wspólną referencję porównawczą dla populacji dzieci w wieku od 2 do 4 lat Wnioskodawca przedstawił jedynie wyniki badań jednoramiennych<sup>10</sup>. W porównaniu pośrednim ADA vs ETN w skojarzeniu lub też nie z MTX poprzez wspólną interwencję porównawczą – placebo (± MTX)

<sup>9</sup> **Komentarz analityka AOTM:** W toku uzgadniania treści wnioskowanego programu lekowego pomiędzy wnioskodawcą, a MZ jego zakres uległ zmianie w odniesieniu do przedmiotowych leków, a tym samym uległy zmianie również jego zapisy. Uzgodniony projekt programu lekowego dotyczy jedynie: *Leczenia adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)*”, natomiast projekt programu lekowego, złożony wraz z wnioskiem, stanowił uaktualnienie obecnie funkcjonującego programu lekowego: *„Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”*. Szczegółowy opis uzgodnionego projektu PL znajduje się w rozdziale: 7. *Uwagi do zapisów programu lekowego*.

<sup>10</sup> **Komentarz analityka AOTM:** W przedłożonej AKL przedstawiono zestawienie wyników badań jednoramiennych przeprowadzonych dla ADA (Kingsbury 2012) oraz ETN (Horneff 2013), jednakże ze względu na stwierdzoną, przez analityków AOTM, różnicę we włączonej populacji (kolejno do pierwszego badania włączano chorych na wMIZS, natomiast do drugiego kwalifikowano chorych ze nrMIZS) w niniejszej AWA przedstawiono jedynie wyniki badania Kingsbury 2012, jako dotyczącego bezpośrednio wnioskowanej technologii, a samo zestawienie wyników uznano za niewłaściwe. Szczegółowy komentarz znajduje się w rozdziale: 3.3.1.3. AWA

nie wykazano znamienych różnic pomiędzy tymi dwoma lekami dla skuteczności w odniesieniu do punktów końcowych, dla których było możliwe wykonanie porównania pośredniego. Stwierdzono również, że oba leki charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa. Należy jednakże podkreślić, iż wyniki tego porównania pośredniego są obciążone dużą niepewnością, wynikającą m.in. z: heterogeniczności populacji chorych z badań wykorzystanych w porównaniu pośrednim, pochodzenia wyników dla poszczególnych punktów końcowych (Wnioskodawca dla badania *Lovell 2008* wykorzystał wyniki przedstawione w portalu *clinicaltrials.gov*, które nie zostały opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowej), różnic w stosowanych schematach leczenia, jak również ograniczeń ich metodyki. Powyższe ograniczenia wiarygodności wyników porównania pośredniego nie zostały wskazane w przedłożonej AE. Należy więc podkreślić, iż wnioskowanie, na podstawie powyższego porównania pośredniego, o porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwie adalimumabu i etanerceptu jest obciążone dużą niepewnością, a niewykazanie różnic pomiędzy interwencjami nie jest dowodem na ich równoważność, wskazuje natomiast jedynie na ograniczenie dostępnych obecnie danych.

Jednakże ze względu na treść otrzymanych stanowisk ekspertów praktyki klinicznej (prof. W. Tłustołowicz oraz [REDAKTOR]) analitycy AOTM uznali, iż powyższe założenie jest uzasadnione. W swoich opiniach eksperci ci wskazywali bowiem, iż skuteczność inhibitorów TNF-alfa (ADA i ETA) w MIZS jest uważana za równoważną. Ponadto również w odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej wszystkie inhibitory TNF-alfa są wymieniane równorzędnie – bez zróżnicowania ich zastosowania w zależności od konkretnego leku.

Ponadto, ze względu na zachodzenie art. 13 ust. 3 Ustawy refundacyjnej, Wnioskodawca przedstawił również analizę CUR dla dwóch podgrup populacji docelowej: 4-17 lat oraz 2-4 lata. Powyższą analizę przeprowadzono w podzielonej populacji ze względu na brak badań porównawczych umożliwiających porównanie pośrednie adalimumabu z etanerceptem w subpopulacji chorych w wieku 2-4 lata. Analizę CUR dla tej podgrupy wykonano w przedłożonej AE w oparciu o zestawienie badań jednoramiennych i traktowano niejako jako uzupełnienie analizy podstawowej, przeprowadzonej dla chorych w wieku 4-17 lat. Ponadto dla tej subpopulacji chorych (w wieku 2-4 lat) jest to jedyna analiza jaką wykonano – nie przeprowadzono bowiem dla niej analizy minimalizacji kosztów. Dlatego też wyniki CMA nie stanowią w pełni odzwierciedlenia problemu decyzyjnego, zaś łączne koszty całkowite wykorzystane w tej analizie są zaniżone, gdyż nie uwzględniają całej populacji chorych. Powyższy sposób wykonania AE nie został bezpośrednio wytłumaczony przez Wnioskodawcę.

#### Porównywane interwencje

- adalimumab vs etanercept

#### Perspektywa

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ)
- perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta).

Wyniki przedłożonego CMA w obu perspektywach są sobie równe, ze względu na rodzaj przyjętej techniki analitycznej oraz wnioskowaną kategorię dostępności refundacyjnej. W przypadku analizy CUR wyniki w obu perspektywach nieznacznie się różnią.

#### Horyzont czasowy

- populacja chorych w wieku 4-18 lat (CMA): horyzont czasowy równy 14 lat (od momentu rozpoczęcia 4 r.ż. do chwili ukończenia 18 r.ż.);
- populacja chorych w wieku 2-4 lata (dodatkowa analiza CUR): horyzont czasowy równy 2 lata;

**Komentarz analityka AOTM:** CMA wnioskodawcy została przeprowadzona jedynie w grupie chorych w wieku 4-18 r.ż., czyli nie dla całej populacji docelowej, którą stawią chorzy na MIZS w wieku od 2-18 r.ż. Ponadto autorzy przedłożonych analiz nie odnieśli się bezpośrednio do przyjętego schematu analizy. Wskazali jedynie, że ze względu na to, iż w *Analizie klinicznej porównano pośrednio rozważane interwencje medyczne u chorych w wieku 4-17 lat* [który to zapis oznacza populację chorych w wieku do 4 do ukończenia 18 r.ż. – przypis analityka AOTM], czyli w *populacji węższej niż populacja wnioskowana, w analizie ekonomicznej przeprowadzono dodatkowo analizę CUR dla populacji w wieku od 2 do 4 roku życia na podstawie zestawienia badań jednoramiennych, aby poprzeć wyniki analizy podstawowej.*

#### Dyskontowanie

- 5% dla kosztów

**Uwaga analityka AOTM:** W CMA Wnioskodawcy uwzględniono jedynie koszty, dlatego w tej analizie uwzględniono jedynie stopę dyskontową dla kosztów. Ponadto w analizie dodatkowej – CUR – uwzględniono również 3,5% stopę dyskontową dla wyników zdrowotnych.

#### Koszty

Bezpośrednie koszty medyczne:

- CMA: koszty leków (ADA i ETA), koszty podania leku;

- **analiza CUR:** koszty leków (w tym też MTX), koszty podania leku (w tym też MTX), koszt kwalifikacji chorych do Programu lekowego, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

**Uwaga analityka AOTM:** W przebiegu AE wnioskodawca analizował wszystkie powyższe kategorie kosztów jak również koszty leczenia zdarzeń i działań niepożądanych. Jednakże ostatecznie w CMA jej autorzy przyjęli jedynie te rodzaje kosztów, które na podstawie wyników AKL oraz praktyki klinicznej, zostały uznane za różnicujące wysokość kosztów terapii analizowanymi lekami. Należy zauważyć, iż w wyniku zmiany w treści uzgodnionego projektu programu lekowego względem zapisów wnioskowanego pierwotnie PL, dotyczącej monitorowania leczenia w MIZS, koszt monitorowania może stać się również kosztem różniącym – w przypadku zmiany wyceny ryczałtu za diagnostykę, względem tej obowiązującej w aktualnie funkcjonującym programie lekowym: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”. W uzgodnionym projekcie PL określono bowiem, iż badania diagnostyczne mają zostać przeprowadzone również po 90 dniach od pierwszej dawki ADA, a nie tylko po 180 dniach ( $\pm 14$  dni), jak to jest podane w aktualnie obowiązującym PL. Ponadto w uzgodnionym projekcie poszerzono zestaw badań diagnostycznych o oznaczenie aktywności aminotransferaz asparaginianowej i alaninowej. Jednakże dokładny wpływ powyższych zmian w zapisach PL, dotyczących monitorowania leczenia, jest trudny do określenia, ze względu na niemożność oszacowania ewentualnej nowej wyceny ryczałtu za diagnostykę w nowym programie lekowym: „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym”.

### Model

Obliczenia zostały wykonane w arkuszu Microsoft Office Excel 2010. W modelu porównywano jedynie koszty rocznego leczenia adalimumabem względem rocznej terapii z zastosowaniem etanerceptu. Również w analizie CUR wykorzystano deterministyczny model kohortowy, który zaprojektowano w programie MS Excel 2010. Zaprojektowano dwa modele odpowiednio dla populacji chorych w wieku 4-17 lat oraz 2-4 lat.

### Założenia:

- W AE przeprowadzono CMA, ze względu na niewykazanie w przedłożonej AKL istotnych statystycznie różnic pomiędzy ADA a komparatorem (ETA):
  - ✓ w populacji chorych 4-18 r.ż. przeprowadzono porównanie pośrednie ADA vs ETN które nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami dla żadnego z analizowanych punktów końcowych, w tym dla PediACR 70;
  - ✓ w populacji chorych 2-4 r.ż. ze względu na niedostępność badań klinicznych, umożliwiających porównanie pośrednie ADA vs ETN wyniki oceniono na podstawie zestawienia eksperymentalnych badań jednoramiennych.
- W CMA uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów, wynikających z leczenia, które stanowią jednocześnie koszt różniący dla ocenianych technologii medycznych (koszty ADA i ETN oraz koszty ich podania). W CMA nie uwzględniono natomiast kosztów MTX i jego podania ze względu na: przyjęcie założenia 100% chorych leczonych ADA oraz ETN będzie przyjmowało inhibitor TNF-alfa w skojarzeniu z MTX (odsetek chorych z przeciwwskazaniami do stosowania MTX został pominięty). W AE pominięto również koszty leczenia zdarzeń i działań niepożądanych, ze względu na nie wykazanie w AKL różnic pomiędzy ADA i ETN w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania obu terapii oraz małej (< 8%) częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla obu leków.
- W analizie CUR przyjęto, że 50% chorych będzie stosowało MTX p.o., 50% MTX s.c. (przejście na podanie s.c. jest możliwe w chwili wystąpienia działań niepożądanych lub nietolerancji na MTX p.o.);
- W CMA wyniki w perspektywie wspólnej są tożsame w stosunku do wyników w perspektywie płatnika publicznego.
- Ponieważ w AKL porównano pośrednio rozważane interwencje medyczne u chorych w wieku 4-17 lat, czyli w populacji węższej niż populacja wnioskowana, w analizie ekonomicznej przeprowadzono dodatkowo analizę CUR dla populacji w wieku od 2 do 4 r.ż. (...)
- Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie Zarządzenie nr 78/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 13 grudnia 2013 r. oraz Listy leków refundowanych, regulowanej Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.
- Udziały w rynku poszczególnych opakowań leku Enbrel wyznaczono w oparciu o dane refundacyjne NFZ z okresu od lipca 2012 r. do końca sierpnia 2013 r.
- Powierzchnię ciała wyznaczono przy pomocy algorytmu przedstawionego na stronie internetowej portalu Pediatrics:  $0,007184 * (\text{masa ciała [kg]}^{0,425}) * (\text{wzrost [cm]}^{0,725})$ .
- Przyjęto, że średnio rok trwa 365,25 dnia  $(365 \times 3 + 366) / 4$  w związku z czym ADA podawany jest średnio około 26,09 razy w roku natomiast ETN średnio około 104,36 razy w roku.

- W analizie podstawowej uwzględniono wastage – w procesie leczenia zużywane będą w rzeczywistości większe ilości leków niż wynikałoby to z ich schematów dawkowania.
- Leki (ADA, ETN i MTX s.c. – przypis analityka AOTM) podawane są w ramach świadczenia: przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (wycena punktowa -2 pkt).

Tabela 32. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy, wykorzystane w CMA

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej		Uzasadnienie/Źródło	
<b>Koszty</b>				
Koszt 1 mg ADA			<p>[Redacted]</p> <p>wnioskowanych rodzajów opakowań (amp.-strz. oraz fiol.)</p> <p>Koszt jednego mg ADA z uwzględnieniem RSS został oszacowany na podstawie zapisów proponowanego przez Wnioskodawcę mechanizmu RSS.</p>	
CHB leku Enbrel (etanercept)	<b>Enbrel w postaci, opakowaniu i dawce</b>	<b>CHB [zł]</b>	<p>Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r.</p> <p><u>Komentarz analityka AOTM:</u> Od 1 lipca br. opakowanie: Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg nie znajduje się już na wykazie leków refundowanych w ramach programów lekowych. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. CHB dla pozostałych opakowań nie uległy zmianie w stosunku do tych przyjętych przez wnioskodawcę.</p>	
	Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	2 097,90		
	Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 195,80		
	Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 195,80		
	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 (25mg/ml)	2 097,90		
	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	839,16		
Koszt 1 mg ETA	20,98 zł/mg		Średnia ważona CHB za 1 mg etanerceptu, obliczona na podstawie udziałów w rynku poszczególnych opakowań leku Enbrel (dane refundacyjne NFZ) oraz ich CHB przedstawionych w poprzednim wierszu.	
Koszt 1 mg MTX	<b>Postać MTX</b>		Średnia ważona kosztu za mg MTX oszacowana na podstawie: kosztu jednostkowego leków zawierających MTX, określonych na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. oraz na podstawie wielkości refundacji poszczególnych opakowań leku w okresie od stycznia 2012 roku do końca sierpnia 2013 roku	
	MTX p.o.	PPP		0,0440
		PW		0,0867
	MTX s.c. (PPP=PW – refundowanych w ramach PL)	2,8227		
PPP- perspektywa NFZ, PW – perspektywa wspólna				
Koszt podania leków (ADA i ETA, MTX s.c.) <sup>11</sup>	<b>Lek</b>	<b>Koszt [zł]</b>		
		jednego podania	na cykl	
	ADA	104,00	104,00	
	ETA	104,00	416,00	
MTX s.c.	104,00	208,00		
<b>Zużycie leków</b>				
Schemat dawkowania ADA	<b>Grupa wiekowa</b>	<b>Dawkowanie ADA</b>		
	2 <4 r.ż.	24 mg/m <sup>2</sup> , do maksymalnej pojedynczej dawki 20 mg 1x/2 tyg.		
	4 ≤12 r.ż.	24 mg/m <sup>2</sup> , do maksymalnej		
			Projekt wnioskowanego programu lekowego – dawkowanie zgodne z ChPL Humira oraz z uzgodnionym projektem PL.	

<sup>11</sup> Komentarz analityka AOTM: Wnioskodawca przyjął koszt jednego punktu równy 52 zł na (na podstawie *Informatora o umowach NFZ*)

		pojedynczej dawki 40 mg 1x/2 tyg.	
	13-17 r.ż.	40 mg 1x/2 tyg. niezależnie od powierzchni ciała	
<b>Schemat dawkowania ETA</b>	0,4 mg/kg mc. 2x/tydz.		W analizie podstawowej wykorzystano standardową dawkę. Źródło: Projekt wnioskowanego programu lekowego – dawkowanie zgodne z ChPL Enbrel.
<b>Schemat dawkowania MTX<sup>12</sup></b>	≤ 16 r.ż.: 20 mg/m <sup>2</sup> >16 r.ż.: 25 mg/m <sup>2</sup>		Uzgodniony projekt wnioskowanego programu lekowego – szczegółowy opis znajduje się w przypisie dolnym
<b>Odsetek chorych przyjmujących MTX s.c.</b>	0,50		Założenie wnioskodawcy ze względu na brak danych. <u>Komentarz analityk AOTM</u> : Ze względu na przyjęcie założenia, iż wszyscy chorzy przyjmujący ADA i ETN otrzymują również MTX, oraz łącznie z pozostałymi założeniami dla MTX, jego koszt jest kosztem nieróżniącym.
<b>Skorygowana masa ciała, wzrost oraz powierzchnia ciała dzieci w zależności od wieku</b>	Tabela 15 AE Wnioskodawcy, str. 27		Oszacowana przez Wnioskodawcę na podstawie danych z publikacji: <i>Odgen 2004, Gawęda 2010, Żuber 2011</i> (wykorzystanej do obliczenia korekty wyników uzyskanych na podstawie amerykańskiej populacji zdrowych dzieci) oraz wzoru na powierzchnię ciała ze strony <i>Critical Care Pediatrics</i> <u>Komentarz analityka AOTM</u> : Na przytoczonej stronie internetowej podano 2 pozycje bibliograficzne potwierdzające zastosowany wzór.
<b>Średnia wielkość wastage</b>	<b>przedział wiekowy [r.ż.]</b>	<b>wastage ADA</b>	<b>wastage ETA</b>
	2-4.	198,21%	98,73%
	4-17.	35,91%	27,39%
<b>Inne</b>			
<b>Średni wiek rozpoczęcia leczenia przez chorych w wieku [r.ż.]</b>	4 - 17	4	
	2 - 4	2	
<b>Długość cyklu w modelu</b>	14 dni		Wartość przyjęta ze względu na schemat dawkowania ADA, zgodnie z wnioskowanym PL (1x/2 tygodnie).
<b>Marża hurtowa</b>	5%		Zgodnie z zapisami Ustawy refundacyjnej

CHB – cena hurtowa brutto

**Ograniczenia według wnioskodawcy**

- Ze względu na brak adekwatnych danych dla polskiej populacji chorych istniała konieczność poczynienia odpowiednich założeń odnośnie sposobu kalkulacji wspomnianych parametrów (średniej masy ciała oraz wzrostu chorych – przypis analityka AOTM).

**Ograniczenia według AOTM**

- Brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego dla całej populacji docelowej (od 2 do 18 r.ż.) oraz brak możliwości wykonania porównania pośredniego w podgrupie chorych w wieku 2-4 lat, ze względu na niedostępność badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie takiego porównania pośredniego, co powoduje ograniczenie wiarygodności wyników AKL, będącej podstawą do przeprowadzenia analizy CMA;
- Przeprowadzenie CMA w niepełnej populacji chorych – tylko w podgrupie chorych 4-17 r.ż. Dla subpopulacji chorych w wieku 2-4 lat przeprowadzono jedynie dodatkową analizę CUR. Powyższe zostało uzasadnione przez wnioskodawcę brakiem badań umożliwiających porównanie bezpośrednie, czy pośrednie, które wykazałoby brak różnic pomiędzy ADA a ETN w subpopulacji chorych od 2 do 4 r.ż. W związku z tym w AWA wykonano oszacowania własne z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy, mające na celu oszacowanie kosztów finansowania ze środków publicznych ADA od 2 r.ż. dla całej wnioskowanej populacji.

<sup>12</sup> Komentarz analityka AOTM: W pierwotnej wersji AE wnioskodawca przyjął następujący schemat dawkowania MTX: chorzy ≤ 16 r.ż.: 10 – 20 mg/m<sup>2</sup> 1x/tydz. (w samej analizie przyjęto wartość średnią równą 15 mg/m<sup>2</sup>), zaś chorzy >16 r.ż.: 25 mg/m<sup>2</sup> – jest to dawkowanie zgodne z zapisami obecnie obowiązującego PL oraz wnioskowanego PL. Jednak zgodnie z treścią uzgodnionego projektu PL zalecana dawka MTX u dzieci do 16 r.ż. wynosi 20 mg/m<sup>2</sup>, co zostało wskazane w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych zgodnych z Rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych. W nadesłanych uzupełnieniach autorzy przedłożonej AE uwzględnił wskazaną zmianę dawkowania MTX oraz przyjęli iż taka dawka jest stosowana zarówno w przypadku stosowania go z ADA jak i ETN. Dlatego też koszt stosowania MTX nadal pozostał kosztem nieróżniącym.

## 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Szczegółowy opis porównywanych interwencji został przedstawiony w AKL Wnioskodawcy.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	Populacja została określona zgodnie z wnioskiem refundacyjnym jednakże analiza podstawowa (CMA) została wykonana w węższej populacji niż wskazana we wniosku – chorzy w wieku: 4-18 r.ż., natomiast dla subpopulacji 2-4 r.ż. przeprowadzono jedynie dodatkową analizę CUR, stanowiącą uzupełnienie do analogicznej analizy wykonanej dla subpopulacji pacjentów w wieku 4-18 r.ż.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK/?	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Wybór tejże techniki analitycznej został wykonany w oparciu o wyniki AKL. Jednakże należy podkreślić, iż nieodnaleziono długookresowych badań RCT, które jednoznacznie wskazywałyby, że wyniki zdrowotne dla ADA i ETN są równe. Wnioskowanie wykonano w oparciu o wyniki porównania pośredniego, które to jest obarczone dużą niepewnością. Szczegóły dotyczące założenia braku różnic pomiędzy ADA a ETN zostały szerzej opisane w podrozdziale: 4.2. <i>Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy</i>
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK/NIE	Zgodnie z wymogami ustawy o refundacji przyjęto 2 perspektywy: płatnika publicznego oraz wspólną, jednakże należy zauważyć, iż MIZS wiąże się również z wysokimi kosztami z perspektywy społecznej, ze względu na utratę produktywności opiekunów/rodziców dzieci, chorych na MIZS, związaną z koniecznością opieki nad chorymi dziećmi.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK/?	Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ADA z ETN o porównywalnej skuteczności wnioskowano na podstawie porównania pośredniego (przeprowadzonego przez wspólną referencję porównawczą – PLC ± MTX), przy czym należy podkreślić znaczącą heterogeniczność wykorzystanych badań. W związku z powyższym wnioskowanie o porównywalnej skuteczności analizowanych leków na podstawie porównania pośredniego jest obarczone dużą niepewnością.  Ponadto należy pamiętać, iż niewykazanie różnic pomiędzy interwencjami nie jest dowodem na ich równoważną skuteczność, wskazuje zaś jedynie ograniczenie dostępnej aktualnie wiedzy.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE DOTYCZY	Analiza minimalizacji kosztów
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	NIE DOTYCZY/TAK?	Horyzont analizy w zakresie ponoszonych kosztów to 14 lat lub 2 lata (w zależności od subpopulacji chorych), natomiast oszacowanie efektów zdrowotnych przedstawiono na podstawie porównania pośredniego do którego włączono badania o różnych czasach obserwacji (od 1 roku do 4 lat)
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	NIE/?	W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych. Autorzy przedłożonej AE przyjęli, iż nie są to koszty różniące, jednakże powyższe założenie jest obarczone analogiczną niepewnością jak wnioskowanie o porównywalnej skuteczności. Dodatkowo w przypadku nowej wyceny ryczałtu za diagnostykę w PL dla ADA innym kosztem różniącym może być również koszt monitorowania leczenia (szczegółowy komentarz

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		znajduje się w <i>Rozdziale 4.2.</i> w podpunkcie Koszty).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	NIE DOTYCZY/TAK	Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny wartości użyteczności stanów zdrowia, w celu zidentyfikowania wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia (ze względu na stopień odpowiedzi ACR), które następnie wykorzystano do oszacowania ilorazu kosztów i wyników zdrowotnych, zgodnie z treścią art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	NIE DOTYCZY/TAK	Analiza minimalizacji kosztów.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	Brak

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę minimalizacji kosztów. Wybór tej techniki analitycznej budzi wątpliwości ze względu na fakt, iż w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających, że wyniki zdrowotne uzyskane dla adalimumabu vs etanerceptu są równe, zaś jako uzasadnienie dokonanego wyboru techniki analitycznej przedstawiono wyniki porównania pośredniego. Zgodnie z treścią wytycznych AOTM „analiza minimalizacji kosztów jest przedstawiana jeśli wiarygodne dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (...) są równe”. Dowody takie nie zostały jednakże wskazane w analizach przedłożonych przez Wnioskodawcę, ze względu na fakt, iż nie odnaleziono żadnych badań (randomizowanych, III fazy), w których bezpośrednio porównywano by skuteczność adalimumabu względem etanerceptu, zaś wnioskowanie o braku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie na podstawie przedstawionych dowodów jest obciążone dużą niepewnością. Nie wykazanie bowiem istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi lekami nie jest tożsame z wykazaniem ich jednakowej skuteczności/profilu bezpieczeństwa. Jednakże mając na uwadze treść przesłanych do AOTM opinii ekspertów praktyki klinicznej oraz zapisy odnalezionych wytycznych postępowania terapeutycznego, założenie o porównywalnej skuteczności adalimumabu i etanerceptu jest zasadne. Szczegółowy komentarz został przedstawiony w rozdziale: 4.2. *Prezentowanie metodyki i modelu wnioskodawcy*, podpunkt *Technika analityczna*.

