



## Rekomendacja nr 11/2013

z dnia 28 stycznia 2013 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L 40.0)"

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L 40.0)".

Jednocześnie Prezes Agencji sugeruje rozważenie finansowania leku Humira (adalimumab) w ramach ogłoszonego programu lekowego "leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD 10: L40.0)".

#### Uzasadnienie rekomendacji

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.

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za konieczne doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego programu oraz zasad monitorowania pacjentów.

#### Przedmiot wniosku

Wnioskodawca, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, podał nazwę programu lekowego, w którym lek ma być refundowany, jako

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## Problem zdrowotny

Łuszczyca pospolita (*psoriasis*) jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry (do 2% ogółu populacji w Polsce, innych krajach Europy i USA), o przewlekłym i nawrotowym przebiegu, cechującym się zwiększoną proliferacją naskórka, a klinicznie złuszczać się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia trwałego śladu (żywoczerwone blaszki pokryte srebrzystymi łuskami). Łuszczyca jest chorobą niezakaźną i należy do chorób o wieloczynnikowej etiologii, co oznacza, że za jej ujawnienie się odpowiada współdziałanie wielu genów i czynników środowiskowych. Sposób dziedziczenia nie został w pełni wyjaśniony i jest niejednakowy dla różnych odmian klinicznych. Nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, ale wywiera ogromny wpływ na stan psychiczny, fizyczny i socjalny chorego. Może doprowadzić do kalectwa fizycznego i znacznego obniżenia jakości życia.

Pierwotnym wykwitem w przebiegu łuszczycy jest różowo-czerwona grudka pokryta srebrzystą lub żółtawą łuszczyką. Zmiany tego typu mogą się zlewać w większe plackowate wykwity, zajmujące rozległe powierzchnie skóry. Za najbardziej typowe uznaje się lokalizacje zmian w obrębie kolan, łokci oraz owłosionej skóry głowy, okolicy krzyżowej i wyprostnych powierzchni kończyn. Charakterystyczny dla łuszczycy jest tzw. objaw świecy stearynowej - po delikatnym zdrapaniu łusek pojawia się błyszcząca powierzchnia, a także objaw Auspitz'a, czyli kropelkowate krwawienie w wyniku uszkodzenia naczyń krwionośnych pod ścięniętym naskórkiem. Objaw Köbner'a polega na wysiewie zmian łuszczycowych w miejscu urazu mechanicznego.

Opierając się na badaniach genetycznych wyróżniono dwa typy łuszczycy:

- Typ I - młodzieńczy, spotykany zdecydowanie częściej, związany z dziedziczeniem autosomalnym dominującym, w którym początek choroby przypada zazwyczaj na okres pomiędzy 20 a 40 rokiem życia. U większości pacjentów można potwierdzić obecności antygeny HLA-Cw6 (85%). Schorzenie przebiega ciężiej i z dużą opornością na leczenie;
- Typ II - dorosłych, z początkiem choroby pomiędzy 50 a 60 r. ż. Antygen HLA-Cw6 występuje w tej grupie chorych rzadko (15%), a łuszczyca przebiega łagodniej.

Leczenie łuszczycy doprowadza jedynie do remisji zmian, ale nie eliminuje choroby na stałe. Terapię, z okresowymi przerwami, kontynuuje się do końca życia. Podstawą kontroli łuszczycy jest leczenie zewnętrzne, które u większości pacjentów (około 70-80%) okazuje się wystarczające. W przypadku łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej należy rozważyć zastosowanie światłolecznictwa, leczenia systemowego lub połączenia obu terapii. Leczenie łuszczycy zwykłej (plackowatej) można ująć w 3 linie: I linia: leki o działaniu miejscowym (złuszczać, redukcyjne, emolienty) +/- naświetlanie PUVA; II linia: główne leki to metotreksat, cyklosporyna lub acytretyna w monoterapii +/- naświetlanie PUVA; III linia: leki biologiczne: inhibitory TNF; inhibitory interleukin, blokery aktywacji limfocytów T, inne leki biologiczne.

Łuszczyca jest chorobą o zaskakująco negatywnym wpływie na jakość życia. Pacjenci często rezygnują z aktywności fizycznej, ograniczają także aktywność społeczną i seksualną (dotyczy to głównie typu I choroby), a sytuację dodatkowo może pogorszyć pojawienie się łuszczycowego zapalenia stawów. Chorzy na łuszczycę mają ponadto zwiększone ryzyko rozwoju hiperlipidemii, cukrzycy, otyłości, nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca (z zawałem mięśnia sercowego).