Autorzy analizy ekonomicznej przeprowadzili jednoczynnikową analizę wrażliwości w celu oceny wpływu zmian kluczowych parametrów na wyniki analizy podstawowej (sprawdzone parametry przedstawiono w niniejszym raporcie w rozdziale 4.5.3. *Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy*). Ponadto Wnioskodawca przedstawił informację na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej, polegającej na wprowadzaniu do modelu wartości skrajnych. Autorzy przedłożonej analizy podjęli również próbę wykonania walidacji zewnętrznej, poprzez porównanie wyników przeprowadzonej analizy z wynikami innej AE, odnalezionej w przeglądzie systematycznym. Jednakże ze względu na znaczne rozbieżności w metodyce przedłożonej analizy oraz odnalezionej analizy ekonomicznej *Ungar 2011* (CEA, w perspektywie społecznej) przeprowadzenie walidacji zewnętrznej okazało się niemożliwe. Analitycy AOTM w przebiegu weryfikacji również nie zidentyfikowali innych analiz ekonomicznych, spełniających kryteria kwalifikacji do przeglądu Wnioskodawcy, które umożliwiłyby wykonanie walidacji zewnętrznej ocenianej AE.

Dodatkowo AOTM przeprowadziła własną walidację przedłożonego modelu poprzez: sprawdzenie zmiany wyników po wprowadzeniu innych wartości do modelu, zweryfikowanie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze (HUMIRA\_MIZS\_AE\_1.1\_2014.03.06) z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz sprawdzając, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania poszczególnych świadczeń są aktualne na dzień złożenia wniosku oraz czy są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Wykazała ona pewne nieścisłości pomiędzy modelem a założeniami analizy, jednakże dotyczyły one kategorii kosztów nieuwzględnionych w CMA (kategorii kosztów nieróżniących w analizie podstawowej). Zidentyfikowano bowiem rozbieżność wielkości maksymalnej dozwolonej dawki MTX, która wynosi 25 mg na tydzień, z wartościami, obliczonymi dla niektórych cykli leczenia, które sugerowały przekroczenie maksymalnej tygodniowej dawki.

#### **Uwaga analityka AOTM:**

W przedłożonej AE nie uwzględniono możliwości funkcjonowania RSS, a tym samym niższego kosztu refundacji produktu leczniczego Enbrel (etanercept). Ponadto powyższy czynnik nie był testowany w ramach analizy wrażliwości. Analitycy AOTM nie są w posiadaniu informacji o istnieniu ewentualnych mechanizmów podziału ryzyka dla komparatora. Jednakże produkt leczniczy Enbrel najprawdopodobniej posiada bowiem niższą rzeczywistą cenę niż ta przedstawiona na obwieszczeniu MZ (sugerować to może analiza danych refundacyjnych przedstawiona w komunikacie DGL:

<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6307>, data dostępu: 10.10.2014 r.).

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

W poniżej zestawionych wynikach przedstawiono perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) tożsamą z perspektywą wspólną (NFZ i świadczeniobiorcy). W wynikach analizy podstawowej uwzględniono również wariant z RSS i bez RSS.

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W przedłożonej analizie wnioskodawca przedstawił: wyniki analizy podstawowej – CMA dla populacji chorych w wieku od 4 do ukończenia 18 r.ż., oraz wyniki dodatkowej analizy CUR przedstawione dla dwóch podgrup populacji – w wieku 4-18 lat oraz 2<4.

W poniższych tabelach przedstawiono: zestawienie konsekwencji zdrowotnych przyjętych w obu analizach (podstawowej i dodatkowej), wyniki CMA (również dla subpopulacji pacjentów w wieku 2<4 lata – na podstawie wyników zawartych w modelu); wyniki analizy CUR dla obu subpopulacji.

Tabela 34. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania adalimumabu z etanerceptem w horyzoncie czasowym analizy

Podgrupa chorych	w wieku 4-17 lat		w wieku 2<4 lata	
	Adalimumab	Etanercept	Adalimumab	Etanercept
Efekty zdrowotne				
ACR 70 (ADA/ETN+MTX vs PLC+MTX)	63,2 vs 27,0%	66,7 vs 23,3%	bd*	bd*
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY) <sup>^</sup>	6,64	6,75	1,06	1,07

\* Komentarz analityka AOTM: ze względu na brak badań RCT umożliwiających porównanie bezpośrednie czy pośrednie ADA vs ETN w populacji chorych w wieku od 2 do 4 lat, wnioskowanie o porównywalnej skuteczności obu leków oparto w niniejszej AWA na podstawie otrzymanych opinii ekspertów. Przyjęcie powyższego założenia zdecydowało o przedstawieniu w poniższej tabeli wyników CMA także dla tej populacji, jak również wykonaniu oszacowań własnych Agencji dla wyników CMA przy uwzględnieniu całej populacji łącznie (od 2 do ukończenia 18 r.ż.) – patrz rozdział 4.5.4.

<sup>^</sup> Komentarz analityka AOTM: Modelowanie efektów zdrowotnych dla ADA i ETN w subpopulacji od 2 do końca 3 r.ż. przeprowadzono w oparciu o badania kolejno: *Kingsbury 2012* i *Homeff 2013*. Ze względu na przedstawione wcześniej zastrzeżenia do tych badań zestawienie tych użyteczności jest niewiarygodne. Należy zauważyć, iż ze względu na brak danych umożliwiających określenie efektów zdrowotnych w całej populacji chorych (2-18 r.ż.) analiza CUR została przeprowadzona w podziale na subpopulacje.

Tabela 35. Zestawienie kosztów i wyniki CMA dla porównania ADA vs ETN dla poszczególnych subpopulacji chorych w horyzoncie analizy bez/ z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną)

WARIANT		bez uwzględnienia RSS		z uwzględnieniem RSS	
Lek	Kategoria kosztów	Koszt całkowity [zł]	Różnica kosztów [zł]	Koszt całkowity [zł]	Różnica kosztów [zł]
<b>CMA – podgrupa: 4-17 lat</b>					
ADA	koszt leku				
	koszt podania	28 701,33	x	28 701,33	x
	<b>łącznie koszt</b>				
ETN	koszt leku	413 726,81		413 726,81	
	koszt podania	114 805,33		114 805,33	
	<b>łącznie koszt</b>	528 532,14		528 532,14	
<b>CMA – podgrupa: 2&lt;4 lata*</b>					
ADA					
	koszt podania	5 246,57	x	5 246,57	x
ETN	koszt leku	42 333,80		42 333,80	
	koszt podania	20 986,29		20 986,29	
	<b>łącznie koszt</b>	63 320,09		63 320,09	

\* Komentarz analityka AOTM: w wersji papierowej AE wnioskodawcy dla subpopulacji chorych od 2-4 r.ż. przedstawiono jedynie wyniki analizy CUR. Dane przedstawione w powyższej tabeli pochodzą z modelu wnioskodawcy. Agencja zdecydowała się je przedstawić na podstawie założenia o zbliżonej skuteczności ADA i ETN, wynikającego z otrzymanych opinii ekspertów. W analizie tej zachowano założenia dotyczące uwzględnianych w analizie kategorii kosztów.

Wyniki CMA dla subpopulacji pacjentów w wieku od 4 do 17 wskazują, iż całkowity koszt leczenia ADA w porównaniu do terapii z zastosowaniem ETN, niezależnie od perspektywy w wariantach:

- bez uwzględnienia RSS jest [redacted]
- z uwzględnieniem RSS jest [redacted].

Wyniki CMA również w podgrupie chorych w wieku od 2 do 4 lat wskazują, że całkowity koszt leczenia ADA względem ETN w wariantach:

- bez uwzględnienia RSS jest [redacted],



- z uwzględnieniem RSS jest [REDACTED]

Ze względu na fakt, iż w ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań RCT, dowodzących wyższości wnioskowanego produktu leczniczego – Humira nad technologiami medycznymi refundowanymi w ocenianym wskazaniu, zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z powyższym wnioskodawca przedstawił wyniki dodatkowej analizy CUR w obu perspektywach. Dla obu podgrup wiekowych populacji docelowej wykazano, iż współczynnik CUR jest wyższy dla ADA niezależnie od perspektywy i uwzględnienia zaproponowanego RSS.

Tabela 36. Wyniki analizy CUR wnioskodawcy dla porównania ADA vs ETN dla poszczególnych subpopulacji chorych w horyzoncie analizy bez/z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ oraz wspólnej

WARIANT		bez uwzględnienia RSS		z uwzględnieniem RSS	
Perspektywa	Interwencja	Koszt całkowity [zł]	CUR [zł/QALY]	Koszt całkowity [zł]	CUR [zł/QALY]
CUR – podgrupa: 4-17 lat					
Płatnika	ADA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	ETN	583 465,75	86 437,32	583 465,75	86 437,32
Wspólna	ADA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	ETN	583 723,40	86 475,50	583 723,40	86 475,50
CUR – podgrupa: 2<4 lata					
Płatnika	ADA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	ETN	71 952,71	67 282,35	71 952,71	67 282,35
Wspólna	ADA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	ETN	71 976,72	67 304,80	71 976,72	67 304,80

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Zgodnie z wymogami zawartymi w § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w analizie wnioskodawcy przedstawiono oszacowania ceny zbytu netto, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (produkt leczniczy Humira) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (etanercept), jest równa zero. Zgodnie z zapisami ww. Rozporządzenia wspomniane oszacowania przedstawiono zamiast oszacowań wskazanych w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia tj. zamiast oszacowania ceny zbytu netto w odniesieniu do progowej efektywności kosztowej,

Tabela 37. Oszacowania ceny progowej ceny zbytu netto leku Humira w perspektywie NFZ i wspólnej – okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. – na podstawie analizy Wnioskodawcy

Interwencja 1	Interwencja 2	Progowa cena zbytu netto leku Humira [PLN]			
		bez RSS		z RSS	
		PPP	PW	PPP	PW
CMA – podgrupa: 4-17 lat					
Adalimumab	Etanercept	3 194,27		3 529,36	
CUR – podgrupa: 4-17 lat					
Adalimumab	Etanercept	3 133,61	3 133,59	3 468,71	3 468,68
CUR – podgrupa: 2<4 lata					
Adalimumab	Etanercept	1 986,11	1 986,09	2 321,20	2 321,19

PPP – perspektywa płatnika publicznego, PW – perspektywa wspólna

Progowa cena zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Humira, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania porównywanych interwencji (ADA vs ETN) jest równa zero (dla subpopulacji chorych w wieku 4-17 lat) w **wariancie bez RSS** wynosi 3 194,27 zł, zaś w **wariancie z RSS** jest równa 3 529,36 zł.

Natomiast progowa cena zbytu netto pojedynczego opakowania wnioskowanego leku, przy której CUR oszacowany dla ADA nie był wyższy od CUR określonego dla ETN dla subpopulacji w wieku od 4-17 lat w **wariancie bez RSS** wynosi 3 133,61 zł w perspektywie płatnika, oraz 3 133,59 zł w perspektywie wspólnej. Natomiast w **wariancie z RSS** jest równa odpowiednio: 3 468,71 oraz 3 468,68 zł. Ceny te są zbliżone do tych oszacowanych dla zerowej różnicy w kosztach obu interwencji. Dla subpopulacji chorych w wieku 2<4 lat progowa cena zbytu netto wynosi zaś w **wariancie bez RSS** 1

986,11 zł w perspektywie NFZ oraz 1 986,09 zł w perspektywie wspólnej. W **wariancie z RSS** wynosi natomiast kolejno 2 321,20 zł oraz 2 321,19 zł.

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości Wnioskodawca przeanalizował wpływ przyjęcia poniższych parametrów na wyniki analizy podstawowej:

- stopa dyskontowa dla kosztów: 0% – wytyczne AOTM;
- wiek rozpoczęcia leczenia przez chorego: 10 lat – średni wiek chorych na MIZS w Polsce (Żuber 2011);
- brak korekty parametru masa ciała chorego oraz wzrostu chorego;
- koszt podania leków biologicznych (koszt świadczenia):
  - ✓ u 100% chorych rozliczany jako świadczenie *hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci* (520 zł: 10 pkt x 52 PLN);
  - ✓ u 50% chorych rozliczany jako świadczenie *hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci*, u pozostałych jako: *przyjęcie chorego w trybie ambulatoryjnym związane z programem*;
- dawkowanie ETN: wszyscy chorzy przyjmują lek w zwiększonej dawce (0,8 mg/kg m.c.) 1x/tydz., do maksymalnej dawki równej 50 mg – zgodnie z alternatywnym dawkowaniem podanym w *ChPL Enbrel*;
- nie uwzględnienie *wastage* – przyjęcie zużycia zgodnego z rzeczywistym dawkowaniem zgodnym z ChPL oraz wnioskowanym PL.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości jedynie dla tych parametrów, które powodują największą zmianę inkrementalnych kosztów całkowitych względem wartości z analizy podstawowej (w przypadku większości z nich całkowity koszt stosowania ADA staje się niższy niżeli całkowity koszt stosowania ETN). Pozostałe wyniki znajdują się w AE wnioskodawcy w rozdz. 13.

Tabela 38. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy – dla podgrupy chorych w wieku 4-17 lat z i bez uwzględnienia RSS w obu perspektywach (wyniki tożsame)

Wariant		z uwzględnieniem RSS		bez uwzględnienia RSS	
Parametr		Inkrementalne koszty całkowite	Względna zmiana względem analizy podstawowej (%)	Inkrementalne koszty całkowite	Względna zmiana względem analizy podstawowej (%)
<b>Populacja 4-17</b>					
Wartość z analizy podstawowej			-		-
0% stopa dyskontowa kosztów			-140%		6%
Wiek rozpoczęcia leczenia (10 lat)			-272%		-79%
Nie uwzględnienie <i>wastage</i>			-298%		-83%
Brak korekty parametru masa			-201%		-40%
Koszt podania leków biologicznych	100% hospitalizacja		-845%		-168%
	50% hospitalizacja, 50% ambulatoryjne		-1690%		-337%
Alternatywny schemat dawkowania ETN			548%		109%

Wyniki analizy wrażliwości, przeprowadzonej przez Wnioskodawcę dla większości testowanych parametrów, wykazały dla CMA w populacji 4-17 lat, że zarówno przy zastosowaniu jak i nie proponowanego RSS koszt stosowania produktu leczniczego Humira jest niższy niż koszt terapii produktem leczniczym Enbrel. Wyjątek stanowi przyjęcie alternatywnego schematu dawkowania ETN, który powoduje znaczny wzrost (o 548%) inkrementalnego kosztu leczenia ADA względem kosztu terapii ETN. Również dla 0% dyskontowej w wariancie bez uwzględnienia RSS wykazano niewielki (6%) wzrost inkrementalnego kosztu całkowitego ADA vs ETN. Wykazano natomiast, że brak korekty parametru wzrost nie ma wpływu na wynik analizy. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla CMA otrzymane w obu perspektywach są tożsame.

Testowane parametry i wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla analizy CUR zostały przedstawione w AE wnioskodawcy w *rozdziale 13.2*. Dla subpopulacji chorych od 2<4 lat wykazała ona w obu perspektywach znaczne zmniejszenie się CUR dla ADA przy nie uwzględnieniu *wastage* (o 58%). Również przy uwzględnieniu alternatywnej maksymalnej wartości dla użyteczności dla ADA wykazano zmniejszenie się współczynnika CUR (o 13%) niezależnie od perspektywy. Natomiast najwyższy wzrost CUR dla ADA (o 19 i 38% w obu perspektywach) stwierdzono w przypadku przyjęcia alternatywnych kosztów podania leków biologicznych (rozliczanych jako *hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci* u kolejno 100% i 50% chorych). Analogiczne wyniki otrzymano dla analizy CUR dla subpopulacji

chorych w wieku 4-17 lat. W tym przypadku stosunkowo dużą zmianę wartości CUR dla ADA zaobserwowano również w przypadku badania wpływu przyjęci 5% stopy dyskontowej dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na przedstawienie wyników przedłożonej AE w podziale na dwie subpopulacje: od 2 do 4 lat oraz od 4 do ukończenia 18 r.ż. oraz w świetle analizowanego problemu decyzyjnego – poszerzenia populacji docelowej, u której może być podawany ADA, o subpopulację dzieci od 2 do 13 r.ż. – co łącznie daje populację docelową obejmującą dzieci w wieku od 2 do ukończenia 18 r.ż., zdecydowano się przeprowadzić oszacowania własne Agencji. Wykonane obliczenia własne, przeprowadzone z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy, dotyczą analizy minimalizacji kosztów w całej wnioskowanej populacji łącznie (bez podziału na podgrupy wiekowe). Należy tutaj zauważyć, iż wspomniany podział na podgrupy wiekowe, został uzasadniony przez wnioskodawcę jedynie brakiem badań porównawczych, umożliwiających porównanie skuteczności ADA i ETN w subpopulacji 2<4 lata (w sposób bezpośredni lub pośredni). Mając jednakże na uwadze przyjętą technikę analityczną (CMA), opartą na założeniu o braku różnic pomiędzy obydwoimi lekami, a w związku z tym wykorzystanie w analizie jedynie kosztów (z kategorii kosztów różniących) w ocenie AOTM możliwe było przeprowadzenie oszacowań dla całej wnioskowanej populacji łącznie.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki CMA dla całej populacji docelowej (od 2 do ukończenia 18 r.ż.) chorych na MIZS o przebiegu agresywnym.

Tabela 39. Zestawienie kosztów i wyniki CMA dla porównania ADA vs ETN dla populacji docelowej – łącznie w horyzoncie analizy bez/ z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ (tożsamej z perspektywą wspólną)

WARIANT		bez uwzględnienia RSS		z uwzględnieniem RSS	
Lek	Kategoria kosztów	Koszt całkowity [zł]	Różnica kosztów [zł]	Koszt całkowity [zł]	Różnica kosztów [zł]
ADA	koszt leku				
	koszt podania	31 133,83	x	31 133,83	x
	łącznie koszt				
ETN	koszt leku	416 093,51		416 093,51	
	koszt podania	124 535,34		124 535,34	
	łącznie koszt	540 628,85		540 628,85	
ADA vs ETN	Progowa CZN	3 001,63		3 336,73	

ADA – adalimumab, ETN – etanercept, CZN – cena zbytu netto, RSS – instrument dzielenia ryzyka

Wyniki CMA, przeprowadzonej przez AOTM dla całej populacji docelowej (chorzy na MIZS od 2 do ukończenia 18 r.ż. łącznie) wskazują, iż całkowity koszt leczenia ADA względem terapii ETN, niezależnie od perspektywy, w wariancie:

- bez uwzględnienia RSS jest [redacted],
- z uwzględnieniem RSS jest [redacted].

Natomiast oszacowana progowa cena zbytu netto jednostkowego opakowania wnioskowanego produktu leczniczego, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania porównywanych interwencji (ADA vs ETN) jest równa zero (w całej populacji docelowej) w wariancie bez RSS wynosi 3 001,63 zł, zaś w wariancie z RSS jest równa 3 336,73 zł.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem Analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedłożonej przez wnioskodawcę było „oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym adalimumabu (Humira) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) u chorych od 2 roku życia”. Dodatkowo w ramach tejże analizy „oceniało etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych adalimumabu w ramach Programu lekowego”.

#### Uwaga analityka AOTM:

Zgodnie z dokumentacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ, pismem z dnia 1 września 2014 roku, znak: MZ-PLR-460-20910-7/KWA/14, w ostatecznym kształcie program lekowy uzgodniony pomiędzy MZ a wnioskodawcą obejmuje Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10

M08). Tym samym, przedmiotem wniosku jest „nowy program lekowy” obejmujący wyłącznie populację pacjentów z MIZS w wieku od 2 do 17 lat (czyli do ukończenia 18 r.ż.) leczonych z zastosowaniem jedynie adalimumabu. Analizując wpływ na system ochrony zdrowia, należy mieć na uwadze fakt, iż zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ<sup>13</sup> - załącznik B.33, obowiązujący obecnie program lekowy: *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)* obejmuje populację chorych z MIZS i zapewnia możliwość leczenia tych pacjentów z zastosowaniem adalimumabu (pacjenci w przedziale wiekowym 13-17 lat) oraz etanerceptu (pacjenci w przedziale wiekowym 4-17 lat).

### **Populacja i wielkość sprzedaży**

#### Populacja obejmująca wszystkich chorych, u których adalimumab może zostać zastosowany

Populację obejmującą wszystkich chorych, u których adalimumab może zostać zastosowany określono na podstawie ChPL Humira (wskazań rejestracyjnych) oraz Obwieszczenia MZ aktualnego na dzień złożenia wniosku (wskazań refundacyjnych). Zgodnie z określonymi przez wnioskodawcę danymi źródłowymi, adalimumab jest więc wskazany i refundowany u chorych w leczeniu:

- choroby Leśniowskiego – Crohna (ChLC) u chorych w wieku powyżej 18 r.ż.;
- reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS);
- młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) w grupie chorych w przedziale wiekowym 13-17 lat;
- zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK);
- łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS);
- ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.

Wielkość tej populacji została oszacowana przez wnioskodawcę w oparciu o: Protokół nr 57 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z dnia 23 października 2013 r., sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2012 r. oraz dane pochodzące od ankietowanych ekspertów, opisane w ramach AWA AOTM nr AOTM-OT-4351-25/2012.

#### Uwaga analityka AOTM:

Ze względu na fakt, iż faktyczną grupę chorych, u których można zastosować wnioskowaną interwencję określają wskazania rejestracyjne, oszacowana w BIA wnioskodawcy populacja chorych, u których ADA może zostać zastosowany, jest węższa niż populacja chorych wynikająca bezpośrednio ze wskazań rejestracyjnych ADA. Oszacowanie populacji zgodne z zarejestrowanymi wskazaniami ADA obejmowałoby bowiem również pacjentów z:

- MIZS w wieku 2-12 lat (wnioskowane wskazanie poszerza populację chorych o tą podgrupę wiekową) oraz
- zdiagnozowaną chorobą Leśniowskiego-Crohna w wieku 6-17 lat.

Mogą oni potencjalnie otrzymać wnioskowany lek, jednakże ze względu brak refundacji ADA w tych grupach chorych można uznać oszacowania autorów przedłożonego BIA za wystarczające.

#### Populacja docelowa, wskazana we wniosku

Populację docelową w przedłożonej analizie stanowią pacjenci z MIZS w wieku 2-17 lat, którzy potencjalnie kwalifikują się do leczenia ADA, co jest zgodne z zarejestrowanym dla tego leku wskazaniem.

Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, pomimo rozszerzenia populacji docelowej o pacjentów w wieku 2-12 lat leczonych adalimumabem, liczba pacjentów we wnioskowanym PL pozostanie bez zmian w odniesieniu do liczby pacjentów z MIZS aktualnie leczonych z zastosowaniem zarówno ETN jak i ADA w ramach obowiązującego PL *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)*. Założenie oparto na treści Komunikatu Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z dnia 16 sierpnia 2012 roku na podstawie którego wnioskuje się, że w ramach obowiązującego PL mogą być leczeni – na podstawie indywidualnej kwalifikacji do PL przez Zespół Koordynacyjny – również pacjenci od 2 r.ż. (w przypadku ETN) i od 4 r. ż. (w odniesieniu do ADA)

Oszacowanie populacji docelowej wykonano w oparciu o dane z Protokołu nr 57 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z dnia 23 października 2013 r., przedstawiające rzeczywistą liczebność populacji leczonej w ramach obowiązującego PL. Nie zidentyfikowano innych danych epidemiologicznych umożliwiających oszacowanie populacji docelowej.

Prognozę liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku w horyzoncie czasowym analizy wykonano w oparciu o protokoły z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z okresu od 21 czerwca 2012 roku do 23 października 2013 roku. Do danych historycznych dodano prognozy wykonane różnymi metodami regresji wraz z podaniem wzorów i współczynników dopasowania R<sup>2</sup>: liniową (najlepsze dopasowanie – wykorzystane w wariancie prawdopodobnym), wykładniczą (dopasowanie wykorzystane w wariancie maksymalnym) oraz logarytmiczną (dopasowanie wykorzystane w wariancie minimalnym). Na podstawie Protokołu nr 57 z posiedzenia

<sup>13</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64) – załącznik: *Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.* (<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-pazdziernika-2014-r.>)

Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z dnia 23 października 2013 r. określono, że wielkość populacji aktywnie leczonej stanowi 64% populacji docelowej, a odsetek ten wykorzystano dalej do oszacowania liczebności populacji aktywnie leczonej w horyzoncie czasowym analizy.

Ze względu na różnice w dawkowaniu oraz różne udziały poszczególnych technologii medycznych w analizowanych scenariuszach, w BIA wnioskodawcy liczebność populacji została oszacowana w poszczególnych przedziałach wiekowych tj. 2<4 lata, 4<13 lat oraz 13-17 lat. Przy czym założono, że zapadalność na MIZS jest taka sama bez względu na wiek.

Liczebność populacji, oszacowana na podstawie ww. założeń, stanowiła podstawę do dalszych obliczeń w BIA wnioskodawcy.

#### **Uwaga analityka AOTM:**

Oszacowanie wnioskodawcy oparto na założeniu, iż w obecnej sytuacji refundacyjnej, dostęp do leczenia MIZS dla pacjentów od 2 r.ż. jest możliwy dla terapii ETN, w związku z czym rozszerzenie kryterium kwalifikacji dla ADA, uwzględniające możliwość leczenia chorych od 2 r.ż. nie wpłynie na liczbę chorych kwalifikowanych do PL, a tym samym na wielkość populacji docelowej. Należy jednak zwrócić uwagę, iż pozostałe kryteria kwalifikacji do obecnie obowiązującego i wnioskowanego PL nie są tożsame. Obejmują bowiem różne rozpoznania (w przeciwieństwie do obowiązującego PL, we wnioskowanym PL nie uwzględniono chociażby pacjentów z postacią uogólnioną MIZS) oraz przedziały wiekowe pacjentów (populacja we wnioskowanym PL obejmuje ściśle pacjentów w wieku 2-17 lat). Należy zauważyć, iż powyższa modyfikacja zapisów PL, nie pozwala na jednoznaczne określenie rzeczywistej zmiany liczebności populacji docelowej, dlatego też nie można z pewnością powiedzieć, że założenie o niezmienniej liczebności populacji jest konserwatywne. Obecnie dostęp do leczenia etanerceptem i adalimumabem w populacji pacjentów od 2 r.ż. jest ograniczony do szczególnych przypadków i regulowany jedynie zapisem w PL mówiącym o możliwości kwalifikacji do PL „w innych uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych” oraz informacjami zamieszczonymi w Komunikacie Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z dnia 16 sierpnia 2012 roku. Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ jedynie ETN jest stosowany w populacji dzieci od 2 r.ż.

#### **Populacja, w której adalimumab jest obecnie stosowany**

ADA jest obecnie stosowany u pacjentów z MIZS w wieku 13-17 lat w ramach obowiązującego PL B.33 *Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)* oraz w 4 innych wyszczególnionych wcześniej PL. Wielkość powyższej populacji, oszacowano na podstawie danych refundacyjnych NFZ z okresu od początku lipca 2012 r. do końca maja 2013 r. oraz na podstawie danych dotyczących dawkowania ADA w programach lekowych.

#### **Uwaga analityka AOTM:**

Zastrzeżenie budzi brak konsekwencji wnioskodawcy w określeniu rzeczywistej grupy wiekowej pacjentów z MIZS leczonych w ramach obowiązującego PL. Komunikat Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego z dnia 16 sierpnia 2012 roku uwzględniony przy określeniu grupy wiekowej leczonej ETN w ramach obowiązującego PL, nie został z kolei uwzględniony w przypadku grupy pacjentów obecnie leczonych z zastosowaniem ADA. Zgodnie z treścią ww. Komunikatu „Zespół Koordynacyjny przyjął stanowisko, że takie przypadki wykraczające poza opis programów, a zgodne z aktualną wiedzą medyczną, dotyczą przede wszystkim dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (MIZS) kwalifikowanych do leczenia **adalimumabem od 4 r.ż** i etanerceptem od 2 r.ż.”. Mając jednak na uwadze dane przekazane przez NFZ, zgodnie z którymi w okresie od stycznia 2012 do lipca 2014 roku adalimumab był stosowany jedynie w nielicznej grupie chorych poniżej 13 r.ż. można uznać, że sposób oszacowania liczebności populacji wybrany przez wnioskodawcę zapewnia możliwie dokładne odzwierciedlenie aktualnej sytuacji.

#### **Perspektywa**

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent). Wyniki dla obu perspektyw są takie same – koszty różniące ocenianych technologii medycznych ponoszone są jedynie przez NFZ.

#### **Horyzont czasowy**

W analizie przedłożonej przez wnioskodawcę przyjęto 5-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od stycznia 2015 roku do końca grudnia 2019 roku.

**Uwaga analityka AOTM:** Przyjęty przez wnioskodawcę horyzont czasowy jest zgodny z Rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań. Dodatkowo przyjęte przez wnioskodawcę założenie jest zgodne z Wytocznymi AOTM<sup>14</sup>. Przyjęcie przez wnioskodawcę 4-letniego horyzontu czasowego argumentowano długoterminowym charakterem leczenia MIZS oraz stosunkowo rzadką zmianą leczenia.

#### **Kluczowe założenia**

<sup>14</sup> Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1. Warszawa, kwiecień 2009 (Rozdział 5: *Analiza wpływu na system ochrony zdrowia*; podrozdział 5.1.3. *Horyzont czasowy*). [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytoczne\\_hta/2009/Wytoczne\\_HTA\\_pl\\_MS\\_29052009.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytoczne_hta/2009/Wytoczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf).

W Analizie wnioskodawcy, w scenariuszu istniejącym założono, że „adalimumab jest refundowany w ramach Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym we wskazaniu MIZS jedynie w przypadku chorych w wieku 13-17 lat. W scenariuszu istniejącym chorzy w wieku 13-17 lat mogą być leczeni w ramach programu lekowego również etanerceptem, natomiast chorzy w wieku 2-12 lat mogą być leczeni wyłącznie etanerceptem. W przypadku chorych w wieku 2 - 4 lata kryteria włączenia do programu lekowego uniemożliwiają zastosowanie leczenia biologicznego, jednak na podstawie Komunikatu Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego (PTR) dla lekarzy i pacjentów z dnia 16 sierpnia 2012 roku stwierdzono, że Zespół koordynacyjny ds. Leczenia w Chorobach Reumatologicznych posiada uprawnienia do kwalifikacji pacjentów poza wymienione w programie kryteria. Podkreślono również, że przypadki takie dotyczą zwłaszcza kryterium wiekowego (możliwość leczenia dzieci chorych na MIZS w wieku od 2 r.ż.)”.

#### **Uwaga analityka AOTM:**

Zgodnie z Komunikatem PTR, na który powołuje się wnioskodawca, możliwość leczenia dzieci chorych na MIZS w wieku od 2 r.ż. dotyczy szczególnie terapii ETN. Dodatkowo z treści przytaczanego przez wnioskodawcę komunikatu wynika, iż na analogicznych zasadach dopuszcza się również leczenie ADA chorych w wieku od 4 lat. Nie zostało to konsekwentnie uwzględnione w założeniach wnioskodawcy.

„W scenariuszu „nowym” analizowano sytuację, w której adalimumab będzie finansowany z budżetu płatnika publicznego w ramach Programu lekowego również u chorych na MIZS wieku od 2 r.ż. Jednocześnie chorzy w wieku 2-17 lat mogą być leczeni etanerceptem, finansowanym w ramach tego samego Programu lekowego.”

#### **Uwaga analityka AOTM:**

Przedstawione założenia scenariusza nowego nie uwzględniają treści PL uzgodnionego między MZ a wnioskodawcą, który dotyczy jedynie ADA. Natomiast warunki finansowania dla ETN nie ulegną zmianie.

Wyniki BIA w scenariuszu nowym przedstawiono w 3 wariantach (w tym skrajnych): minimalnym, prawdopodobnym i maksymalnym, tj. generujących największe (scenariusz maksymalny) bądź najmniejsze (scenariusz minimalny) oszczędności z punktu widzenia płatnika publicznego.

#### **Oszacowania udziałów w rynku**

W oszacowaniu przedstawiony przez wnioskodawcę przyjęto następujące założenia:

- scenariusz istniejący oraz negatywna decyzja refundacyjna dla ADA – chorzy w wieku 2< 4 lata – przyjęte założenie: wszyscy chorzy będą leczeni ETN.

#### **Uwaga analityka AOTM:**

Na podstawie Komunikatu PTR z dnia 16 sierpnia 2012 r. wnioskodawca określił, że w ramach PL istnieje możliwość podawania ETN chorym w wieku od 2 r.ż. Mając na uwadze aktualne brzmienie wskazania rejestracyjnego dla ADA (obejmującego stosowanie ADA w wMIZS u dzieci już od 2 r.ż.) oraz zapisy aktualnie obowiązującego PL, mówiące iż kwalifikacja do leczenia ADA jest możliwa w „innych uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych”, nie można wykluczyć teoretycznego zastosowania ADA w grupie chorych w wieku 2<4 lat. Komunikat PTR, na który powołuje się wnioskodawca, uwzględnia sytuację z 2012 r., czyli rok po zmianie rejestracji ADA i rozszerzeniu populacji docelowej pacjentów z MIZS o grupę wiekową od 4 r.ż. Aktualne wskazanie rejestracyjne ADA jest poszerzone o pacjentów z MIZS powyżej 2 r.ż. Pomimo powyższych zastrzeżeń, przedstawionych przez analityków AOTM, dane przekazane przez NFZ<sup>15</sup> ostatecznie potwierdzają, iż w grupie wiekowej 2<4 lat, w okresie od początku 2012 r. do lipca 2014 roku, wszyscy pacjenci, których leczenie było objęte refundacją byli poddani terapii z zastosowaniem ETN.

- scenariusz istniejący oraz negatywna decyzja refundacyjna dla ADA – chorzy w wieku 4<13 lat – przyjęte założenie: wszyscy chorzy będą leczeni ETN.

#### **Uwaga analityka AOTM:**

W ramach założeń wnioskodawcy uznano, że sytuacja, gdy pacjenci powyżej 4 r.ż. będą leczeni ADA (zgodnie z Komunikatem PTR z dnia 16 sierpnia 2012 r.) będzie należała do rzadkości i miała miejsce jedynie w sytuacji, gdy istnieją przeciwwskazania do leczenia ETN. Uznano, że ten odsetek chorych ma marginalny wpływ na wyniki analizy. Mając na uwadze dane przekazane do AOTM przez NFZ<sup>2</sup>, powyższe założenie wnioskodawcy należy uznać za akceptowalne – rzeczywisty odsetek pacjentów w tej grupie wiekowej leczonych aktualnie ADA wynosi ok. 3%.

- scenariusz istniejący oraz negatywna i pozytywna decyzja refundacyjna dla ADA – chorzy w wieku 13-17 lat – przyjęte założenie: 50% chorych leczona z zastosowaniem ETN, a pozostali ADA. Zgodnie z opinią wnioskodawcy powyższe założenie nie ma wpływu na wyniki BIA ponieważ w sytuacji wydania przez ministra decyzji o objęciu refundacją założono, że wartości te nie ulegają zmianie.

#### **Uwaga analityka AOTM:**

<sup>15</sup> Dane przekazane przez NFZ pismem z dnia 2 października 2014 roku w załączniku „Liczba pacjentów w podziale na wiek wraz z kwotą refundacji sprawozdaną w programie lekowym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i MIZS o przebiegu agresywnym we wskazaniu M08 z rozszerzeniami w podziale na substancje czynne w latach 2012 – lipca 2014.”

W opinii analityków AOTM, odsetki pacjentów w wieku 13-17 lat leczonych z zastosowaniem ADA i ETN zostały przyjęte arbitralnie. Zgodnie z danymi z raportu PTR „Leczenie biologiczne w chorobach reumatycznych w Polsce” z 2013 r., proporcje liczby pacjentów z MIZS leczonych tymi lekami nie rozkładają się równomiernie dla każdej z interwencji (dane dla całej populacji chorych bez rozróżnienia na grupy wiekowe). Zgodnie z danymi przedstawionymi w raporcie PTR, większość pacjentów leczona jest z zastosowaniem ETN – 368 (71%) chorych względem 148 (29%) pacjentów leczonych ADA. Założenie przyjęte przez wnioskodawcę nie znajduje również odzwierciedlenia w danych przekazanych do AOTM przez NFZ<sup>2</sup> – odsetek pacjentów leczonych ADA w analizowanej grupie wiekowej w latach 2012 – lipiec 2014 wahał się w zakresie 26,5-34,9%. Ewentualna korekta założeń wnioskodawcy i przyjęcie niższych odsetków dla wnioskowanej interwencji skutkowałoby obniżeniem kosztów refundacji ADA w grupie wiekowej 13-17 lat.

- pozytywna decyzja refundacyjna dla ADA – populacja chorych w wieku od 2<4 lat – przyjęte założenie: 100% chorych będzie leczonych ADA już w pierwszym roku refundacji.

#### **Uwaga analityka AOTM:**

Mając na uwadze, że ADA stanowiłby jedyną opcję terapeutyczną dla pacjentów z MIZS w tej kategorii wiekowej, uwzględnioną w ramach kryteriów kwalifikacji do PL, złożenia wnioskodawcy można uznać za zasadne. Należy jednak podkreślić, że zgodnie z danymi NFZ istnieje obecnie grupa pacjentów w wieku 2-4 lat leczona ETN – co jest zgodne z komunikatem PTR z dnia 16 sierpnia 2012 r., w związku z czym można domniemywać, że nawet w sytuacji wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ADA, część pacjentów pozostanie przy terapii ETN. W takiej sytuacji udział wnioskowanej technologii w rynku byłby mniejszy niż 100%, co obniżałoby koszty stosowania ADA w tej subpopulacji.

- pozytywna decyzja refundacyjna dla ADA – populacja chorych w wieku od 4<13 lat – przyjęte założenie: ADA docelowo (w 5 letnim horyzoncie analizy) uzyska 50% udział w leczeniu chorych w tym przedziale wiekowym (rocznie zdobywać będzie 10% udział w rynku).

#### **Uwaga analityka AOTM:**

Podobnie jak wyżej, analitycy AOTM mają zastrzeżenia do założonych przez wnioskodawcę udziałów w rynku ADA i ETN.

Poniżej przedstawiono zestawienie przyjętych przez wnioskodawcę udziałów w rynku dla ADA i ETN w horyzoncie analizy, w przypadku, gdy zostanie wydana pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanego produktu leczniczego.

Tabela 40. Udział ADA w leczeniu MIZS w horyzoncie analizy (styczeń 2015 r. – grudzień 2019 r.)- sc. nowy

Wiek chorych (lata)	01.01.2015 - 31.12.2015	01.01.2016 - 31.12.2016	01.01.2017 - 31.12.2017	01.01.2018 - 31.12.2018	01.01.2019 - 31.12.2019
2<4	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
4<13	0,10	0,20	0,30	0,40	0,50
13-17	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50

Tabela 41. Udział ETN w leczeniu MIZS w horyzoncie analizy (styczeń 2015 r. – grudzień 2019 r.) - sc. nowy

Wiek chorych (lata)	01.01.2015 - 31.12.2015	01.01.2016 - 31.12.2016	01.01.2017 - 31.12.2017	01.01.2018 - 31.12.2018	01.01.2019 - 31.12.2019
2<4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4<13	0,90	0,80	0,70	0,60	0,50
13-17	0,50	0,50	0,50	0,50	0,50

### **Wnioskowane warunki objęcia refundacją**

#### **Koszty**

Zgodnie z przedłożoną dokumentacją, wnioskuje się o finansowanie adalimumabu w istniejącej grupie limitowej 1050.1, blokery TNF – adalimumab, w ramach Wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobów medycznych z uwzględnieniem zaproponowanego przez wnioskodawcę RSS. Finansowanie adalimumabu w ramach istniejącej grupy limitowej wynika z faktu, iż wnioskowany produkt leczniczy jest obecnie finansowany w ramach tejże grupy limitowej we wskazaniu określonym we wniosku refundacyjnym w populacji pacjentów w wieku od 13 r.ż. Zarówno w przypadku produktu leczniczego Humira w ampułko-strzykawkach jak i fiolkach wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto 3848,00 PLN.

Kategorie kosztów zaczerpnięto z AE wnioskodawcy. Jako jedyne kategorie kosztów różniących wskazano:

- koszty leków, oraz
- koszty ich podania.

Wielkość dawek dla poszczególnych grup wiekowych ustalono na podstawie ChPL Humira oraz ChPL Enbrel z wykorzystaniem danych literaturowych na temat masy, wzrostu i powierzchni ciała chorych z poszczególnych grup wiekowych, potencjalnie kwalifikujących się do leczenia w ramach wnioskowanego PL. Mając na uwadze możliwy błąd oszacowań ze względu na rodzaj dostępnego źródła danych (populacja amerykańska, dzieci zdrowe) dokonano korekty obliczeń w oparciu o dane nt. średniej masy ciała i wzrostu chorych z MIZS w Polsce w przedziale wiekowym 4-17 lat (publikacja Zuber 2011). Mimo, iż dane dla populacji polskiej dotyczą jedynie populacji w wieku 4-17 lat, korektę dokonano również dla grupy wiekowej 2<4 lata, co może mieć wpływ na zaniżenie dawkowania w tejże grupie wiekowej. Przyjęta w BIA wnioskodawcy oszacowana wielkość dawek nie jest poparte wiarygodnymi dowodami i opiera się jedynie na założeniu wnioskodawcy, iż wartość korekty w grupie wiekowej 2<4 jest taka sama jak w grupie wiekowej 4-17 lat. Ponadto mając na uwadze dostępne opakowania produktów leczniczych Humira (40 mg) oraz Enbrel (10, 25 i 50 mg),

autorzy przedłożonego BIA powiększyli oszacowane średnie dawki ADA i ETN o wartość *wastage* i dopiero te dawki (tzw. dawki zużywane w rzeczywistości), wykorzystali do obliczenia wyników BIA.

W poniższej tabeli przedstawiono przyjęte w BIA średnie wielkości dawek ADA i ETN, przyjmowane przez chorych w zależności od ich wieku oraz rzeczywiście zużywane dawki (średnie dawki uwzględniające *wastage*).

Tabela 42. Średnia wielkość dawki adalimumabu i etanerceptu przyjmowana przez chorych w zależności od ich wieku oraz średnia wielkość rzeczywiście zużywanej dawki

przedział wiekowy [lata]	dawkowanie wg ChPL		dawka w zależności od wieku [średnia w mg]		dawka rzeczywista [średnia w mg]	
	adalimumab	etanercept	adalimumab	etanercept	adalimumab	etanercept
2<4	24 mg/m <sup>2</sup>	0,4 mg/kg	12,66	4,69	40	9,32
4<13	24 mg/m <sup>2</sup>	0,4 mg/kg	22,64	10,53	40	15,35
13-17	40 mg	0,4 mg/kg	40,00	20,25	40	23,15

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

Koszty stosowania adalimumabu (Humira, bez RSS) oraz etanerceptu (Enbrel) wyznaczono w przedłożonym BIA w oparciu o [redacted]. Koszty podania leków oszacowano na podstawie Zarządzenia nr 73/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 13 grudnia 2013 roku jako świadczenie: *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* (wycena wynosi 2 punkty, koszt jednego punktu 52 PLN – na podstawie Informatora o umowach NFZ). Roczny koszt podania leków oszacowano przy założeniu, że ADA jest podawany średnio ok. 26,09 razy w roku ([redacted]), natomiast ETN jest podawany średnio 104,36 razy w roku (koszt roczny: 10 853 PLN).

W poniższych tabelach przedstawiono oszacowane CHB za 1 mg kolejno dla ADA i ETN.