W Polsce, jak się szacuje, łuszczyca występuje u około 2% populacji. U ok. 2/3 chorych ma przebieg łagodny, u pozostałych rozwijają się jej cięższe postaci. Łuszczyca stawowa może współistnieć z łuszczycą zwykłą w 5-30% przypadków. W 75% przypadków choroba pojawia się przed ukończeniem 45 r.ż.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i

neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) produkt leczniczy Humira jest wskazany w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy pospolitej u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na innego rodzaju leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat lub metodę PUVA lub jest ono u nich przeciwwskazane lub go nie tolerują.

Zgodnie ze zleceniem MZ, adalimumab wnioskowany jest do objęcia refundacją w ramach programu lekowego „leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L 40.0)”.

Ponadto zgodnie z ChPL, adalimumab jest zarejestrowany do stosowania w: reumatoidalnym zapaleniu stawów, wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, łuszczycowym zapaleniu stawów, zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa (ZZSK), osiowej spondyloartropatii, osiowej spondyloartropatii bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Wnioskodawca przedstawił projekt programu lekowego, w ramach którego lek ma być stosowany, zatytułowany [REDAKTOWANE]



### **Alternatywna technologia medyczna**

W odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy pospolitej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie systemowe lub występują przeciwwskazania lub nietolerancja leczenia systemowego, rekomenduje się terapię biologiczną.

Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych, wskazują na równi terapie biologiczne adalimumabem, etanerceptem, infliksimabem oraz ustekinumabem, które jednak stosowane są w aktualnej praktyce klinicznej w Polsce w niewielkim stopniu. Największe znaczenie mają zaś klasyczne terapie systemowe: retinoidy, cyklosporyna, metotreksat i PUVA i to ich zastosowanie zostanie do pewnego stopnia ograniczone w przypadku objęcia refundacją leku Humira – po niepowodzeniu dwóch z tych terapii, zamiast próbowania następnym terapii niebiologicznych, będzie można kwalifikować pacjenta do programu lekowego z zastosowaniem adalimumabu.

### Skuteczność kliniczna

W ramach analizy klinicznej (AK) przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ADA w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w odniesieniu do placebo i innych leków biologicznych, wskazanych jako komparatory.

Nie odnaleziono badań typu *head to head* bezpośrednio porównujących ADA z ETA, INF czy UST. Do analizy klinicznej wnioskodawca włączył natomiast 3 randomizowane badania kliniczne (RCT) oceniające ADA vs PLC, które są badaniami rejestracyjnymi.



Pacjenci włączeni do zidentyfikowanych badań cierpieli na łuszczycę plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego: od rozpoznania choroby minęło >1 rok, 66% z nich miało PASI 12-20, PGA o stopniu umiarkowanym występowało u 52% chorych, ciężkim u 42 % i bardzo ciężkim u 6%. 57% pacjentów miało BSA  $\geq$ 20%. Większość pacjentów wcześniej otrzymywała terapię naskórną, fototerapię i/lub niebiologiczne leczenie systemowe.

We wszystkich badaniach pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi PASI75, czyli odsetek osób z redukcją PASI o min. 75%, w ostatnim tygodniu trwania badań.

Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania ADA vs PLC: dla dychotomicznych punktów końcowych PASI75, PASI50, PASI90, PASI100 wskazuje, że korzyść względna z zastosowania adalimumabu we wnioskowanym wskazaniu jest wyższa od PLC (odpowiednio: 7,94 [3,67; 17,18] (NNT=1,64; 2,91 [2,00; 4,53] (NNT=1,73); 10,21 [1,96; 53,32] (NNT= 2,34); 17,31 [7,42; 40,41 (NNT= 5,59)).



### Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

### Bezpieczeństwo stosowania

W odniesieniu do bezpieczeństwa ADA można stwierdzić, że większość raportowanych zdarzeń niepożądanych określona została jako łagodne bądź umiarkowane; niewiele było zdarzeń ciężkich. Zazwyczaj zdarzenia niepożądane występowały częściej w grupie ADA niż PLC, w grupie ADA powodowały wcześniejsze zakończenie udziału u nie więcej niż 9% pacjentów.