Tabela 43. CHB za opakowanie i za miligram produktu leczniczego Humira w latach 2014 – 2019

RSS	Zawartość opakowania [mg]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena hurtowa brutto/mg [PLN]
bez RSS	80 mg (2x40 mg)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
z RSS		[redacted]	[redacted]	[redacted]

RSS (ang. *Risk sharing scheme*) – instrument podziału ryzyka

\* [redacted]

Tabela 44. CHB za poszczególne opakowania i za miligram produktu leczniczego Enbrel w latach 2014 - 2019

Nazwa produktu leczniczego	Liczba mg w opak.	CHB [PLN]	Refundacja w okresie lipiec 2012 – sierpień 2013 (opakowania)	Refundacja w okresie lipiec 2012 – sierpień 2013 [mg]	Ważona CHB/mg [PLN]
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg*	100	2097,90	82	8 223	20,98
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampu ko-strzykawce, 50 mg	200	4195,80	22 679	4 535 815	
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	200	4195,80	652	130 404	
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 (25mg/ml)	100	2097,90	1 811	181 141	
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	40	839,16	2 372	94 874	

\* Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ<sup>16</sup> opakowanie nie jest obecnie refundowane.

### Uwaga analityka AOTM:

<sup>16</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64) – załącznik: *Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.* ([http://www.bip.mz.gov.pl/\\_data/assets/pdf\\_file/0008/23795/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf](http://www.bip.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0008/23795/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf))



Zgodnie z założeniami wnioskodawcy stwierdzono, iż w związku z brakiem różnic w bezpieczeństwie stosowania ADA i ETN, koszt leczenia działań niepożądanych nie będzie kosztem różniącym. Zgodnie z treścią uzgodnionego PL, wniosek dotyczy utworzenia nowego PL, obejmującego chorych z MIZS od 2 do ukończenia 18 r.ż., leczonych z zastosowaniem jedynie ADA. W związku z powyższym, niektóre założenia wnioskodawcy dot. ustalenia kategorii kosztów różniących wydają się niewłaściwe. Przyjęte przez wnioskodawcę założenia o jednakowym koszcie monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz jednakowych kosztach kwalifikacji chorego do PL nie mogą być oparte na założeniu o finansowaniu technologii wnioskowanej i komparatora w tym samym programie lekowym. Zakres procedur we wnioskowanym oraz obowiązującym PL są jednakże do siebie zbliżone. Główną różnicę stanowi dodatkowy termin (po 90 dniach) przeprowadzenia badań z zakresu monitorowania leczenia oraz dodatkowy obowiązek monitorowania stężenia enzymów wątrobowych w ramach wnioskowanego PL. Ponadto brak jest danych umożliwiających oszacowanie ewentualnej nowej wyceny ryczałtu za diagnostykę we wnioskowanym PL. Dlatego też pomimo powyższych różnic w zapisach PL, można domniemywać, że koszty monitorowania faktycznie nie będą stanowiły kategorii kosztów różniących, a przynajmniej nie będą znacząco zmieniać kosztów całkowitych prowadzenia terapii ADA i ETN.

W analizie wnioskodawcy koszt za miligram ETN oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 24 lutego 2014 roku<sup>17</sup>, zgodnie z którym refundowanych było 5 prezentacji preparatu Enbrel. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia<sup>18</sup> refundowane są 4 prezentacje produktu leczniczego Enbrel. Powyższa różnica nie ma jednak wpływu na średnią ważoną CHB za mg ETN (ze względu na fakt, iż wszystkie formułacje produktu leczniczego Enbrel mają jednakowy limit finansowania w przeliczeniu na 1 mg ETN).

Ponadto koszty stosowania ADA w „scenariuszu istniejącym” wyznaczono na podstawie oficjalnie obowiązujących cen zamieszczonych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia. Nie uwzględniono natomiast potencjalnego instrumentu podziału ryzyka. Tym samym jest możliwe, iż koszty stosowania ADA oszacowane przez wnioskodawcę w „scenariuszu istniejącym” są wyższe niż w rzeczywistości. Ponadto nie testowano ewentualnego wpływu istnienia RSS dla ETN na wyniki BIA.

Przyjęte przez wnioskodawcę koszty podania leków są zgodne z aktualnie obowiązującym Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 57/2014/DGL z 29 sierpnia 2014 roku.

#### Ograniczenia i założenia według wnioskodawcy

- *Przyjęto założenie, że zapadalność na MIZS (a dokładniej diagnoza choroby o przebiegu agresywnym) jest taka sama bez względu na wiek. Oznacza to, że każdego roku kryteria kwalifikacji do Programu lekowego spełnia identyczna liczba chorych w wieku 2, 3, 4, 5 itd. lat.*
- *Ze względu na fakt, że ADA oraz ETN stosowane są w licznych wskazaniach nie istniała możliwość wyznaczenia ich udziałów w rynku MIZS na podstawie danych refundacyjnych NFZ.*
- *W analizie w celu określenia średniej dawki leków istniała konieczność wyznaczenia średniej masy ciała oraz wzrostu chorych w poszczególnych przedziałach wiekowych. Ze względu na brak adekwatnych danych dla polskiej populacji chorych istniała konieczność poczynienia odpowiednich założeń odnośnie sposobu kalkulacji wspomnianych parametrów.*

Pozostałe założenia przyjęte przez wnioskodawcę opisano w odpowiednich częściach analizy weryfikacyjnej Agencji.

## 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Szczegółowe uwagi zamieszczono w podrozdziale AWA 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy w części odnoszącej się do populacji.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak uwag
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem	TAK/?	Koszty adalimumabu (Humira) uwzględnione w scenariuszu istniejącym oszacowano na podstawie [redacted]. Mając na uwadze fakt, iż Humira jest aktualnie finansowana w ramach PL, możliwe jest

<sup>17</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64)

<sup>18</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.64)

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
faktycznym?		funkcjonowanie RSS. W przedłożonej analizie nie uwzględniono takiej możliwości, w związku z czym istnieje prawdopodobieństwo, że przedstawione koszty są wyższe niż w ma to miejsce w rzeczywistej praktyce.  W analizie wnioskodawcy koszt za miligram ETN oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 24 lutego 2014 roku, zgodnie z którym refundowanych było 5 prezentacji preparatu Enbrel. Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia refundowane są 4 prezentacje produktu leczniczego Enbrel. Powyższa różnica nie ma jednak wpływu na średnią ważoną CHB za mg ETN.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Szczegółowe uwagi zamieszczono w podrozdziale AWA 5.1. <i>Prezentowanie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy w części odnoszącej się do populacji.</i>
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak uwag
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE/?	Szczegółowe uwagi zamieszczono w podrozdziale AWA 5.3.1. <i>Wyniki analizy wnioskodawcy w części odnoszącej się do populacji.</i>
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

W poniżej zestawionych wynikach przedstawiono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (płatnika publicznego i pacjenta). Dodatkowo w wynikach analizy podstawowej uwzględniono wariant analizy obejmujący zaproponowany mechanizm podziału ryzyka jak i wariant bez mechanizmu podziału ryzyka.

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki analizy wnioskodawcy uwzględniające liczebność populacji docelowej.

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek	8 973 – 9 973
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b>	Rok 1: 993 Rok 2: 1098 Rok 3: 1202 Rok 4: 1306 Rok 5: 1410
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	1 311
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)*	Rok 1: 163 Rok 2: 180 Rok 3: 197 Rok 4: 214 Rok 5: 231

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)*	Rok 1: 206 Rok 2: 260 Rok 3: 320 Rok 4: 386 Rok 5: 459

\* podano sumę liczby pacjentów z poszczególnych grup wiekowych (2<4, 4<13, 13-17), określoną w wariancie prawdopodobnym.

Pomimo zastrzeżeń AOTM dotyczących założeń wnioskodawcy, liczebność populacji uwzględniona w przedłożonym BIA znajduje odzwierciedlenie w danych nadesłanych do AOTM przez NFZ (pismo z dnia 2. października 2014 r., znak NFZ/CF/DGL/2014/073/0325/W/29873/TC) oraz informacjach pochodzących z raportu opracowanego przez Polskie Towarzystwo Reumatologii „Leczenie Biologiczne w Chorobach Reumatycznych w Polsce” z listopada 2013 roku. Szczegółowe dane przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 47. Przesłane do AOTM dane NFZ – Liczba pacjentów w podziale na wiek wraz z kwotą refundacji sprawozdana w programie lekowym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i MIZS o przebiegu agresywnym” we wskazaniu M08 z rozszerzeniami w podziale na substancje czynne w latach 2012 – lipca 2014

grupa wiekowa [lata]	2012 rok		2013 rok		01-07.2014 roku	
	adalimumab	etanercept	adalimumab	etanercept	adalimumab	etanercept
2<4	0	4	0	4	0	2
4<13	5	159	4	146	4	130
13-17	53	147	68	137	67	125
18<	70	114	84	138	96	120
<b>Suma</b>	<b>128</b>	<b>424</b>	<b>156</b>	<b>425</b>	<b>167</b>	<b>377</b>
	552		581		544	

Tabela 48. Liczba pacjentów z MIZS leczonych biologicznie z podziałem na linie terapii i leki (adalimumab i etanercept) – na podstawie raportu opracowanego przez PTR z listopada 2013 roku

substancja czynna	MIZS I linia	MIZS II linia	Suma
adalimumab	67	81	148
etanercept	350	18	368
<b>Suma</b>	<b>417</b>	<b>99</b>	<b>516</b>

MIZS – młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Dodatkowo założenia przedstawione przez Wnioskodawcę porównano z szacunkami ankietowanych ekspertów klinicznych. Przedstawione poniżej dane ogólnie nie są spójne między sobą i nie potwierdzają założeń wnioskodawcy oraz nie odzwierciedlają danych NFZ. Należy jednakże podkreślić, że jedynie [REDAKTOWANE] odniosła się bezpośrednio do MIZS o przebiegu agresywnym i wskazała zbliżoną do danych NFZ liczbę chorych z tą postacią MIZS.

Poniższa tabela podaje oszacowania ekspertów klinicznych, którzy odpowiedzieli na prośbę AOTM o przedstawienie liczby osób chorych/leczonych na MIZS w Polsce.

Tabela 49. Oszacowania ankietowanych ekspertów klinicznych – zapadalność i chorobowość (w odniesieniu do MIZS) oraz liczba/odsetek osób stosujących produkt leczniczy Humira

Ekspert	Zapadalność	Chorobowość	Liczba osób/odsetek stosujących ADA	Liczba/odsetek osób stosujących ETN
prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	„Okolo 1000 rocznie”	„12 000 chorych w Polsce – dane NFZ”	„3%”	„okolo 500 chorych”
[REDAKTOWANE]	„Ok. 6/100 000 dzieci ogółem, wszystkie postaci MIZS”	„Ok. 500 dzieci w Polsce ma przebieg agresywny”	„Ok. 70 (dane wg moich szacunków)”	„ok. 20-25% pacjentów”
[REDAKTOWANE]	„Okolo 5-10/100 000 (brak dokładnych badań epidemiologicznych)”	„Okolo 80-100/100 000 (brak dokładnych badań epidemiologicznych)”	„W rejestrach Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)”	W rejestrach Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ)”
[REDAKTOWANE]	„5-10/100 000”	„Ok. 100/100 000 (dane są niepewne)”	„Nie wiem”	„Nie są publikowane liczby dzieci leczonych tymi lekami [AOTM: adalimumab i etanercept] w Polsce”

W przedstawionych poniżej tabelach zestawiono wyniki oszacowań analizy wpływu na system ochrony zdrowia wnioskodawcy dla scenariusza istniejącego oraz nowego w wariantcie podstawowym oraz koszty inkrementalne dla wariantu podstawowego i wariantów skrajnych (minimalny i maksymalny). Wszystkie oszacowania przedstawiono w wariantcie z uwzględnieniem lub bez uwzględnienia RSS zaproponowanego przez wnioskodawcę. Oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach oparto na wynikach oszacowania liczebności pacjentów.

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: sc. istniejący i sc. nowy oraz koszty inkrementalne – wariant prawdopodobny z RSS i bez RSS

Kategoria kosztów	Rok 1 [mln PLN]	Rok 2 [mln PLN]	Rok 3 [mln PLN]	Rok 4 [mln PLN]	Rok 5 [mln PLN]
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i perspektywa wspólna</b>					
<b>SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY</b>					
<b>koszty ADA</b>					
koszty ETN	18,41	20,33	22,26	24,19	26,12
koszty podania ADA	0,44	0,49	0,53	0,58	0,63
koszty podania ETN	5,10	5,64	6,17	6,72	7,25
<b>KOSZTY CAŁKOWITE</b>					
<b>SCENARIUSZ NOWY</b>					
<b>Bez uwzględnienia RSS</b>					
<b>koszty ADA</b>					
koszty ETN	17,13	17,84	18,34	18,64	18,73
koszty podania ADA	0,56	0,71	0,87	1,05	1,24
koszty podania ETN	4,64	4,76	4,84	4,84	4,77
<b>KOSZTY CAŁKOWITE</b>					
<b>Z uwzględnieniem RSS</b>					
<b>koszty ADA</b>					
koszty ETN	17,13	17,84	18,34	18,64	18,73
koszty podania ADA	0,56	0,71	0,87	1,05	1,24
koszty podania ETN	4,64	4,76	4,84	4,84	4,77
<b>KOSZTY CAŁKOWITE</b>					
<b>KOSZTY INKREMENTALNE</b>					
<b>Bez uwzględnienia RSS</b>					
<b>koszty inkrementalne ADA</b>					
koszty inkrementalne ETN	- 1,28	- 2,49	- 3,92	- 5,55	- 7,39
koszty inkrementalne podania ADA	+ 0,12	+ 0,22	+ 0,34	+ 0,47	+ 0,61
koszty inkrementalne podania ETN	- 0,46	- 0,88	- 1,33	- 1,88	- 2,48
<b>CAŁKOWITE KOSZTY INKREMENTALNE</b>					
<b>Z uwzględnieniem RSS</b>					
<b>koszty inkrementalne ADA</b>					
koszty inkrementalne ETN	-1,28	-2,49	-3,92	- 5,55	-7,39
koszty inkrementalne podania ADA	+ 0,12	+ 0,22	+ 0,34	+ 0,47	+ 0,61
koszty inkrementalne podania ETN	-0,46	-0,88	-1,33	-1,88	-2,48
<b>CAŁKOWITE KOSZTY INKREMENTALNE</b>					

RSS (ang. *Risk sharing scheme*) – instrument podziału ryzyka; ADA – adalimumab; ETN – etanercept

Zgodnie z Analizą wpływu na system ochrony zdrowia przedłożonej przez wnioskodawcę w przyjętym horyzoncie czasowym wydatki płatnika publicznego (NFZ) oraz wydatki z perspektywy wspólnej związane z realizacją programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” w scenariuszu istniejącym wyniosą łącznie: [redacted]

W przyjętym horyzoncie czasowym łączne wydatki płatnika publicznego związane z realizacją programu lekowego „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)” w scenariuszu nowym w wariantcie prawdopodobnym z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka wyniosą: [redacted]

[redacted]. Natomiast wydatki na produkt leczniczy Humira (bez kosztów podania) z uwzględnieniem zaproponowanego RSS wyniosą: [redacted]

W scenariuszu nowym w wariancie prawdopodobnym bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka w scenariuszu nowym wydatki wyniosą: [redacted].

W przypadku nieuwzględnienia zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka wydatki na produkt leczniczy Humira wyniosą: [redacted].

W wariancie prawdopodobnym bez uwzględnienia proponowanego mechanizmu podziału ryzyka koszty związane z realizacją wnioskowanego programu lekowego, uwzględniającego rozszerzenie populacji dzieci leczonych z zastosowaniem ADA, wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego w każdym z analizowanych okresów refundacji (1-5 rok finansowania). W wariancie podstawowym scenariusza nowego bez uwzględnienia zaproponowanego RSS koszty inkrementalne przy wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego [redacted].

Łączne wydatki inkrementalne związane z refundacją produktu leczniczego Humira [redacted] w pierwszym roku finansowania, 4 [redacted] w drugim roku finansowania [redacted] w trzecim roku finansowania, [redacted] w czwartym roku finansowania oraz [redacted] w ostatnim roku finansowania.

W wariancie prawdopodobnym z uwzględnieniem proponowanego mechanizmu podziału ryzyka koszty związane z realizacją wnioskowanego programu lekowego, uwzględniającego rozszerzenie populacji dzieci leczonych z zastosowaniem ADA, wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego w pierwszych 4 latach finansowania oraz [redacted]. W wariancie podstawowym scenariusza nowego z uwzględnieniem zaproponowanego RSS koszty inkrementalne przy wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego będą [redacted] oraz [redacted] w ostatnim roku finansowania. Koszty inkrementalne odnoszące się jedynie do refundacji wnioskowanej technologii wzrosną w każdym z analizowanych okresów o 0,86 mln PLN w pierwszym roku, [redacted] w drugim roku, [redacted] w trzecim roku, [redacted] w czwartym roku oraz 9,43 mln PLN w ostatnim roku finansowania.

W tabelach poniżej przedstawiono oszacowania wykonane na podstawie analizy wnioskodawcy przedstawiające koszty inkrementalne wynikające z wprowadzenia scenariusza nowego w wariantach skrajnych (minimalnym i maksymalnym) z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka.

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne bez RSS i z RSS

	Kategoria kosztów	Rok 1 [mln PLN]	Rok 2 [mln PLN]	Rok 3 [mln PLN]	Rok 4 [mln PLN]	Rok 5 [mln PLN]
<b>Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i perspektywa wspólna</b>						
<b>WARIANT MINIMALNY</b>	<b>Bez uwzględnienia RSS</b>					
	<b>koszty inkrementalne ADA</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	koszty inkrementalne ETN	+ 0,09	+ 0,16	+ 0,22	+ 0,29	+ 0,36
	koszty inkrementalne podania ADA	-1,02	-1,82	-2,63	-3,44	-4,27
	koszty inkrementalne podania ETN	-0,37	-0,63	-0,89	-1,15	-1,43
	<b>CAŁKOWITE KOSZTY INKREMENTALNE</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	<b>Z uwzględnieniem RSS</b>					
	<b>koszty inkrementalne ADA</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	koszty inkrementalne ETN	+ 0,09	+ 0,16	+ 0,22	+ 0,29	+ 0,36
	koszty inkrementalne podania ADA	-1,02	-1,82	-2,63	-3,44	-4,27
koszty inkrementalne podania ETN	-0,37	-0,63	-0,89	-1,15	-1,43	
<b>CAŁKOWITE KOSZTY INKREMENTALNE</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
<b>WARIANT MAKSYMALNY</b>	<b>Bez uwzględnienia RSS</b>					
	<b>koszty inkrementalne ADA</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	koszty inkrementalne ETN	+ 0,13	+ 0,25	+ 0,39	+ 0,59	+ 0,83
	koszty inkrementalne podania ADA	-1,35	-2,79	-4,64	-7,00	-10,00
	koszty inkrementalne podania ETN	-0,5	-0,98	-1,59	-2,36	-3,34
	<b>CAŁKOWITE KOSZTY INKREMENTALNE</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	<b>Z uwzględnieniem RSS</b>					
	<b>koszty inkrementalne ADA</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	koszty inkrementalne ETN	0,13	0,25	0,39	0,59	0,83
	koszty inkrementalne podania ADA	-1,35	-2,79	-4,64	-7,00	-10,00
koszty inkrementalne podania ETN	-0,50	-0,98	-1,59	-2,36	-3,34	
<b>CAŁKOWITE KOSZTY INKREMENTALNE</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

RSS (ang. *Risk sharing scheme*) – instrument podziału ryzyka; ADA – adalimumab; ETN – etanercept

W przypadku obu wariantów skrajnych bez uwzględnienia proponowanego RSS koszty związane z realizacją wnioskowanego PL, uwzględniającego rozszerzenie populacji dzieci leczonych z zastosowaniem ADA, wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego w każdym z analizowanych okresów refundacji (1-5 rok finansowania). W wariantcie minimalnym scenariusza nowego bez uwzględnienia RSS koszty inkrementalne przy wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego [redacted]

Łączne wydatki inkrementalne związane z refundacją produktu leczniczego Humira [redacted] w pierwszym roku finansowania, [redacted] w drugim roku finansowania, [redacted] w trzecim roku finansowania, [redacted] w czwartym roku finansowania oraz [redacted] w ostatnim roku finansowania. W wariantcie maksymalnym scenariusza nowego bez uwzględnienia RSS koszty inkrementalne przy wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego [redacted]

Łączne wydatki inkrementalne związane z refundacją produktu leczniczego Humira [redacted] w pierwszym roku finansowania, [redacted] w drugim roku finansowania, [redacted] w trzecim roku finansowania, [redacted] w czwartym roku finansowania oraz [redacted] w ostatnim roku finansowania.

W przypadku obu wariantów skrajnych z uwzględnieniem proponowanego RSS koszty związane z realizacją wnioskowanego PL wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego w pierwszych 4 latach refundacji oraz [redacted] finansowania. W wariantcie minimalnym scenariusza nowego z uwzględnieniem zaproponowanego RSS koszty inkrementalne przy wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego [redacted] oraz [redacted]

Łączne wydatki inkrementalne związane z refundacją produktu Humira [redacted] w pierwszym roku finansowania, [redacted] w drugim roku finansowania, [redacted] w trzecim roku finansowania, [redacted] w czwartym roku finansowania oraz [redacted] w ostatnim roku finansowania. W wariantcie maksymalnym scenariusza nowego z uwzględnieniem zaproponowanego RSS koszty inkrementalne przy wprowadzeniu wnioskowanego programu [redacted]

Łączne wydatki inkrementalne związane z refundacją produktu leczniczego Humira wzrosną [redacted] w pierwszym roku finansowania [redacted] w drugim roku finansowania, [redacted] w trzecim roku finansowania, [redacted] w czwartym roku finansowania oraz [redacted] w ostatnim roku finansowania.

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie wykonano obliczeń własnych.

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag. Opis mechanizmu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka znajduje się w rozdziale: 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją, w tabeli 9.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

W poniższej tabeli przedstawiono różnice w brzmieniu zapisów uzgodnionego projektu programu lekowego: „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 08)” (w ramach którego ADA będzie finansowany ze środków publicznych u chorych na MIZS od 2 r.ż.), w porównaniu do zapisów aktualnie obowiązującego programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, w ramach którego ADA, stosowany jest u pacjentów w wieku 13 lat i powyżej oraz który dotyczy nie tylko terapii MIZS, ale również RZS. Do najważniejszych modyfikacji względem obowiązującego PL należą:

- ograniczenie populacji docelowej jedynie do pacjentów z MIZS (aktualnie MIZS oraz RZS);
- uwzględnienie ADA jako jedynej opcji terapeutycznej (aktualnie ADA, ETN, infliksymab oraz rytuksymab);
- kwalifikacja pacjentów od 2 r.ż. i związana z tym zmiana zakresów dawkowania ADA (aktualnie kwalifikacja do leczenia ADA uwzględnia pacjentów w wieku 13 lat i powyżej);
- usunięcie z kryteriów włączenia pacjentów z postacią uogólnioną MIZS;
- zdefiniowanie rekomendowanych dawek LMPCh innych niż metotreksat;
- brak dopuszczenia możliwości odstąpienia od obowiązkowego leczenia LMPCh w szczególnych przypadkach;
- wydłużenie czasu terapii lekiem biologicznym w ramach PL po osiągnięciu niskiej aktywności choroby do 24 miesięcy;
- zaostrzenie kryteriów wyłączenia z PL zdefiniowane jako brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie oraz utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie poprzez skrócenie tego okresu do 3 miesięcy (aktualnie 6 miesięcy);

- wprowadzenie dodatkowego kryterium wyłączenia z PL określonego jako brak uzyskania niskiej aktywności choroby po 12 miesiącach leczenia;
- zintensyfikowanie monitorowania leczenia poprzez wprowadzenie obowiązku wykonywania badań co 90 dni (aktualnie 180 dni) oraz włączenie do listy obowiązkowych badań diagnostycznych monitorowania poziomu enzymów wątrobowych.

Szczegółową analizę wszystkich proponowanych zmian opisano w tabeli poniżej.

Wnioskowany (MIZS)	Obowiązujący (RZS i MIZS – opis ze szczególnym uwzględnieniem populacji pacjentów z MIZS)	Zakres zmian we wnioskowanym programie lekowym względem obowiązującego programu lekowego
KRYTERIA KWALIFIKACJI		
<p>Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p>	<p>Pacjent jest kwalifikowany do programu i kolejnych linii leczenia biologicznego przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p>	<p>Mimo, że w ramach kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego PL nie wyszczególniono informacji, iż Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych oprócz kwalifikacji pacjenta do PL, dokonuje również kwalifikacji do kolejnych linii leczenia biologicznego, informację taką zawarto w dalszej części PL i wyjaśniono, że zmiana terapii na terapię innym lekiem biologicznym stosowanym w ramach programów lekowych wymaga uzyskania zgody ww. Zespołu.</p>
<p>Do programu kwalifikuje się:</p> <p>a) pacjentów w wieku 2 lat i powyżej, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma syntetycznymi konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) w pełnych dawkach (w tym maksymalnymi dawkami metotreksatu) przez minimum 3 miesiące każdym, spełniających kryteria rozpoznania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- umiarkowanego do ciężkiego czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS),</li> <li>- lub skąpostawowej postaci MIZS, rozszerzającej się i przetrwałej ponad 6 miesięcy.</li> </ul> <p>b) Pacjentów poddanych wcześniej leczeniu wielostawowej lub skąpostawowej postaci MIZS w ramach programu lekowego, lekiem biologicznym innym niż adalimumab, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wystąpiły działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie podawania leku</li> <li>- lub wystąpił brak albo utrata adekwatnej odpowiedzi na zastosowane leczenie (zgodnie z definicją zawartą w kryteriach zakończenia udziału w programie terapii biologicznej lub zakończenia udziału w danym rzucie terapii biologicznej w programie lekowym dotyczącym pacjentów z MIZS).</li> </ul>	<p>Świadczeniobiorcy z MIZS zakwalifikowani do programu, kwalifikowani są do leczenia inhibitorami TNF alfa:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) w przypadku adalimumabu – pacjenci w wieku 13 lat i powyżej</li> <li>2) w przypadku etanerceptu – pacjenci powyżej 4 roku życia.</li> </ol> <p>Pacjenci z RZS i MIZS, u których nastąpiło niepowodzenie w stosowaniu terapii co najmniej dwoma tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w przypadku MIZS przez okres co najmniej 3 miesięcy każdym, w tym terapii maksymalnymi dawkami metotreksatu (ewentualnie w postaci podskórnej) wskazanymi w opisie programu (o ile nie było objawów nietolerancji, zmuszających do ich zmniejszenia).</li> </ul> <p>Okres leczenia metotreksatem, jako jednym z dwóch leków, musi uwzględniać dodatkowo okres dochodzenia do dawkowania maksymalnego.</p> <p>Pacjenci z MIZS o agresywnym przebiegu.</p> <p>Pacjenci z MIZS z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości, z towarzyszącym bólem, tklivością lub oboma tymi cechami.</p> <p>Pacjenci z innymi postaciami RZS i MIZS, niezależnie od wartości DAS 28 i DAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- z zapaleniem błony naczyniowej oka</li> <li>- z postacią uogólnioną (zespół Stilla)</li> <li>- z RZS powikłanym krioglobulinemią</li> <li>- z postacią skąpostawową rozszerzającą się i przetrwałą ponad 6 miesięcy mimo leczenia metotreksatem</li> <li>- w innym uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zgodnie z wnioskowanym PL do leczenia adalimumabem mają być kwalifikowani pacjenci od 2 roku życia, a nie pacjenci w wieku 13 lat i powyżej jak w obowiązującym PL.</li> <li>- Wnioskowany PL nie obejmuje leczenia pacjentów innymi lekami biologicznymi poza adalimumabem.</li> <li>- W ramach wnioskowanego PL oprócz wymogu uprzedniego leczenia metotreksatem w dawkach maksymalnych, doprecyzowano kwestię stosowania pozostałych LMPCh w pełnych dawkach, podając równocześnie ich zakres.</li> <li>- Kryteria włączenia do wnioskowanego PL obejmują jedynie pacjentów z MIZS, bez uwzględnienia chorych z RZS.</li> <li>- W kryteriach włączenia do wnioskowanego PL nie uwzględniono dodatkowej grupy chorych opisanej w obowiązujących PL obejmującej pacjentów z MIZS z co najmniej 5 obrzękniętymi stawami i co najmniej 3 stawami o ograniczonej ruchomości, z towarzyszącym bólem, tklivością lub oboma tymi cechami, pacjentów z innymi postaciami RZS i MIZS, niezależnie od wartości DAS 28 i DAS: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ z zapaleniem błony naczyniowej oka</li> <li>▪ z postacią uogólnioną (zespół Stilla)</li> <li>▪ z RZS powikłanym krioglobulinemią</li> </ul> </li> <li>▪ w innym uzasadnionych przypadkach po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</li> <li>- W kryteriach włączenia do wnioskowanego PL uwzględniono pacjentów poddanych wcześniej leczeniu wielostawowej lub skąpostawowej postaci MIZS w ramach PL, lekiem biologicznym innym niż adalimumab, u których wystąpiły działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie podawania leku lub wystąpił brak albo utrata adekwatnej odpowiedzi na zastosowane leczenie.</li> </ul>
<p>U dzieci do 16 roku życia rekomendowana dawka metotreksatu wynosi 20 mg/m<sup>2</sup> na tydzień (maksymalnie 25 mg na tydzień, ewentualnie podskórnie), sulfasalazyny 30 mg/kg m.c./dobę, cyklosporyny A 5 mg/kg m.c./dobę, chlorochiny 250 mg/dobę (od 14 roku życia), jeżeli leczenie jest dobrze tolerowane.</p>	<p>Metotreksat (w formie doustnej lub podskórnej) należy podawać w dawce 25 mg/tydzień, jeżeli taka dawka jest tolerowana. U dzieci do 16 roku życia stosowana dawka metotreksatu powinna wynosić 10-20 mg/m<sup>2</sup> na tydzień (maksymalnie 25 mg/m<sup>2</sup> na tydzień).</p>	<p>W ramach kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego PL wskazano rekomendowane dawki LMPCh dla dzieci do 16 roku życia – nie tylko metotreksatu jak w przypadku obowiązującego PL, lecz również sulfasalazyny, cyklosporyny A oraz chlorochiny. Nie podano zakresu dawek dla pacjentów powyżej 16 roku życia.</p>
<p>Przez niewystarczającą odpowiedź na leczenie klasycznymi LMPCh należy rozumieć:</p> <p>a) w przypadku czynnego wielostawowej MIZS – obecność co najmniej 5</p>	<p>nd</p>	<p>W ramach kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego PL opisano definicję niewystarczającej odpowiedzi na leczenie klasycznymi</p>



Wnioskowany (MIZS)	Obowiązujący (RZS i MIZS – opis ze szczególnym uwzględnieniem populacji pacjentów z MIZS)	Zakres zmian we wnioskowanym programie lekowym względem obowiązującego programu lekowego
<p>stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością oraz bolesnością, przyspieszone powyżej normy OB i ocenę przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 4 w 10 punktowej skali;</p> <p>b)w przypadku skąpostawowej postaci MIZS – obecność do najmniej 2 stawów obrzękniętych lub z ograniczoną ruchomością oraz bolesnością, przyspieszone dwukrotnie powyżej normy OB i ocenę przez lekarza aktywności choroby na co najmniej 7 w 10 punktowej skali.</p>		LMPCh.
<p>W przypadku miesięczkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia i do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki adalimumabu.</p>	<p>W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń do 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki adalimumabu.</p>	<p>Zapis sprecyzowano o informację, że zgoda na świadomą kontrolę urodzeń wymagana jest nie tylko przez 6 miesięcy po zakończeniu terapii adalimumabem ale również w jej przebiegu.</p>
nd	<p>W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynującego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, leczenie biologiczne może być rozpoczęte jeszcze przed zakończeniem obowiązkowego dla pozostałych postaci RZS i MIZS okresu leczenia klasycznymi lekami DMARD.</p>	<p>We wnioskowanym PL nie zamieszczono zapisu o możliwości odstąpienia od obowiązkowego leczenia LMPCh (DMARD) w szczególnych przypadkach.</p>
<p>KRYTERIA STANOWIĄCE PRZECIWWSKAZANIA DO KWALIFIKACJI DO PROGRAMU</p>	<p>KRYTERIA WYŁĄCZENIA Z PROGRAMU I PRZECIWWSKAZANIA DO KWALIFIKACJI I PONOWNEGO WŁĄCZENIA DO PROGRAMU</p>	
<p>13)ciąża lub laktacja;</p> <p>14)nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą;</p> <p>15)czynne ciężkie zakażenia;</p> <p>16)przebyte w ciągu ostatnich 3 miesięcy:</p> <p>d)zapalenie wątroby,</p> <p>e)zapalenie płuc,</p> <p>f)odmiedniczkowe zapalenie nerek</p> <p>17)przebyte w ciągu ostatnich 2 miesięcy choroby wywołane przez:</p> <p>d)wirus cytomegalii,</p> <p>e)Pneumocystis jiroveci (carini),</p> <p>f)Mycobacterium tuberculosis lub inne lekooporne mykobakterie</p> <p>18)infekcja HIV;</p> <p>19)niewydolność serca, płuc, nerek lub wątroby – wg decyzji lekarza prowadzącego;</p> <p>20)choroby demielinizacyjne;</p> <p>21)pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna;</p> <p>22)stany przedrakowe, czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenia zakończono w ciągu ostatnich 5 lat;</p> <p>23)aktywna przewlekła choroba wątroby;</p> <p>24)inne okoliczności dyskwalifikujące do leczenia inhibitorami TNF alfa – wg decyzji lekarza prowadzącego.</p>	<p>1) stwierdzenie ciąży, okres karmienia;</p> <p>2) nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą;</p> <p>3) niewydolność serca (powyżej II klasy NYHA);</p> <p>4) przebyte infekcje, takie jak zapalenie wątroby, płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek w okresie ostatnich 3 miesięcy;</p> <p>5) przebyte zakażenia oportunistyczne w okresie ostatnich 2 miesięcy, aktywne infekcje spowodowane Cytomegalowirusem, Pneumocystis carini, oporne na leki atypowych mykobakterii, zakażenia gruźlicze;</p> <p>6) udokumentowana infekcja HIV;</p> <p>7) nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby w trakcie leczenia;</p> <p>8) stwierdzone choroby demielinizacyjne;</p> <p>9) wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej;</p> <p>10) stwierdzone stany przedrakowe, choroby nowotworowe, także rozpoznane i wyleczone w okresie ostatnich 5 lat;</p> <p>11) obecność aktywnej choroby alkoholowej, poalkoholowego uszkodzenia wątroby lub obecność każdej innej przewlekłej choroby wątroby.</p>	<p>–Rozpatrzenie przeciwwskazań dotyczących niewydolności serca, płuc, nerek lub wątroby pozostawiono do decyzji lekarza prowadzącego.</p> <p>–Nie wyszczególniono choroby alkoholowej jako przykładu przewlekłej choroby wątroby i ograniczono się do zapisu: „aktywna przewlekła choroba wątroby”</p> <p>–Dodano przeciwwskazanie „inne okoliczności dyskwalifikujące do leczenia inhibitorami TNF alfa – wg decyzji lekarza prowadzącego”</p>
<p>CZAS LECZENIA W PROGRAMIE</p>	<p>KRYTERIA ZAKOŃCZENIA UDZIAŁU W PROGRAMIE TERAPII BIOLOGICZNEJ LUB ZAKOŃCZENIA UDZIAŁU W DANYM RZUCIE TERAPII BIOLOGICZNEJ - razem z kryteriami kwalifikacji określają czas leczenia w PL</p>	
<p>CZAS LECZENIA W PROGRAMIE</p> <p>1. Pacjenci, u których uzyskano niską aktywność choroby są leczeni jedną cząsteczką leku biologicznego w ramach programu nie dłużej niż przez 24 miesiące</p>	<p>W przypadku pacjentów z MIZS:</p> <p>a) brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie – stwierdzenie po 6 miesiącach terapii braku efektów terapii lub ponowne zaostrenie aktywności choroby,</p>	<p>–Zdefiniowano pojęcie „niskiej aktywności choroby”.</p> <p>–Czas leczenia lekiem biologicznym w ramach programu lekowego po osiągnięciu niskiej aktywności choroby wydłużono do okresu</p>

Wnioskowany (MIZS)	Obowiązujący (RZS i MIZS – opis ze szczególnym uwzględnieniem populacji pacjentów z MIZS)	Zakres zmian we wnioskowanym programie lekowym względem obowiązującego programu lekowego
<p>łącznie. Niską aktywność choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich niżej wymienionych kryteriów:</p> <p>a) ilość obrzękniętych stawów – 1 lub mniej,  b) ilość stawów z ograniczoną ruchomością – 1 lub mniej,  c) ocena aktywności choroby dokonana przez lekarza na skali VAS – nie więcej niż 20  d) ocena przez pacjenta lub opiekuna samopoczucia na skali VAS – nie więcej niż 20  e) brak zapalenia błony naczyniowej oka,  f) wartość OB poniżej 28 oraz CRP poniżej 10 mg/ml (z wyłączeniem podwyższonych wartości wynikających z innych przyczyn niż MIZS),  g) wskaźnik stanu funkcjonalnego dziecka (CHAQ) – nie więcej niż 1,  h) czas trwania sztywności porannej – nie dłużej niż 15 minut,  i) prawidłowy rozwój dziecka ze szczególnym uwzględnieniem wzrostu.</p> <p>2. Pacjenci wyłączeni z programu z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby, u których doszło do nawrotu aktywnej choroby zapalnej (obecność co najmniej dwóch bolesnych i obrzękniętych stawów) w ciągu 90 dni od zaprzestania podawania leku biologicznego, mogą być leczeni dłużej niż przez 24 miesiące, na zasadach określonych w niniejszym programie, po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>3. Po ukończeniu przez pacjenta 18 roku życia stosuje się program dla dorosłych z ograniczeniami rejestracyjnymi dotyczącymi MIZS.</p> <p><b>KRYTERIA WYŁĄCZENIA Z PROGRAMU</b></p> <p>1) Brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii (+/- 14 dni) definiowany jako brak poprawy w zakresie 3 z 6 parametrów o co najmniej 30% od wartości wyjściowych, przy możliwym pogorszeniu 1 parametru, jednak nie więcej niż o 30% od wartości wyjściowej (ocena poprawy według Gianiniego)</p> <p>2) Utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona po każdym kolejnych 3 miesiącach definiowanej jako brak poprawy w zakresie 3 z 6 parametrów o co najmniej 30% od wartości uzyskanych na poprzedniej wizycie monitorującej, przy możliwym pogorszeniu 1 parametru, jednak nie więcej niż o 30% od wartości uzyskanych na poprzedniej wizycie monitorującej (ocena poprawy wg Gianiniego)</p> <p>3) Brak uzyskania po 12 miesiącach leczenia niskiej aktywności choroby</p> <p>4) Uzyskanie niskiej aktywności choroby oraz utrzymanie się tej odpowiedzi w trakcie 2 kolejnych wizyt monitorujących w odstępach 6-miesięcznych .</p> <p>5) Wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:</p> <p>a) reakcja alergiczna na substancję czynną lub substancję pomocniczą,  b) zakażenie o ciężkim przebiegu,  c) nasilenie się objawów niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby,  d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna,  e) choroba nowotworowa.</p>	<p>określone na podstawie kryteriów poprawy według Gianiniego (przynajmniej 30% polepszenie w 3 z 6 parametrów, z tym że w pozostałych parametrach nie może dojść do pogorszenia o 30% więcej niż w jednym parametrze),</p> <p>b) utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie – stwierdzenie po każdym kolejnych 6 miesiącach terapii dalszego postępu efektów terapii lub ponowne zaostrożenie aktywności choroby, określane na podstawie kryteriów poprawy według Gianiniego (przynajmniej 30% polepszenie w 3 z 6 parametrów, z tym że w pozostałych parametrach nie może dojść do pogorszenia o 30% więcej niż w jednym parametrze), ewentualne dalsze leczenie lekiem biologicznym jest możliwe jedynie po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych,</p> <p>c) wystąpienie działań niepożądanych, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- reakcja alergiczna na lek,</li> <li>- zakażenie o ciężkim przebiegu,</li> <li>- objawy niewydolności serca, płuc, nerek, wątroby,</li> <li>- wystąpienie pancytopenii i niedokrwistości aplastycznej,</li> <li>- stwierdzenie choroby nowotworowej.</li> </ul> <p>Po stwierdzeniu uzyskania niskiego poziomu aktywności choroby lub wejścia pacjenta w remisję, po 30 dniach od jej stwierdzenia należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologię krwi;</li> <li>2) OB;</li> <li>3) białko C-reaktywne;</li> <li>4) obliczenie wartości wskaźnika DAS 28 lub DAS.</li> </ol> <p>Po 18 miesiącach utrzymywania się niskiej aktywności choroby należy rozważyć zaprzestanie terapii lekiem biologicznym. W powyższej sytuacji należy utrzymać lub wdrożyć terapię innym lekiem modyfikującym przebieg choroby. Częsteczką preferowaną jest metotreksat.</p> <p>Ewentualne dalsze leczenie lekiem biologicznym jest możliwe jedynie po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>Po ukończeniu przez pacjenta 18 roku życia stosuje się program dla dorosłych z ograniczeniami rejestracyjnymi dotyczącymi MIZS, po zgłoszeniu i dokonaniu poprawnej rejestracji w aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p>	<p>nie dłuższego niż 24 miesiące. Jednocześnie podkreślono, że ograniczenie czasowe odnosi się do leczenia jedną cząsteczką leku biologicznego.</p> <p>-Doprecyzowano, iż ponowne włączenie do PL możliwe jest w przypadku, gdy w przeciągu 90 dni od zaprzestania podawania leku biologicznego doszło do nawrotu aktywnej choroby zapalnej.</p> <p>-doprecyzowano kryteria wyłączenia z PL oraz kryteria zmiany terapii na terapię innym lekiem biologicznym stosowanym w ramach PL. Jednocześnie decyzję o ewentualnej kontynuacji terapii pozostawiono do decyzji Zespołu.</p> <p>-Kryteria wyłączenia z PL zaostrzono do braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie oraz utraty adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 3, a nie jak dotychczas po 6 miesiącach leczenia. Dodatkowo za kryterium wyłączenia z PL uznano brak uzyskania po 12 miesiącach terapii niskiej aktywności choroby.</p> <p>-W ramach wnioskowanego PL ustalono, że kryterium wyłączenia z PL nie jest wystąpienie objawów niewydolności serca, płuc, nerek i wątroby lecz ich nasilenie.</p>
<p><b>KRYTERIA PONOWNEGO WŁĄCZENIA DO PROGRAMU</b></p>		
<p>Pacjent, u którego zaprzestano podawania adalimumabu w ramach programu i</p>	<p>Świadczeniobiorca, u którego zaprzestano podawania leku wymienionego w</p>	<p>-We wnioskowanym PL zdefiniowano nawrót choroby i określono</p>