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi (ang. *Adverse Event*) były infekcje; w największym populacyjnie badaniu Menter 2008 ich częstość w grupie ADA wynosiła 28,9% i była znamienne wyższa niż w grupie PLC (22,4%,  $p=0,019$ ). Infekcyjne SAE stanowiły mniejszość wszystkich infekcyjnych AE. W w/w badaniu w całym okresie stosowania ADA – od 1, poprzez 2 i kolejne lata do 160 tygodnia – zdarzenia na pacjento-rok wykazują trendy malejące dla zdarzeń niepożądanych ogółem (odpowiednio 314,1; 193,7 i 161,9), a rosnące dla ciężkich zdarzeń niepożądanych (odpowiednio 5,9; 7,9 i 9,3) i zastoinowej niewydolności serca (odpowiednio  $<0,1$ ; 0,2 i 0,8). Po pierwszym roku maleje, a później stabilizuje się częstość reakcji alergicznych (odpowiednio 0,8; 0,4 i 0,4), częstość nowotworów, wyłączając raki skóry i chłoniaki, po pierwszym roku rośnie, ale później się stabilizuje (odpowiednio 0,5; 1,0 i 0,9).

Ostatecznie, zgodnie z ChPL do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych adalimumabu zaliczyć można zakażenia (głównie zapalenie nosogardzieli, zakażenie dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy oraz bóle mięśniowo-szkieletowe.

Zgodnie z EPAR Humira, podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany prowadzić program edukacyjny skierowany do fachowych pracowników służby zdrowia informujący o zwiększonym ryzyku wystąpienia infekcji, w tym infekcji oportunistycznych i gruźlicy, chłoniaków, nieczerniakowych raków skóry i innych nowotworów złośliwych, zaburzeń demielinizacyjnych w obrębie centralnego układu nerwowego i zastoinowej niewydolności serca w czasie stosowania leku.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

[Redacted content]

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Humira (adalimumab)

[Redacted content]

[Redacted content]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (NFZ+pacjent). Wykorzystano kohortowy model Markowa.

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.), dalej: ustawy o refundacji

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych adalimumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy

W obliczeniach uwzględniono następujące kategorie kosztowe: leki, podanie leków (w ramach hospitalizacji i/lub przyjęcia ambulatoryjnego), kwalifikację do leczenia, monitorowanie terapii/ryczałt za diagnostykę, terapię wspomagającą. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy jest pominięcie kosztów pośrednich, a także kosztów bezpośrednich niemedycechnych

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. prognozowany)

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

## Uwagi do zapisów programu lekowego

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, zaproponował rozwiązanie, które miałyby doprowadzić do zrównoważenia potencjalnego kosztu ponoszonego przez NFZ w związku z objęciem refundacją leku Humira.

[REDACTED]

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

Odnalezione rekomendacje kliniczne, m.in. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2008), Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego oraz towarzystw zagranicznych (British Association of Dermatologist (BAD, 2009), American Academy of Dermatology (AAD, 2008), The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP, 2007), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Scottish Medicines Consortium (SMC, 2010), Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum, 2009, The Deutsche Dermatologische The Berufsverband Deutscher Dermatologen, 2012) zalecają stosowanie leków biologicznych – ADA, ETA, INF lub UST – u pacjentów z łuszczycą plackowatą o ciężkim stopniu zaawansowania i u których stwierdzono brak odpowiedzi pomimo stosowania standardowych terapii ogólnodostępnych, w tym cyklosporyny, metotreksatu i PUVA lub brak tolerancji albo przeciwwskazania do ich stosowania.

### Rekomendacje refundacyjne

Za finansowaniem ADA w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej, przy braku poprawy stanu pacjenta pomimo stosowania standardowych terapii ogólnoustrojowych (w tym cyklosporyny, metotreksatu lub PUVA) lub przy braku tolerancji albo przeciwwskazaniach do ich stosowania, opowiedziały się następujące zagraniczne agencje HTA: The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, 2008), NICE (2008), Haute Autorite de Sante (HAS 2008 i 2010) oraz Scottish Medicines Consortium (SMC, 2010).

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) w 2008 roku odrzucił wniosek refundacyjny porównujący ADA z efalizumabem (produkt leczniczy niedopuszczony do obrotu na terenie RP) z powodu niepewności dostępnych danych.

### Warunki objęcia refundacją w innych krajach

[REDACTED]



### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.10.2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-15149-80/BRB/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz. (+2 gazik.), EAN 5909990005055 we wskazaniu: w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L40.0)", na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 24/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L. 40.0)”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L. 40.0)”.
2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-25/2012. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L. 40.0)”.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.