Wnioskowany (MIZS)	Obowiązujący (RZS i MIZS – opis ze szczególnym uwzględnieniem populacji pacjentów z MIZS)	Zakres zmian we wnioskowanym programie lekowym względem obowiązującego programu lekowego
zastosowanego zgodnie z jego zapisami z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby (obecność co najmniej 2 bolesnych i obrzękniętych stawów) jest włączany do leczenia w ramach programu bez kwalifikacji, po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.	programie i zastosowanego zgodnie z jego zapisami, z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby lub remisji i u którego w trakcie badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby jest włączany do leczenia w ramach programu bez wstępnej kwalifikacji. Pacjent jest włączany do ponownego leczenia lekiem, którego zastosowanie wywołało niski poziom aktywności choroby lub remisję.	jako obecność co najmniej 2 bolesnych i obrzękniętych stawów. –Doprecyzowano, iż ponowne włączenie do PL możliwe jest po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.
<b>KRYTERIA ZMIANY TERAPII NA TERAPIĘ INNYM LEKIEM BIOLOGICZNYM STOSOWANYM W RAMACH PROGRAMÓW LEKOWYCH</b>		
<p>1)Zmiana terapii na inną możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:</p> <p>a)wystąpienie nadwrażliwości na aktywną cząsteczkę leku biologicznego lub substancje pomocnicze;</p> <p>b)wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem aktywnej cząsteczki leku biologicznego, których uniknięcie jest możliwe po podaniu innego leku biologicznego;</p> <p>c)stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania aktywnej cząsteczki leku biologicznego;</p> <p>d)brak lub utrata adekwatnej odpowiedzi na poprzednio zastosowany lek biologiczny;</p> <p>e)brak uzyskania niskiej aktywności choroby po 12 miesiącach terapii.</p> <p>2.Zmiana terapii wymaga uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>3.W zakresie terapii MIZS ramach programów lekowych, nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa.</p>	<p>1. Pacjent będący w trakcie terapii przy użyciu leku - inhibitora TNF alfa i u którego występuje adekwatna odpowiedź na prowadzoną terapię, nie ma zamienianej aktualnie stosowanej terapii na inną.</p> <p>2. Terapia pierwszoliniowa jest prowadzona w najniższej dawce, zarejestrowanej jako skuteczna.</p> <p>3. Każdorazowo zmiana terapii na terapię innym lekiem wymaga uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych.</p> <p>4. Zamiana terapii pierwszoliniowej na terapię inną cząsteczką leku - inhibitora TNF alfa, stosowaną razem z metotreksatem, lub jako monoterapia wymienioną w terapeutycznym programie zdrowotnym, możliwa jest tylko w następujących sytuacjach:</p> <p>1) brak skuteczności stosowania terapii pierwszoliniowej po 3 miesiącach jej stosowania;</p> <p>2) u chorych na MIZS brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie po pierwszych 6 miesiącach leczenia pierwszym zastosowanym lekiem (z uwzględnieniem ograniczeń wskazanych w pkt. B.2.1);</p> <p>3) wystąpienie nadwrażliwości na aktywną cząsteczkę leku biologicznego lub substancje pomocnicze;</p> <p>4) wystąpienie nadwrażliwości na cząsteczkę metotreksatu lub wystąpienie działań niepożądanych związanych z podaniem metotreksatu i w związku z tym brak możliwości zastosowania aktywnej cząsteczki leku biologicznego jeżeli ta musi być stosowana wraz z metotreksatem;</p> <p>5) wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem aktywnej cząsteczki leku biologicznego, których uniknięcie jest możliwe oraz potwierdzone naukowo po podaniu innej cząsteczki leku - inhibitora TNF alfa;</p> <p>6) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem lekarskim pacjenta (wykonanym w związku z realizacją programu) przeciwwskazań do podawania aktywnej cząsteczki leku biologicznego lub metotreksatu.</p>	<p>–We wnioskowanym PL nie ograniczono możliwości zmiany terapii jedynie do inhibitorów TNF alfa.</p> <p>–We wnioskowanym PI jako kryterium zmiany terapii uwzględniono brak uzyskania niskiej aktywności choroby po 12 miesiącach terapii oraz dodano zapis o braku możliwości zastosowania więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa w zakresie terapii MIZS w ramach programów lekowych.</p>
<b>DAWKOWANIE</b>		
Zgodnie z dawkowaniem określonym w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Adalimumab podaje się z metotreksatem w maksymalnej zalecanej lub tolerowanej przez chorego dawce, chyba że występują przeciwwskazania do stosowania metotreksatu. W takim przypadku adalimumab należy podawać z innymi wymienionymi w programie LMPCh, wyjątkowo w monoterapii.	Adalimumab należy podawać w dawce 40 mg, we wstrzyknięciu podskórnym co dwa tygodnie. Leczenie adalimumabem wymaga równoczesnego podawania metotreksatu. Jednak w przypadku niemożności podania metotreksatu adalimumab może być podany jako monoterapia.	Zmiany zakresu dawkowania wynikają jedynie z poszerzenia populacji pacjentów o dzieci powyżej 2 roku życia.
<b>BADANIA PRZY KWALIFIKACJI</b>		
W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie konieczne jest wykonanie następujących badań:	W ramach kwalifikacji świadczeniobiorcy do udziału w programie konieczne jest wykonanie następujących badań:	W porównaniu z obowiązującym PL dla grupy pacjentów z MIZS, spośród badań przy kwalifikacji we wnioskowanym PL nie

Wnioskowany (MIZS)	Obowiązujący (RZS i MIZS – opis ze szczególnym uwzględnieniem populacji pacjentów z MIZS)	Zakres zmian we wnioskowanym programie lekowym względem obowiązującego programu lekowego
1) morfologia krwi; 2) płytki krwi (PLT); 3) odczyn Biernackiego (OB); 4) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 5) aminotransferaza alaninowa (AIAT); 6) stężenie kreatyniny w surowicy; 7) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 8) badanie ogólne moczu; 9) próba tuberkulinowa lub Quantiferon test; 10) antygen HBS; 11) przeciwciała HCV; 12) antygen wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 13) EKG z opisem; 14) RTG klatki piersiowej z opisem	1) morfologia krwi; 2) płytki krwi (PLT); 3) odczyn Biernackiego (OB); 4) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 5) aminotransferaza alaninowa (AIAT); 6) stężenie kreatyniny w surowicy; 7) stężenie białka C-reaktywnego (CRP); 8) badanie ogólne moczu; 9) próba tuberkulinowa lub Quantiferon test; 10) obecność antygenu HBS; 11) przeciwciała anti-HCV; 12) obecność antygenu wirusa HIV (HIV Ag/Ab Combo); 13) stężenie elektrolitów w surowicy; 14) RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 m-cy przed kwalifikacją); 15) EKG z opisem; 16) u kobiet zaleca się wykonanie mammografii lub USG piersi.	uwzględniono stężenia elektrolitów w surowicy oraz zalecenia wykonywania mammografii lub USG w kobiet.
<b>MONITOROWANIE LECZENIA</b>		
<p>W celu monitorowania leczenia wykonuje się zgodnie z Charakterystyka Produktu Leczniczego, ale nie rzadziej, niż w wyznaczonych terminach następujące badania:</p> <p>1) Po 90 oraz 180 dniach (+/- 14 dni) od podania pierwszej dawki adalimumabu należy oznaczyć:</p> <p>a) morfologię krwi,            b) odczyn Biernackiego (OB),            c) stężenie białka C-reaktywnego (CRP),            d) stężenie kreatyniny w surowicy,            e) aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AspAT),            f) aktywność aminotransferazy alaninowej (AIAT)</p> <p>oraz dokonać oceny wg kryteriów Gianiniego. W przypadku kontynuowania terapii ocenę wg kryteriów Gianiniego należy powtarzać po każdym kolejnych 90 dniach (+/- 14 dni).</p> <p>2) W przypadku kontynuowania terapii powyższe badania należy powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (+/- 14 dni).</p> <p>3) Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać RTG klatki piersiowej oraz EKG z opisem.</p>	<p>W przypadku chorych na MIZS po 180 dniach od początku terapii należy:</p> <p>a) oznaczyć:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- morfologię krwi,</li> <li>- odczyn Biernackiego (OB),</li> <li>- stężenie białka C-reaktywnego (CRP),</li> <li>- stężenie kreatyniny w surowicy,</li> </ul> <p>b) dokonać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- określenia liczby zajętych stawów,</li> <li>- określenia liczby stawów z ograniczeniem ich ruchomości,</li> <li>- oceny aktywności choroby przez lekarza na 10 cm skali VAS,</li> <li>- oceny ogólnego samopoczucia przez rodzica lub pacjenta na 10 cm skali VAS.</li> </ul> <p>W przypadku kontynuowania terapii badania należy powtarzać po każdym kolejnych 180 dniach (+/- 14 dni). Co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG i RTG klatki piersiowej.</p>	<p>-Zgodnie z zapisami we wnioskowanym PL zintensyfikowano monitorowanie leczenia wprowadzając obowiązek wykonywania badań co 90 zamiast 180 dni. Jednocześnie monitorowanie leczenia w przypadku kontynuowania terapii pozostawiono bez zmian w odstępach 180 dni.</p> <p>-Dodano obowiązek monitorowania poziomu enzymów wątrobowych.</p>
<b>MONITOROWANIE PROGRAMU</b>		
1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia, 2) uzupełnienie danych w rejestrze (SMPT) dostępnych za pomocą aplikacji	1) przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych; 2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze SMPT,	-Zmieniono zapis o częstości uzupełniania danych w rejestratorze SMPT. -Doprecyzowano formę przekazywania informacji sprawozdawczo-

Wnioskowany (MIZS)	Obowiązujący (RZS i MIZS – opis ze szczególnym uwzględnieniem populacji pacjentów z MIZS)	Zakres zmian we wnioskowanym programie lekowym względem obowiązującego programu lekowego
internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3)przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy fundusz Zdrowia.	dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez NFZ, nie rzadziej niż co 3 miesiące oraz na zakończenie leczenia. Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.	rozliczeniowych do NFZ.

Dodatkowo w tabeli poniżej zebrano nadesłane do AOTM uwagi ekspertów klinicznych do zapisów uzgodnionej propozycji programu lekowego. W otrzymanych przez AOTM uwagach ekspertów klinicznych zwrócono uwagę na wysoką wartość umożliwienia kwalifikacji do wnioskowanego PL również dzieci chorych na postać skąpostawową rozszerzającą się i przetrwałą. Umożliwienie leczenia powyższej grupy chorych znajdowało się od dawna, ze względu na dotychczasowy brak możliwości terapeutycznych w przypadku agresywnego przebiegu choroby, w postulatach środowiska reumatologów dziecięcych. Eksperti nie zgłaszali żadnych uwag innych do uzgodnionego projektu programu lekowego.

Tabela 52. Opinie Ekspertów o programie lekowym

Ekspert	Stanowisko w sprawie programu lekowego
Prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	Nie mam uwag. Program odzwierciedla obecne rekomendacje ACR.
[REDAKTOWANE]	Za istotną zmianę na lepsze uważam objęcie programem terapeutycznym populację pacjentów powyżej 2 roku życia oraz dzieci z postacią skąpostawową rozszerzającą się i przetrwałą powyżej 6 miesięcy. Te grupy pacjentów znajdowały się od dawna w postulatach środowiska reumatologów dziecięcych, gdyż stanowią szczególnie istotny problem kliniczny, zarówno jeśli chodzi o częstotliwość występowania jak i brak możliwości terapeutycznych w przypadku agresywnego przebiegu choroby.
[REDAKTOWANE]	Uważam, że refundacja wskazania <u>pozarejestrowanego</u> (postać skąpostawowa zarówno przetrwała jak i rozszerzająca się) powinna następować wyłącznie po uzyskaniu indywidualnej zgody Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Polsce
[REDAKTOWANE]	Populacja chorych w szczególnych przypadkach powinna być poszerzona o grupę z chorobą skąpostawową.
[REDAKTOWANE]	Konieczne jest zapewnienie najmłodszym pacjentom dostępu do nowoczesnego leczenia zgodnie z wiedzą i doświadczeniem lekarskim. Pożądane byłoby, aby zlikwidować programy lekowe, a leki o udowodnionej i potwierdzonej naukowo skuteczności, powinny być dostępne w aptece i wydawane na podstawie preskrypcji lekarskiej. Opisy programów lekowych powinny być zastąpione rekomendacjami towarzystw naukowych i standardami leczenia chorób, a stosowanie się do nich powinno być decyzją lekarza prowadzącego pacjenta mającego przebieg choroby i jego specyfikę tak, aby odpowiedzialność za wdrożone leczenie była po stronie lekarzy.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie pozwalające uwolnić środki w budżecie na refundację leków, śsspż i wyrobów medycznych polega na objęciu refundacją pierwszego odpowiednika obecnie refundowanego produktu leczniczego – **Thromboreductin (anagrelid)** w grupie limitowej „1053.0 Anagrelidum”. Za odpowiednik w ocenie wnioskodawcy przyjęto produkt **Xagrid (anagrelid)**. Wskutek tego „podstawę limitu finansowania wyznaczać będzie cena hurtowa za DDD pierwszego odpowiednika, równa nie więcej niż 75% urzędowej ceny zbytu leku dotychczas refundowanego w danym wskazaniu”, zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji.

Uwaga analityków Agencji: Należy zauważyć, iż produkt leczniczy Thromboreductin został dopuszczony do obrotu w procedurze narodowej na terenie kraju dnia 05 kwietnia 2004 r., czyli przed przystąpieniem Polski do UE, natomiast produkt leczniczy Xagrid został zarejestrowany w procedurze centralnej 16 listopada 2004 r. Jedynie produkt leczniczy Thromboreductin jest refundowany przez NFZ (od stycznia tego roku). Nie można więc jednoznacznie określić, czy Xagrid jest odpowiednikiem produktu leczniczego Thromboreductin. Jednakże takie założenie zostało przyjęte w przedłożonej analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

Źródło:

[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000480/WC500056557.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000480/WC500056557.pdf) (data dostępu: 25.09.2014 r.);

[http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2013-01-09\\_thromboreduc\\_in\\_spc.pdf](http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2013-01-09_thromboreduc_in_spc.pdf) (data dostępu: 25.09.2014 r.);

Tabela 53. Wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet (BIA) w perspektywie NFZ oraz oszczędności wynikające z zaproponowanego przez wnioskodawcę rozwiązania

Inkrementalne koszty programu lekowego bez RSS (z RSS)[tys. PLN]					
Scenariusz	2015	2016	2017	2018	2019
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Łączna suma uwolnionych środków [tys. PLN]					
Rozwiązanie	2015	2016	2017	2018	2019
Oszczędności wynikające z objęcia refundacją odpowiednika produktu leczniczego Thromboreductin	- 3 907	- 4 208	- 4 508	- 4 808	- 5 108
Inkrementalne oszczędności wynikające z zaproponowanego rozwiązania bez RSS (z RSS)					
Scenariusz	2015	2016	2017	2018	2019


Analiza racjonalizacyjna, podobnie jak analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 5 letnim horyzoncie czasowym. Łączna suma szacowanych środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań jest wyższa niż oszacowany przez wnioskodawcę w BIA wzrost kosztów refundacji, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w każdym ze scenariuszów, prowadzi też do generowania oszczędności w wysokości co najmniej (wariant maksymalny) [redacted] dla wnioskowanej technologii.

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne.

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi, adalimumab wraz z innymi inhibitorami anty-TNF $\alpha$  jest zalecany w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii jako 2 linia leczenia podtypu nielicznostawowego, wielostawowego oraz postaci układowej MIZS. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Pozytywna / negatywna / z ograniczenia-mi	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Polska Zespół Ekspertów przy Konsultancie Krajowej w dziedzinie Reumatologii (2014)	Adalimumab w leczeniu MIZS	Pozytywna	Zgodnie z zaleceniami Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowej w dziedzinie Reumatologii z 2014 roku terapia z wykorzystaniem inhibitorów anty-TNF jest wskazana w następujących ciężkich i nawrotowych postaciach MIZS: <ul style="list-style-type: none"> <li>nielicznostawowej formie przetrwałej, rozszerzającej i wielostawowej;</li> <li>układowej z dominującymi objawami stawowymi;</li> <li>z towarzyszącym enythesitis;</li> <li>łuszczykowym zapaleniem stawów;</li> </ul>
USA American College of Rheumatology (ACR 2013)	Adalimumab w leczeniu MIZS	Pozytywna	Podczas inicjacji terapii inhibitorami TNF- $\alpha$ (etanercept lub <b>adalimumab</b> ) jest zalecane kontynuowanie terapii MTX u pacjentów, którzy wykazali częściową odpowiedź kliniczną na wcześniej stosowany MTX (B). Brak zgodności co do kontynuowania lub nie terapii MTX z anty-TNF w przypadku pacjentów charakteryzujących się słabą odpowiedzią kliniczną na MTX. Stosowanie dodatkowych czynników terapeutycznych w leczeniu MIZS jest zorganizowane w grupy i zależy od: aktywności, prognozy oraz obecnego sposobu leczenia. Adalimumab jest zalecany do stosowania u następujących grup terapeutycznych: <ul style="list-style-type: none"> <li>zapalenie 4 lub mniej stawów, postać nielicznostawowa - Umiarkowana/wysoka aktywność choroby o niskiej prognozie - TNF-<math>\alpha</math> zalecane dla pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej GKS dostawowe oraz terapię MTX (przez 3-mce/6m-cy) w maksymalnej tolerowalnej dawce (C);</li> <li>zapalenie 5 lub więcej stawów, postać wielostawowa - Niska, umiarkowana/wysoka aktywność choroby niezależnie od prognozy choroby - inhibitory TNF-<math>\alpha</math> zalecane dla pacjentów, którzy otrzymywali MTX lub LEF przez okres 3 m-ce (B). Drugi inhibitor TNF-<math>\alpha</math> - po okresie 4 miesięcy stosowania obecnego inhibitora TNF-<math>\alpha</math> w umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby (C)/po okresie 3 miesięcy w przypadku wysokiej aktywności o złej prognozie (D)/ po 6-miesięcznej terapii abataceptem w umiarkowanej lub wysokiej aktywności choroby (D);</li> <li>postać układowa, z aktywnymi cechami choroby układowej oraz różnym stopniem zapalenia błony maziowej - Inhibitory TNF-<math>\alpha</math> zalecane są u pacjentów z ACJ &gt;4, niezależnie od MD po próbie leczenia inhibitorem IL-1 lub tocilizumabem (C). Inicjacja leczenia anty-TNF-<math>\alpha</math> zalecana jest także po próbie leczenia inhibitorem IL-1 a także tocilizumabem sekwencyjnie w przypadku gdy ACJ &gt;0 a wartość wskaźnika MD nieistotna, (C). Nie zaleca się stosowania anty-TNF-<math>\alpha</math> gdy wskaźnik MD <math>\geq</math>5 oraz ACJ =0 (D) lub gdy MD &lt;5 oraz ACJ =0 (D), wyj. Próba leczenia inhibitorem IL-1 lub/oraz tocilizumabem;</li> <li>postać układowa, bez aktywnych cech choroby układowej oraz różnym stopniem zapalenia błony maziowej - TNF-<math>\alpha</math> zalecany gdy ACJ &gt;0 po leczeniu MTX lub LEF (C) anakinra (D) lub tocilizumab (D);</li> <li>postać układowa z cechami dotyczącymi MAS – adalimumab należy do leków niepewnych oraz nieodpowiednich dla kontynuacji leczenia należą z wyjątkiem pacjentów, którzy mieli próby leczenia inhibitorem kalcyneuryny w skojarzeniu z anakinrą.</li> </ul>
USA Agency for Healthcare	Adalimumab w leczeniu MIZS	Pozytywna	Adalimumab pozytywnie oceniono w przeglądzie systematycznym AHRQ (Agency for Health Care Research and Quality) do stosowania u pacjentów z MIZS po

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Pozytywna / negatywna / z ograniczenia-mi	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Research and Quality's (AHRQ 2012)			niepowodzeniu terapią DMARD
Polska Sekcja Pediatria Polska Towarzystwa Reumatologicznego (PTR 2012)	Adalimumab w leczeniu MIZS	Pozytywna	Adalimumab jest zalecany do stosowania w przypadku wystąpienia ciężkiej postaci lub nawrotów choroby w następujących podtypach MIZS: <ul style="list-style-type: none"> <li>• skąpostawowa przetrwała forma;</li> <li>• rozszerzająca się;</li> <li>• wielostawowa;</li> <li>• układowa z dominującymi objawami stawowymi;</li> <li>• z towarzyszącym enthesitis;</li> <li>• łuszczykowe zapalenie stawów.</li> </ul>
Niemcy German Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology (GKJR 2012)	Adalimumab w leczeniu MIZS	Pozytywna	Leczenie antagonistami TNF- $\alpha$ (adalimumab lub etanercept) jest wskazane u osób z wMIZS w przypadku niedostatecznej skuteczności terapeutycznej NLPZ i GKS oraz przy braku odpowiedzi na leczenie MTX (poziom dowodów, stopień rekomendacji A).
Portugalia Sekcja Pediatria Portugalskiego Towarzystwa Reumatologicznego (SPR 2012)	Adalimumab w leczeniu MIZS	Pozytywna	W podtypach wMIZS i nrMIZS adalimumab wraz z innymi inhibitorami anty-TNF $\alpha$ oraz abatacept są zalecane jako 2 linia leczenia.
Polska Sekcja Pediatria Polska Towarzystwa Reumatologicznego (PTR 2009)	Adalimumab w leczeniu MIZS aktualizacje dotyczące postaci MIZS o początku uogólnionym	Pozytywna	W Polsce zarejestrowanymi lekami biologicznymi anty-TNF są adalimumab i etanercept - podawane w monoterapii lub dołączone do dotychczas podawanych DMARD. Obserwowano dobrą skuteczność leczenia adalimumabem w MIZS powikłanych zapaleniem błony naczyniowej oka, nawet przy braku odpowiedzi na wcześniej stosowaną inną terapię inhibitorami TNF- $\alpha$ . W postaci uogólnionej z dominującymi objawami stawowymi adalimumab (lub etanercept) zalecany jest w skojarzeniu z MTX (po 3 m-cach terapii MTX gdy aktywność choroby nadal jest wysoka lub umiarkowana).

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wykonanego wyszukiwania Agencji odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania adalimumabu w leczeniu MIZS (SMC 2011 i 2013, PHARMAC 2013, CADTH 2013, HAS 2013). Wszystkie rekomendacje są pozytywne i zalecają finansowanie adalimumabu w określonych sytuacjach klinicznych – najczęściej w 2 linii leczenia w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii (w przypadku wystąpienia objawów toksyczności lub niewystarczających efektów po zastosowaniu MTX we wcześniejszej linii leczenia). W wytycznych PHARMAC 2013 z Nowej Zelandii przedstawiono dokładne kryteria kwalifikacji do leczenia adalimumabem. Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 55. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC (Szkocja) 2013, 2011	Finansowanie adalimumabu (Humira) 40 mg roztwór do wstrzykiwań w leczeniu MIZS u dzieci w wieku 2-17 lat	SMC akceptuje, po spełnieniu pewnych warunków, stosowanie ADA w połączeniu z MTX w leczeniu aktywnej postaci MIZS u dzieci w wieku od 2 do 17 lat, u których wystąpiła nieprawidłowa odpowiedź na jeden lub kilka przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (DMARD). ADA może być stosowany w monoterapii w przypadku wystąpienia nietolerancji dla MTX lub gdy leczenie z zastosowaniem MTX jest niewłaściwe. Warunki stosowania ADA: lek może być stosowany pod nadzorem specjalistów reumatologii. Leczeniem pierwszego wyboru jest terapia skojarzona z MTX. Dawka jest ustalana indywidualnie na podstawie powierzchni ciała pacjenta. W rekomendacji z 2011 SMC zaakceptował stosowanie ADA w leczeniu MIZS u dzieci w wieku od 4 do 17 lat.
PHARMAC (Nowa Zelandia) 2013	Finansowanie adalimumabu w leczeniu MIZS i przetokowej postaci choroby Crohna	Finansowanie ADA w leczeniu MIZS jest możliwe po spełnieniu następujących warunków: Pierwsza terapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjent otrzymał zgodę na leczenie ETN lecz terapia wywołała nieakceptowalne zdarzenia niepożądane lub poprawa stanu zdrowia po terapii nie była wystarczająca dla spełnienia kryteriów kontynuacji leczenia ETN;</li> <li>• Zdiagnozowana MIZS;</li> <li>• ADA jest stosowany w połączeniu z MTX, lub jako monoterapii w przypadku nietolerancji MTX;</li> <li>• U pacjenta występuje ciężka, aktywna postać MIZS przez 6 mies. lub dłużej;</li> <li>• Pacjent nie odpowiedział na trwającą co najmniej 3 mies. terapię podawaną doustnie lub pozajelitowo MTX w połączeniu z kortykosteroidami podawanymi doustnie lub w postaci dostawowych zastrzyków;</li> <li>• Pacjent ma trwałe objawy aktywnej i niekontrolowanej choroby w co najmniej 20 małych stawach lub w 4 z spośród następujących: nadgarstek, łokieć, kolano, kostka, biodro, ramiona,</li> </ul>



Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		<p>kręgosłupa szyjnego;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lekarz stwierdził u pacjenta ciężką postać choroby.</li> </ul> <p>Kolejne terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ADA jest stosowany w połączeniu z MTX, lub jako monoterapia w przypadku nietolerancji MTX;</li> <li>Podczas 3-4 mies. po I terapii ADA u pacjenta nastąpił co najmniej 50% spadek ilości stawów z aktywną chorobą i wzrost ogólnego poziomu zdrowia (ocena lekarza prowadzącego);</li> <li>W przypadku 3 i kolejnych linii terapii ADA u pacjenta utrzymuje się co najmniej 30% spadek ilości stawów z aktywną chorobą i utrzymuje się poprawa ogólnego stanu zdrowia.</li> </ul>
CADTH (Kanada) 2013	Finansowanie adalimumabu w leczeniu MIZS	<p>Finansowanie ADA w leczeniu MIZS jest możliwe po spełnieniu następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niewłaściwa odpowiedź na terapię jednym lub kilkoma DMARD;</li> <li>Leczenie powinno zostać rozpoczęte przez lekarza reumatologa doświadczonego w stosowaniu DMARD i biologicznych DMARD u dzieci.</li> </ul> <p>CDEC zauważa iż nie ma danych uzasadniających preferencyjne stosowanie ADA w porównaniu do innych, tańszych leków biologicznych stosowanymi w terapii MIZS.</p> <p>Kryteria kliniczne zaprzestania leczenia z powodu braków znaczącej odpowiedzi mogą się różnić w poszczególnych przypadkach, jednak jako znaczącą odpowiedź na zastosowanie ADA w terapii MIZS należy uznać wystąpienie odpowiedzi powyżej kryteriów odpowiedzi ACR Pedi 30 (ang. <i>American College of Rheumatology pediatric 30</i>).</p>
HAS (Francja) 2013	Finansowanie adalimumabu 40mg (różne formy podania) w leczeniu MIZS	<p>Zastosowanie ADA w połączeniu z MTX jest wskazane w leczeniu aktywnej postaci MIZS u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat, u których wystąpiła nieprawidłowa odpowiedź na jedną lub więcej terapii modyfikujących przebieg choroby. ADA może być stosowany w monoterapii w przypadku braku tolerancji na MTX lub gdy kontynuowanie leczenia MTX jest niewłaściwe.</p>

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 56. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dla adalimumabu (Humira) w leczeniu MIZS o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 08). - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	ACR 2013		+		ADA wraz z innymi inhibitorami anti-TNF $\alpha$ jest zalecany w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii jako 2 linia leczenia podtypu nielicznostawowego, wielostawowego oraz postaci układowej MIZS;
		AHRQ 2013	+			brak uwag.
	Polska	Zespół Ekspertów przy Konsultancie Krajowej w dziedzinie Reumatologii	+			ADA jest zalecany do stosowania w przypadku wystąpienia ciężkiej postaci lub nawrotów choroby w następujących podtypach MIZS: <ul style="list-style-type: none"> <li>nielicznostawowy: przetrwały, rozszerzający się, wielostawowy;</li> <li>układowy z dominującymi objawami stawowymi;</li> <li>z towarzyszącym enythesi is;</li> <li>łuszczykowe zapalenie stawów.</li> </ul>
		PTR 2012		+		ADA jest zalecany do stosowania w przypadku wystąpienia ciężkiej postaci lub nawrotów choroby w następujących podtypach MIZS: <ul style="list-style-type: none"> <li>skąpostawowa przetrwała forma;</li> <li>rozszerzająca się;</li> <li>wielostawowa;</li> <li>układowa z dominującymi objawami stawowymi;</li> <li>z towarzyszącym enthesitis;</li> <li>łuszczykowe zapalenie stawów.</li> </ul>
		PTR 2009		+		W postaci uogólnionej z dominującymi objawami stawowymi ADA (lub ETN) zalecany jest w skojarzeniu z MTX (po 3 m-cach terapii MTX gdy aktywność choroby nadal jest wysoka lub umiarkowana).
	Niemcy	GKJR 2012		+		Leczenie antagonistami TNF- $\alpha$ (ADA lub ETN) jest wskazane u osób z wMIZS w przypadku niedostatecznej skuteczności terapeutycznej NLPZ i GKS oraz przy braku odpowiedzi na leczenie MTX (poziom dowodów, stopień rekomendacji A)
Portugalia	SPR 2012		+		W podtypach wMIZS i nrMIZS ADA wraz z innymi inhibitorami anti-TNF $\alpha$ oraz abatacept są zalecane jako 2 linia leczenia.	
Rekomendacje refundacyjne	Szkocja	SMC 2011, 2013		+		Zaakceptowany do stosowania u pacjentów w wieku od 2 do 17 lat, u których wystąpiła nieprawidłowa odpowiedź na jeden lub kilka DMARD.

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Nowa Zelandia	PHARMAC 2013		+		Zaakceptowany do stosowania u pacjentów w pierwszej lub kolejnych liniach leczenia, po spełnieniu precyzyjnie określonych warunków.
Kanada	CADTH 2013		+		Finansowanie ADA w leczeniu MIZS jest możliwe po spełnieniu następujących warunków: - niewłaściwa odpowiedź na terapię jednym lub kilkoma przeciweumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD); - leczenie powinno zostać rozpoczęte przez lekarza reumatologa doświadczonego w stosowaniu DMARD i biologicznych DMARD u dzieci.
Francja	HAS 2013		+		Zastosowanie ADA (Humira) w połączeniu z MTX jest wskazane w leczeniu aktywnej postaci MIZS u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat, u których wystąpiła nieprawidłowa odpowiedź na jedną lub więcej terapii modyfikujących przebieg choroby. ADA może być stosowany w monoterapii w przypadku braku tolerancji na metotreksat lub gdy kontynuowanie leczenia metotreksatem jest niewłaściwe

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę (dane przekazane wraz z wnioskiem) produkt leczniczy Humira (adalimumab) jest finansowany w 25 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany z 100% odpłatnością (we Francji poziom refundacji wynosi od 65 do 100%). W Finlandii refundacja 100% następuje gdy roczny limit dopłat pacjenta przekroczy wartość 675,39 euro. W żadnym z rozpatrywanych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 6 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>19</sup> (w tabeli oznaczone czcionką bold), a w 1 nie jest finansowany ze środków publicznych (lek jest niedostępny w Grecji). We wspomnianych krajach lek jest finansowany z 100% odpłatnością.

Tabela 57. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Belgia	tak	75%	brak ograniczeń	nie
Bułgaria	nd	nd	nd	nd
Chorwacja	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Cypr	nd	nd	nd	nd
Czechy	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Dania	tak	100%	brak ograniczeń	nie
<b>Estonia</b>	<b>tak</b>	<b>100%</b>	<b>brak ograniczeń</b>	<b>nie</b>
Finlandia	tak	100%	roczny limit dopłat do pacjenta wynosi 675,39 euro. Po przekroczeniu powyższej kwoty przez pacjenta refundacja wynosi 100%	nie
Francja	tak	65-100%	brak ograniczeń	nie
<b>Grecja</b>	<b>nd</b>	<b>nd</b>	<b>nd</b>	<b>nd</b>
Hiszpania	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Holandia	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Irlandia	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Islandia	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Lichtenstein	nd	nd	nd	nd
<b>Litwa</b>	<b>tak</b>	<b>100%</b>	<b>brak ograniczeń</b>	<b>nie</b>
Luksemburg	tak	100%	brak ograniczeń	nie

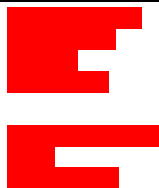
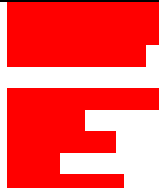

<sup>19</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r. – kraje uznane przez AOTM za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” – PKB *per capita* w granicach  $\pm 15\%$  PKB *per capita* Polski (patrz komun kat AOTM: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=703>)

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Łotwa	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Malta	nd	nd	nd	nd
Niemcy	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Portugalia	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Rumunia	nd	nd	nd	nd
Słowacja	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Słowenia	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Szwajcaria	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Szwecja	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Węgry	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Wielka Brytania	tak	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	tak	100%	brak ograniczeń	nie

## 11. Opinie ekspertów

### Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 58. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Humira (adalimumab) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 08).

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. dr hab. n. med. Witold Tlustochowicz  Konsultant Krajowy w dziedzinie reumatologii	<i>Leczenie tym lekiem w przewidzianych wskazaniach znajduje się w rekomendacjach leczenia ACR tych postaci MIZS – zapisy programu są dokładnym powtórzeniem tych rekomendacji (poza koniecznością stosowania dwóch syntetycznych LMPCh, w zaleceniach ACR jest wymagany tylko metotreksat). Podobne zapisy są w programie obowiązującym obecnie w Polsce. W stosunku do ostatniego obniżono wiek w którym można włączyć chorych do leczenia (z 10 do 2 lat), zaostrzono kryteria oceny poprawy celem pozostawienia w programie tylko tych dzieci którym lek pomaga (poprawa o kolejne 30% w czasie każdej wizyty), wprowadzono cel leczenia (niska aktywność choroby), ograniczono czas leczenia do 24 miesięcy (poprzednio był on nieograniczony).</i>	Ekspert nie przedstawił	<i>Obecne zapisy programu stanowią istotny postęp w porównaniu do programu już obowiązującego gdyż umożliwiają leczenie małych dzieci (3-5 przypadków rocznie), wprowadzają koncepcję leczenia do celu (a więc leczenie tylko tych dzieci którym lek rzeczywiście pomaga), ograniczają czas leczenia (obecnie dzieci są leczone przez wiele lat jeśli tylko uzyskają jakąkolwiek poprawę). Obecny program powinien być modelowym dla wszystkich leków stosowanych w tym wskazaniu.</i>
	<i>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej, która może doprowadzić do niepełnosprawności krótko lub długoterminowej. W przypadku aktywnego procesu reumatoidalnego standardowa farmakoterapia w części przypadków jest niewystarczająca, dlatego w schemacie leczenia tej choroby uwzględnia się tzw. Leki biologiczne. Dotychczas w Polsce dla dzieci istnieją jedynie 2 programy terapeutyczne (etanercept, adalimumab). Wysoki koszt terapii nie pozwala na zakup leków przez rodziców.</i>	<i>Nie znam takich argumentów w przypadku dzieci.</i>	<i>W mojej ocenie adalimumab jest lekiem skutecznym i bezpiecznym. Szczególnie wygodna forma podawania preparatu (podskórnie co 2 tygodnie) jest dobrze akceptowana przez starsze dzieci i młodzież. Umożliwia im bowiem prowadzenie normalnej aktywności, a lekarzowi pozwala na redukcję dawek glikokortykosteroidów dających wiele objawów niepożądanych, w tym zahamowanie wzrostu. Część pacjentów nie toleruje podstawowego leku modyfikującego przebieg choroby stosowanego w MIZS, jakim jest methotrexat i dla nich adalimumab jest doskonałym rozwiązaniem, gdyż może być stosowany zarówno w skojarzeniu z MTX jak i w monoterapii.</i>
	<i>Lek stosowany jest w programie terapeutycznym w leczeniu dzieci chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) od 13 roku życia.  Ponieważ zarejestrowany jest dla leczenia dzieci z wielostawową postacią MIZS od 2 roku życia, powinien być objęty refundacją od 2 roku życia.</i>	-	<i>Lek stosowany jest w programie terapeutycznym w leczeniu dzieci chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) od 13 roku życia.  Ponieważ zarejestrowany jest dla leczenia dzieci z wielostawową postacią MIZS od 2 roku życia, powinien być objęty refundacją od 2 roku życia.</i>
	<i>Lek Humira jest wg CHPL zarejestrowany do leczenia wielostawowej postaci MIZS od 2 roku życia i powinien być w programie lekowym refundowany.</i>	<i>Nie znam argumentów przeciw finansowaniu tej technologii medycznej ze środków publicznych.</i>	<i>Program lekowy powinien obejmować zgodnie z rejestracją dzieci od 2 r. życia z postacią wielostawową MIZS a w szczególnych przypadkach powinien być</i>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDAKTOWANE]			podawany nawet w postaciach skąpostawowych.
[REDAKTOWANE]	<p>Obniżenie wieku podawania Humiry jest oczekiwaną zmianą dla najmłodszych pacjentów. Obniżenie wieku podawania Humiry stworzy nową szansę dla :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci, które nie odpowiedziały na Enbrel, lub wystąpiły po nim działania niepożądane;</li> <li>• dzieci, które straciły odpowiedź na Enbrel, ale nie osiągnęły wieku 13 lat aby mogły wejść w nowy lek.</li> </ul> <p>Obie te sytuacje były stresujące dla rodziców, którzy często nie widzieli dalszych możliwości leczenia. Do tej pory brakowało i nadal brakuje wyboru leków biologicznych dla najmłodszych.</p>	Brak	Wydaje się, że wraz z obniżeniem wieku podawania Humiry należy wymagać zmiany wielkości/pojemności ampułkostrzykawkę i ampułek z 40 mg do 20 mg a nawet 10 mg. Brak tej zmiany, w naszej ocenie, spowoduje że w przypadku pozytywnej opinii AOTM i MZ, zgoda pozostanie martwym zapisem. Tak duże dawki w przypadku dzieci mogą narazić szpital na straty, co zniechęci świadczeniodawców do podawania leku najmłodszym.

W przekazanych do AOTM opiniach ekspertów klinicznych, wskazują oni, iż adalimumab powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu MIZS. Zwracają uwagę, iż zgodnie ze statusem rejestracyjnym lek powinien być dostępny dla dzieci od 2 roku życia – czyli zgodnie z wnioskowaną populacją docelową. Duże znaczenie ma forma podania leku (raz na 2 tygodnie) co pozwala na prowadzenie przez starszych pacjentów normalnej aktywności i ograniczenie podawania im glikokortykosteroidów, które powodują wiele zdarzeń niepożądanych. Ekspersi zwracają uwagę na wprowadzenie w programie kryteriów odpowiedzi na leczenie (leczenie tylko pacjentów u których występuje prawidłowa odpowiedź na terapię).

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 1 października 2014 roku, znak MZ-PLR-460-20910-7/KWA/14, dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego:

- Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz., kod EAN 5909990005055;
- Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 fiołki, kod EAN 5909990005031;

W ramach programu lekowego: "Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 08)".

### Problem zdrowotny

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS; ICD-10: M08) jest najczęstszą przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu autoimmunologicznym. Według kryteriów przyjętych przez ILAR, MIZS dotyczy heterogenicznej grupy zapaleń stawów rozpoczynających się przed 16. r.ż. i trwających co najmniej 6 tyg. Szczyt zachorowań stwierdza się między 1. a 3. r.ż., częściej u dziewczynek.

MIZS jest chorobą rzadką, może rozpocząć się u dzieci przed 16. r.ż. i dotyczy 80-100 zachorowań/100 tys. dzieci. Postać wielostawowa ma dwa szczyty zachorowań: między 2. i 4. r.ż. oraz między 6. i 12. r.ż. Zdaniem zapytanych ekspertów klinicznych zapadalność wynosi około 5/100 000, natomiast chorobowość ok 100/100 000.

MIZS o początku uogólnionym (postać układowa, uMIZS) – najcięższy przebieg kliniczny i najpoważniejsze następstwa. Stanowi 10-20% wszystkich postaci MIZS, występuje z jednakową częstością u obu płci. Charakterystyczna grupa objawów: nawracająca gorączka, wysypka skórna najczęściej na tułowiu, zapalenie stawów, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych lub/oraz wątroby/śledziony. Wskaźniki laboratoryjne mogą być znacznie podwyższone. Obecnie można wyróżnić 2 podgrupy choroby: z dominującymi objawami układowymi lub stawowymi.

MIZS o początku wielostawowym (co najmniej 5 stawów, wMIZS) – postać wielostawowa u 20-30% chorych. Rozpoczyna się na ogół w wieku dojrzewania, może mieć ostry początek ze stanami podgorączkowymi, sztywnością poranną oraz znacznie podwyższonymi czynnikami zapalnymi.

Celem postępowania farmakologicznego jest zmniejszenie aktywności zapalnej i immunologicznej choroby, aby nie dopuścić do postępującej dysfunkcji narządu ruchu.

W ramach I linii leczenia w przebiegu wMIZS oraz u pacjentów z uMIZS z dominacją objawów stawowych stosuje się: MTX, inne leki DMARDs niebiologiczne (leflunomid, sulfasalazyna, chlorochina cyklosporyna A, azatiopryna), NLPZ, iniekcje dostawowe GKS, systemowe leczenie GKS (głównie w uMIZS i RF+ wMIZS). W przebiegu uMIZS z dominacją objawów narządowych: NLPZ, systemowe leczenie GKS. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na terapię I linii lub nietolerancji leczenia wytyczne wskazują na stosowanie terapii DMARDs biologicznej – w przebiegu wMIZS i uMIZS z

dominacją objawów stawowych: antagonistów TNF- $\alpha$  (etanercept, adalimumab); w przebiegu uMIZS z dominacją objawów narządowych: anakinra, tocilizumab.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator dla adalimumabu w populacji z chorych z MIZS wybrano inny inhibitor TNF-alfa – etanercept. Wskazana technologia alternatywna jest zalecana jako standard leczenia w świetle odnalezionych rekomendacji klinicznych polskich oraz zagranicznych, zarówno w terapii wielostawowej jak i skąpostawowej postaci MIZS. Według opinii ekspertów stanowi ona również aktualną praktykę kliniczną w Polsce. Ponadto jest ona finansowana ze środków publicznych.

### Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ADA w leczeniu MIZS o przebiegu agresywnym. Wnioskodawca przeprowadził poprawnie zaprojektowany przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych. W ramach niniejszej AWA włączono łącznie 3 badania pierwotne odnoszące się do skuteczności adalimumabu (ADA): 1 RCT (Lovell 2008), porównujące ADA +/- MTX względem braku terapii (PLC +/- MTX) przeprowadzone w populacji pacjentów wieku 4-17 lat, 1 jednoramienne badanie kliniczne Kingsbury 2014, do którego włączono chorych w wieku 2-4 lat lub starszych o masie ciała nieprzekraczającej 15 kg oraz 2 badania jednoramienne Magli 2013 i Zannin 2013. W przypadku 2 pierwszych badań klinicznych kryterium włączenia dla populacja zakładało włączenie chorych wyłącznie z wielostawową postacią MIZS, natomiast do badania Magli 2013 oraz Zannin 2013 włączono odpowiednio chorych z wielostawową oraz skąpostawową postacią MIZS oraz tylko ze skąpostawową postacią MIZS.

Analiza wyników badania Lovell 2008 wykazała, iż kontynuacja monoterapii ADA vs odstawienie leczenia (PLC) IS nie zwiększała szansy wystąpienia odpowiedzi PedACR30, PedACR50, PedACR70 oraz PedACR90 ocenianej po 32 tyg. trwania fazy randomizowanej. Natomiast w przypadku ADA+MTX stwierdzono IS różnice na korzyść ocenianej technologii odnośnie uzyskania odpowiedzi PedACR30, PedACR50 oraz PedACR70.

Terapia ADA zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z MTX vs zaprzestanie terapii (PLC +/- MTX) nie poprawiała istotnie statystycznie parametrów składowych odpowiedzi PedACR tj. ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza oraz rodziców lub chorego, stężenia białka C-reaktywnego, za wyjątkiem IS obniżenia poziomu białka CRP po leczeniu ADA+MTX.

Odnosnie punktu końcowego redukcja zaostrzeń choroby wg PedACR30 IS spadek liczby zaostrzeń choroby w grupie chorych przyjmujących ADA vs PLC obserwowano między 28-32 tyg. trwania fazy randomizowanej. Dla ADA stosowanego w skojarzeniu z MTX IS redukcję zaostrzeń choroby względem grupy PLC+MTX zaobserwowano dopiero w 32 tyg., pod koniec fazy randomizowanej.

Ponieważ nie odnaleziono badań porównujących ADA z aktywnym leczeniem, w tym wybranym komparatorem – etanerceptem (ETN) wnioskodawca dla wybranych punktów końcowych przeprowadził porównanie pośrednie metodą Bucher'a poprzez wspólną grupę referencyjną (PLC lub PLC +/- MTX). Porównanie pośrednie ADA względem technologii opcjonalnej ETN, stosowanych w populacji chorych z wielostawową postacią MIZS nie wykazało IS różnic między porównywanymi interwencjami. w zakresie redukcji zaostrzeń choroby według kryteriów PedACR30 w 12-16 tyg. fazy randomizowanej oraz w zakresie uzyskania punktu końcowego PedACR70 ok. 32 tygodnia fazy randomizowanej.

Wyniki jedyne odnalezionego badania przeprowadzonego w populacji chorych z MIZS poniżej 4 r.ż. Kingsbury 2014 wskazują, iż po 12 tyg. terapii odpowiedź PedACR30 oraz PedACR50 wystąpiła u odpowiednio około: 93% i 90% chorych, natomiast odpowiedź wg PedACR70 i PedACR90 kolejno u około 61% i 39% chorych. W trakcie kolejnych obserwacji (co 12 tyg. do 60 tyg. prowadzenia badania) odpowiedź PedACR30 utrzymała się u około 80-90% chorych. W poszczególnych okresach obserwowano także nieznaczny wzrost odsetka chorych z PedACR50/70/90.

Analiza danych z kwestionariusza CHQ-PF50 dla populacji z badania Kingsbury 2014 (zaprezentowana w raporcie EMA 2013) wskazują na polepszanie jakości życia pacjentów związaną z leczeniem ADA. W odniesieniu do wszystkich ocenianych parametrów obserwowano poprawę przekładającą się na jakość życia pacjentów (wyrażoną średnią zmianą  $\pm$  SD),zwłaszcza w zakresie funkcjonowania fizycznego, ograniczeń fizycznych i społecznych, odczuwania bólu lub dyskomfortu oraz ogólnego poczucia zdrowia.

### Bezpieczeństwo

Na podstawie wyników badań włączonych do analizy bezpieczeństwa ADA +/- MTX wykazano, iż oceniana technologia posiada akceptowalny poziom bezpieczeństwa w porównaniu do PLC +/- MTX.

W niniejszej AWA odstąpiono od zamieszczenia wyników odnośnie wykonanego przez wnioskodawcę porównania pośredniego między ADA +/- MTX vs ETN +/- MTX w zakresie punktów końcowych związanych z oceną bezpieczeństwa tj.: częstość występowania zgonów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, ponieważ wykonane obliczenia nie wpływają na wnioskowanie o bezpieczeństwie terapii ADA +/- MTX.

W badaniu Lovell 2008 nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem, odnotowano natomiast zbliżoną liczbę AE w grupie ADA względem grupy kontrolnej związanych z miejscem iniekcji niezalenie od tego czy chorzy przyjmowali dodatkowo MTX. AE takie jak zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zakażenia wirusowe występowały w podobnym nasileniu w grupach aktywnie leczonych jaki i w grupie PLC +/- MTX. Zgodnie z publikacją Lovell 2008 w trakcie badania nie zaobserwowano ciężkich zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem.

W badaniu *Kingsbury 2014* odnotowano wystąpienie 133 zdarzeń niepożądanych, w tym 8 AE o co najmniej przypuszczalnym związku z leczeniem w ocenie badacza, SAEs związane lub prawdopodobnie niezwiązane z terapią ADA, AE związane z miejscem wstrzyknięcia oraz infekcje.

Zgodnie z *ChPL Humira*, najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym związanym z terapią ADA są zakażenia, odczyny w miejscu wstrzyknięcia, bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe. Ponadto w *ChPL Humira* zamieszczono informację o możliwości wystąpienia ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem preparatami z grupy inhibitorów TNF-alfa: zgonów i zagrażających życiu zakażeń (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji zapalenia wątroby typu B oraz rozmaitych nowotworów złośliwych. Typ i częstość występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych chorych

W wyniku wyszukiwania dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa na stronie internetowej EMA (komunikaty *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) odnaleziono informacje o powiązanych ze stosowaniem leku możliwym występowaniem nasilenia choroby wrzodowej, złośliwych nowotworów mózgu, zapalenie skórno-mięśniowego w ciągu 30 dni od rozpoczęcia terapii (zalecenie odnośnie uwzględnienia występowania powyższych działań w raporcie PSUR). Ponadto PRAC uznał za zasadne zbadanie zależności między występowaniem syndromu rekonstrukcji immunologicznej (ang. *reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS), a odstawieniem terapii ADA.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem przedłożonej analizy ekonomicznej była ocena kosztów stosowania adalimumabu (Humira) w porównaniu z etanerceptem (Enbrel) zakładając finansowanie ADA ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu [*Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)*], co wiąże się z poszerzeniem populacji chorych, u których jest on refundowany, o pacjentów w wieku od 2 do 13 lat.

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA) na podstawie założenia o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy adalimumabem a etanerceptem, stwierdzonego w oparciu o wyniki AKL wnioskodawcy – porównania pośredniego. Ze względu na brak badań umożliwiających zarówno bezpośrednio jak i pośrednio porównanie ADA z ETN w populacji chorych w wieku od 2 do 4 lat, wnioskodawca przeprowadził CMA jedynie w grupie chorych w wieku od 4 do ukończenia 18 r.ż., czyli nie dla całej populacji docelowej, którą stawią chorzy na MIZS w wieku od 2 do 18 r.ż. W związku z powyższym oraz w wyniku potwierdzenia zasadności wyboru przyjętej techniki analitycznej – na podstawie nadesłanych opinii ekspertów klinicznych oraz odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, zdecydowano się na wykonanie oszacowań własnych Agencji, obejmujących całą wnioskowaną populację chorych (od 2 do ukończenia 18 r.ż.).

Wyniki CMA wnioskodawcy dla subpopulacji pacjentów w wieku od 4 do ukończenia 18 r.ż. wskazują, iż całkowity koszt leczenia ADA w porównaniu do terapii z zastosowaniem ETN, niezależnie od perspektywy w wariacie bez uwzględnienia RSS jest [redacted] zaś w wariacie z uwzględnieniem RSS jest [redacted].

Natomiast wyniki CMA w podgrupie chorych w wieku od 2 do 4 lat, przedstawione w przedłożonym modelu, wskazują, że całkowity koszt leczenia ADA względem ETN w wariacie bez uwzględnienia RSS jest [redacted], natomiast w wariacie z uwzględnieniem RSS jest [redacted].

Wyniki CMA wnioskodawcy uzyskane w perspektywie NFZ są tożsame z wynikami dla perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta)

Progowa cena zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Humira, obliczona zgodnie z zapisami § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws wymagań minimalnych, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania ADA vs ETN jest równa zero (dla subpopulacji chorych w wieku 4-17 lat) w wariacie bez RSS wynosi 3 194,27 zł, zaś w wariacie z RSS jest równa 3 529,36 zł.

Wyniki analizy CUR oraz oszacowanie ceny zbytu netto zgodnej z § 5 ust. 4 punktem 3. znajdują się w rozdziale: 4.5. *Wyniki analizy ekonomicznej.*

Oszacowania własne Agencji wykazują, iż w przypadku przeprowadzenia CMA dla całej wnioskowanej populacji chorych, całkowity koszt leczenia ADA względem terapii ETN, niezależnie od perspektywy, w wariacie bez uwzględnienia RSS jest [redacted] natomiast w wariacie z uwzględnieniem RSS jest [redacted]. Ceny progowe, zgodne z zapisami § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws wymagań minimalnych, wynoszą zaś odpowiednio: w wariacie bez RSS wynosi 3 001,63 zł, zaś w wariacie z RSS jest równa 3 336,73 zł.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Oceniany wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dotyczy produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „*Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)*”, w którym uwzględniono rozszerzenie populacji docelowej o dzieci z MIZS od 2 r.ż.. Należy zauważyć, iż obecnie wg obowiązującego programu lekowego „*Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05; M06; M08)*” do leczenia adalimumabem kwalifikuje się pacjentów z MIZS w wieku 13 lat i powyżej. Produkt leczniczy Humira finansowany jest aktualnie w ramach odrębnej grupy limitowej – 1050.1, *blokerzy TNF – adalimumab*. Wnioskodawca postuluje o finansowanie ocenianego produktu leczniczego w ramach istniejącej grupy limitowej, w której jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ograniczonej populacji chorych. Wnioskodawca przedstawił BIA, będącą oceną skutków finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) związanych z finansowaniem produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Populację docelową stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Oszacowanie populacji docelowej (scenariusz nowy) zostało wykonane w oparciu o dane pochodzące z Protokołu nr 57 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z dnia 23 października 2013 r. Prognozę wykonano w okresie odpowiadającym horyzontowi czasowemu przyjętemu w analizie (5 lat). Liczbę pacjentów w scenariuszu nowym w wariancie podstawowym oszacowano na 206 chorych w pierwszym roku finansowania z określeniem wzrostu do 459 chorych w 5 – ostatnim roku finansowania.

Zgodnie z BIA, dostarczonym przez wnioskodawcę, koszty związane z realizacją scenariusza istniejącego przy zachowaniu obowiązującego finansowania leczenia pacjentów z MIZS w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” wyniosą łącznie w wariancie prawdopodobnym: [redacted]

[redacted]. Wydatki na produkt leczniczy Humira wyniosą: [redacted]

Natomiast w scenariuszu nowym w wariancie prawdopodobnym koszty związane z realizacją programu lekowego „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)” przy rozszerzeniu populacji chorych z MIZS leczonych adalimumabem o dzieci w wieku 2-12 lat, wyniosą w wariancie bez uwzględnienia proponowanego RSS: [redacted]

[redacted]. W przypadku nieuwzględnienia zaproponowanego RSS wydatki na produkt leczniczy Humira wyniosą: [redacted]

Natomiast w wariancie prawdopodobnym z uwzględnieniem zaproponowanego RSS w scenariuszu nowym dla ocenianej technologii medycznej przyszłe, prognozowane łączne koszty związane z realizacją programu lekowego „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)” wyniosą: [redacted]

[redacted]. Wydatki na produkt leczniczy Humira z uwzględnieniem zaproponowanego RSS wyniosą: [redacted]

W wariancie prawdopodobnym bez uwzględnienia proponowanego RSS koszty związane z realizacją wnioskowanego programu lekowego, uwzględniającego rozszerzenie populacji dzieci, leczonych z zastosowaniem adalimumabu, wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego w całym horyzoncie czasowym analizy (1-5 roku). W wariancie podstawowym scenariusza nowego bez uwzględnienia zaproponowanego RSS koszty inkrementalne przy wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego wzrosną [redacted]

[redacted]. Łączne wydatki inkrementalne związane z refundacją produktu leczniczego Humira [redacted] o odpowiednio w kolejnych latach refundacji: [redacted]

W wariancie prawdopodobnym z uwzględnieniem proponowanego RSS koszty związane z realizacją wnioskowanego programu lekowego, uwzględniającego rozszerzenie populacji dzieci leczonych z zastosowaniem adalimumabu, wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego w pierwszych 4 latach finansowania oraz [redacted]. W wariancie podstawowym scenariusza nowego z uwzględnieniem zaproponowanego RSS koszty inkrementalne przy wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego będą [redacted] oraz [redacted] w ostatnim roku finansowania. Koszty inkrementalne odnoszące się jedynie do refundacji wnioskowanej technologii [redacted] w każdym z analizowanych okresów [redacted]

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak

#### Uwagi do zapisów programu lekowego

Na podstawie porównania otrzymanego uzgodnionego projektu PL: „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 08)” (w ramach którego ADA będzie finansowany ze środków publicznych u chorych na MIZS od 2 r.ż.) z zapisami aktualnie obowiązującego programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, w ramach którego ADA jest refundowany u pacjentów w wieku 13 lat i powyżej, stwierdzono m.in. następujące różnice: kwalifikacja pacjentów od 2 r.ż. i związana z tym zmiana zakresów dawkowania ADA (aktualnie kwalifikacja do leczenia ADA uwzględnia pacjentów w wieku 13 lat i powyżej); usunięcie z kryteriów włączenia pacjentów z postacią uogólnioną MIZS; zdefiniowanie rekomendowanych dawek LMPCh innych niż metotreksat; wydłużenie czasu terapii lekiem biologicznym w ramach PL po osiągnięciu niskiej aktywności choroby do 24 mies.; zaostrzenie kryteriów wyłączenia z PL zdefiniowane jako brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie oraz utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie poprzez skrócenie tego okresu do 3 mies. (aktualnie 6 mies.) oraz wprowadzenie dodatkowego kryterium wyłączenia z PL określonego jako brak uzyskania niskiej aktywności choroby po 12 mies. leczenia. Żaden z ekspertów, którzy nadesłali swoje stanowiska do AOTM, nie zgłosił uwag do uzgodnionego projektu PL.

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych (ACR 2013, AHRQ 2013, PTR 2012, PTR 2009, GKJR 2012 i SPR 2012) które dotyczyły zastosowania adalimumabu w leczeniu MIZS. Wszystkie odnalezione dokumenty zalecają stosowanie adalimumabu, wraz z innymi inhibitorami anty-TNF $\alpha$ , w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii jako 2 linii leczenia podtypu niełącznostawowego, wielostawowego oraz postaci układowej MIZS.

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania adalimumabu w leczeniu MIZS (SMC 2011 i 2013, PHAMAC 2013, CADTH 2013, HAS 2013). Wszystkie rekomendacje są pozytywne i zalecają finansowanie adalimumabu w określonych sytuacjach klinicznych – najczęściej w 2 linii leczenia w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii (w przypadku wystąpienia objawów toksyczności lub niewystarczających efektów po zastosowaniu MTX w wcześniejszej linii leczenia). W wytycznych PHARMAC 2013 z Nowej Zelandii przedstawiono dokładne kryteria kwalifikacji do leczenia adalimumabem.



## 13. Źródła

## Piśmiennictwo

- Problem zdrowotny**
- AAOS 2004** American Academy of Orthopaedic Surgeons. Osteoarthritis of the knee: State of the condition. AAOS, 2004.
- Danner 2006** Danner S, Sordet C, Terzic J. et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *J Rheumatol* 2006; 33:1377-1381.
- Giannini 1997** Giannini E H, Ruperto N, Ravelli A. et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1202-1209.
- Kaminiarczyk 2010** Kaminiarczyk D, Adamczak K, Niedziela M. Czynniki prozapalne u dzieci z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów *Reumatologia* 2010; 48(1): 62-65.
- Machdo 2001** Machado CS, Ruperto N, Silva CH, Ferriani VP, Roscoe I, Campos LM, Oliveira SK, Kiss MH, Bica BE, Sztajnbock F, Len CA, Melo-Gomes JA; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. The Brazilian version of the Childhood Health 680/680 Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2001 Jul-Aug;19(4 Suppl 23):S25-9. PubMed PMID: 11510326.
- Romicka 2010** Romicka A.M. Rostropowicz-Denisiewicz K. *Zarys Reumatologii wieku dziecięcego* 2010: 11.
- Romicka W** Romicka A.M. Rostropowicz-Denisiewicz K. Choroby reumatyczne w wieku rozwojowym. W: *Reumatologia kliniczna 2*, red. Prof. dr hab. med. Zimmermann-Górska I. Warszawa: PZWL; 2008: 519-528.
- Reumatologia kliniczna 2** Zimmermann-Górska I. Warszawa: PZWL; 2008: 519-528.
- Rutkowska-Sak 2009** Rutkowska-Sak L. i in. Stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowym w Dziedzinie Reumatologii dotyczące terapii biologicznej w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2009; 47(3):111-115.
- Rutkowska-Sak 2012** Rutkowska-Sak L, Gietka P, Wierzbowska M, Gazda A, Kołodziejczyk B, Kwiatkowska M, Szczygielska I, Hernik E. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów W: *Reumatologia wieku rozwojowego*. *Reumatologia* 2012; 50(2): 142-161.
- Smolewska W** Smolewska E. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. W: *Reumatologia, Wielka Interna*, red. Puszczewicz M. Medical Tribune Polska; 89-96.
- Reumatologia** Smolewska E. Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. W: *Reumatologia, Wielka Interna*, red. Puszczewicz M. Medical Tribune Polska; 89-96.
- Symmons 1996** Symmons D.P, Jones M, Osborne J. et al. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatol* 1996; 23: 1975-1980.
- Szczeklik 2012** Szczeklik A., Gajewski P. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012.
- von Koskull 2001** von Koskull S, Trukenbrodt H, Holle R, Hörmann A. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 940-945.
- Wallace 2011** Wallace CA, Giannini EH, Huang B, i in. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2011; 63(7) 929-936.
- Wolny-Niedzielska 2005** Wolny-Niedzielska A. Choroby układu ruchu u dzieci kierowany do Poradni Reumatologicznej w Kielcach w latach 1999-2003. *Reumatologia* 2005; 43: 265-273.
- Zygmunt 2005** Zygmunt A, Biernacka-Zielińska M, Brózik H. i in. Choroby reumatyczne w populacji dzieci i młodzieży z regionu łódzkiego. *Ped Pol* 2005; 80: 995-1001.
- Żuber 2006** Żuber Z. i in. Wartość oznaczenia przeciwciał przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi w diagnostyce młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2006; 44(5): 255-259.
- Żuber 2011** Żuber Z. i in. Długoterminowa ocena bezpieczeństwa i skuteczności leczenia biologicznego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów – prezentacja polskiego rejestru elektronicznego. *Reumatologia* 2011; 49(1): 10-15.
- Analiza kliniczna**
- Lovell 2000** Lovell D.J, Giannini E.H, Reiff A., i.in., Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis, *Source New England Journal of Medicine* 2000, 342 (11) (pp 763-769)
- Lovell 2008** 113, Lovell D.J., Reiff A, Ilowite N.T., i.in. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis., *Arthritis and Rheumatism* 2008, 58 (5) (pp 1496-1504)
- Kingsbury 2014** Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years. *Clin Rheumatol*. 2014 Oct;33(10):1433-41
- Kemper 2012** Kemper A.R. Van Mater H.A. Coeytaux R.R., i in., Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis., *BMC pediatrics* 2012., 12 (pp 29)
- Otten 2012** Otten MH, Anink J, Spronk S, i.in., Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons., *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov 21. [Epub ahead of print]
- Thaler 2012** Thaler KJ, Gartlehner G, Kien C, i in., Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Update 3 Report [Internet], Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2012 Mar.
- Ungar 2013** Ungar WJ, Costa V, Burnett HF, i in., The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: A systematic review., *Semin Arthritis Rheum*. 2013, Jun;42(6) 597-618
- Zannin 2013** Zannin M.E., Birolo C., Gerloni V.M., i.in., Safety and efficacy of infliximab and adalimumab for refractory uveitis in juvenile idiopathic arthritis: 1-year followup data from the Italian Registry (Journal of Rheumatology (2013) 40, (74-9)), *Journal of Rheumatology* 2013, 40 (1) (pp 106)
- Magli 2013** Magli A, Forte R, Navarro P, i.in., Adalimumab for juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis., *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Jun;251(6):1601-6.
- Wallace 2013** Wallace C.A. Giannini E.H. Spalding S.J. i.in., Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis and Rheumatism* 2012, 64 (6) (pp 2012-2021)
- EMA 2013** Assessment report, Humira, International non-proprietary name: adalimumab, 17 January 2013, EMA/76107/2013
- Rekomendacje kliniczne**
- ACR 2013** Ringold S., Weiss P.F., Beukelman T. et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. *Arthritis & Rheumatism* 2013; Vol. 65, No. 10, 2499-2512 DOI 10.1002/art.38092.
- AHRQ 2012** McMahan R, Baffe L.M. Greene L. Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *JMCP Supp*. 2012 Vol. 18, No. 1-b.
- PTR / Rutkowska-Sak 2013** Rutkowska-Sak L., Majdan M., Tlustochowicz M., Tlustochowicz W., Przewlekłe zapalenia stawów – przejście od reumatologa pediatrii do reumatologa dorosłych. Zalecenia Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowej w dziedzinie reumatologii w (zalecenia w kontekście uwarunkowań związanych z przestrzeganiem zapisów programów terapeutycznych), *Reumatologia* 2013; 51, 4: 259-264
- PTR / Rutkowska-Sak 2009** Rutkowska-Sak L. i in. Stanowisko Zespołu Ekspertów ds. Reumatologii Dziecięcej przy Konsultancie Krajowej w Dziedzinie Reumatologii dotyczące terapii biologicznej w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. *Reumatologia* 2009; 47(3):111-115.
- Żuber 2013** Żuber Z, Rutkowska-Sak L, Smolewska E, Korobowicz-Markiewicz A, Kobusińska K, Dobrzyniecka B, Klimecka I, Tlustochowicz W. Zalecenia postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów o początku uogólnionym. Stanowisko Zespołu Ekspertów przy Konsultancie Krajowej w dziedzinie reumatologii. *Reumatologia* 2013; 51(5): 328-331.
- GKJR 2012** Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, i in. Wytyczne GKJR. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*. 2012; 142(2):176-193.
- SPR 2012** Santos MJ, Canhão H, Conde M, i in. Wytyczne SPR. Portuguese recommendations for the use of biological therapies in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis—December 2011 update. *Acta reumatologica portuguesa*. 2012; 37(1):48-68.
- ACR 2013** Ringold S., Weiss P.F., Beukelman T. et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. *Arthritis & Rheumatism* 2013; Vol. 65, No. 10, 2499-2512 DOI 10.1002/art.38092.
- Analiza ekonomiczna oraz wpływu na system ochrony zdrowia**
- Ungar 2011** Ungar WJ., Costa V., Hancock-Howard R., Feldman BM., Laxer RM., Cost-effectiveness of biologics in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis patients unresponsive to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care & Research* Vol. 63, No. 1, January 2011, pp 111-119
- ChPL Humira** Charakterystyka produktu leczniczego Humira (data aktualizacji: 14.10.2014 r.)
- ChPL Enbrel** Charakterystyka produktu leczniczego Enbrel (data aktualizacji: 03.09.2014 r.)
- Odgen 2004** Odgen C., Mean Body Weight, Height, and Body Mass Index, *United States 1960-2002, Vital and Health Statistics* 2004, Number 347, October 27
- Gawęda 2010** Gawęda J., Rejestr pacjentów w reumatologii – roczne doświadczenia, Sopot 2010
- Żuber 2011** Żuber Z., Etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis: The Polish registry, *Med Sci Monit* 2011; 17(12): SR35-42.
- Protokół nr 57** Protokół Nr 57 Z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dnia 23 października 2013 roku, [http://www.nfz.gov.pl/new/art/4477/protokol\\_nr\\_57.pdf](http://www.nfz.gov.pl/new/art/4477/protokol_nr_57.pdf) (data dostępu: 05.12.2013)

---

<b>Komunikat PTR</b>	Komunikat Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego dla lekarzy i pacjentów dot. kwalifikacji do programów lekowych w chorobach reumatycznych poza opisem programów, Wrocław 16 sierpnia 2012, <a href="http://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Reumatologia/Komunikat-PTR-o-kwalifikacji-do-leczenia-pozza-opisem-pogramow-lekowych.122496,1011.html">http://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Reumatologia/Komunikat-PTR-o-kwalifikacji-do-leczenia-pozza-opisem-pogramow-lekowych.122496,1011.html</a> (Protokół Nr 42 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych dnia 1 sierpnia 2012 roku, <a href="http://www.nfz.gov.pl/new/art/4477/protokol_nr_42.pdf">http://www.nfz.gov.pl/new/art/4477/protokol_nr_42.pdf</a> ) (data dostępu: 26.05.2013 r.)
<b>Raport PTR 2013</b>	Polskie Towarzystwo Reumatologiczne. Raport „Leczenie biologiczne w chorobach reumatycznych w Polsce”, listopad 2013 <a href="http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?raport-leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-2013_123">http://www.reumatologia.ptr.net.pl/?raport-leczenie-biologiczne-w-chorobach-reumatycznych-2013_123</a> (data dostępu: 09.09.2014 r.)
	<b>Rekomendacje refundacyjne</b>
<b>SMC 2013, 2011</b>	Rekomendacje NHS Scotland Humira: <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/adalimumab_Humira_ABBREVIATED_FINAL_October_2011_for_website.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/adalimumab_Humira_ABBREVIATED_FINAL_October_2011_for_website.pdf</a> , <a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/adalimumab_Humira_FINAL_March_2013_for_website.pdf">http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/adalimumab_Humira_FINAL_March_2013_for_website.pdf</a>
<b>PHARMAC 2013</b>	Rekomendacja The Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC): <a href="http://www.pharmac.health.nz/assets/notification-2013-05-14-adalimumab-ia-and-fistulising.pdf">http://www.pharmac.health.nz/assets/notification-2013-05-14-adalimumab-ia-and-fistulising.pdf</a>
<b>CADTH 2013</b>	Rekomendacja The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: <a href="http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Humira-JIA_July-22-13_e.pdf">http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Humira-JIA_July-22-13_e.pdf</a>
<b>HAS 2013</b>	Rekomendacja Haute Autorité de Santé: <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12977_HUM_RA_EIT_Avis1_CT12977.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12977_HUM_RA_EIT_Avis1_CT12977.pdf</a>

## 14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] „Humira (adalimumab) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów”, Analiza kliniczna, Wersja 1.2, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 6 marca 2014 r.
- Zal. 2. [REDACTED], „Humira (adalimumab) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów”, Analiza ekonomiczna, Wersja 1.2, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 6 marca 2014 r.
- Zal. 3. [REDACTED], „Humira (adalimumab) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów”, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Wersja 1.2, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 6 marca 2014 r.
- Zal. 4. [REDACTED] „Humira (adalimumab) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów”, Analiza racjonalizacyjna, Wersja 1.2, MAHTA Sp. z o.o., Warszawa 6 marca 2014 r.