



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)”

Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Humira (adalimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Rada uważa za zasadne finansowanie leku Humira (adalimumab) 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.

Uzasadnienie

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 (adalimumab) nie jest zasadny. Program lekowy powinien obejmować leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie standardowe łuszczycy lekami biologicznymi.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Humira (adalimumab) we wskazaniu: leczenie chorych z ciężką postacią łuszczycy pospolitej. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako dostępnego bezpłatnie w ramach zaproponowanego programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD-10 L. 40.0) oraz [REDACTED] produktu leczniczego Humira (adalimumab) 40 mg, roztwór do wstrzykiwań, 2 amp.-strz. 0,8 ml (+2 gaziki nasączone alkoholem), kod EAN: 59099900050555.

Problem zdrowotny

Łuszczycza plackowata/pospolita jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry (do 2% ogółu populacji w Polsce, Europie i USA), o przewlekłym i nawrotowym przebiegu, cechującym się zwiększoną proliferacją naskórka, a klinicznie złuszczającymi się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia trwałego śladu (żywoczerwone blaszki pokryte



srebrzystymi łuskami). Łuszczyca jest chorobą niezakaźną. 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. W Polsce, jak się szacuje, łuszczyca występuje u około 2% populacji. U ok. 2/3 chorych łuszczyca ma przebieg łagodny, u pozostałych rozwijają się jej cięższe postaci. Łuszczyca stawowa może współistnieć z łuszczycą zwykłą w 5-30% przypadków.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Humira (grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, inhibitory TNF-alfa, kod ATC: L04 AB04) zawiera substancję czynną ADA (adalimumab), rekombinowane, ludzkie przeciwciało monoklonalne, które wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF, blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. 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).

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia 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. Do pozostałych zarejestrowanych wskazań należą: reumatoidalne zapalenie stawów, wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), osiowa spondyloartropatia, osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, choroba Leśniowskiego-Crohna.

Alternatywne technologie medyczne

W dostarczonych analizach wnioskodawca wskazał inne leki biologiczne stosowane w leczeniu łuszczycy plackowatej – etanercept, infliksymab i ustekinumab. Wszystkie obecnie refundowane są w ramach lecznictwa szpitalnego. Wybór ten w opinii analityków Agencji jest prawidłowy.

Skuteczność kliniczna

W analizie klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono ocenę skuteczności klinicznej ADA w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w odniesieniu do placebo (PLC) i innych leków biologicznych wskazanych jako komparatory. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 3 badania RCT porównujące ADA z PLC: Gordon 2006, Menter 2008 i Saurat 2008. Badania te są badaniami rejestracyjnymi. Pacjenci do nich włączeni 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 u 52%, ciężkim u 42% i bardzo ciężkim u 6%. 57% pacjentów miało BSA \geq 20%. Większość pacjentów wcześniej otrzymywała terapię naskórną, fototerapię i/lub leczenie niebiologiczne systemowe.

Ogólnie, obraz populacji między badaniami był porównywalny, jakkolwiek w badaniu Gordon 2006 kryterium włączenia pacjentów określone na podstawie parametru BSA (powierzchnia skóry zmienionej chorobowo) wynosiło \geq 5%, zatem granica była niższa, niż wymagana zapisami proponowanego programu leczniczego (10%) i populacja ta miała mniejsze nasilenie choroby niż w pozostałych 2 badaniach, gdzie BSA >10%.

W każdym z uwzględnionych badań leczenie ADA rozpoczynano od dawki inicjującej 80 mg, następnie wprowadzano dawkę 40 mg co 2 tygodnie (ang. *Every Other Week*, EOW,). Badania rozpoczynały się od etapu podwójnie zaślepionego trwającego 12 (Gordon 2006) lub 16 tygodni (Menter 2008 i Saurat 2008), po czym następował etap odślepiony.

We wszystkich badaniach pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi PASI75, czyli odsetek osób z redukcją PASI (wskaźnik nasilenia łuszczycy) o min. 75%, w ostatnim tygodniu trwania badań. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności ADA vs PLC dla ostatnich tygodni obserwacji w pierwszych, zaślepionych etapach badań przedstawia tabela poniżej. Wyniki są istotne statystycznie.

Punkt końcowy	RB/WMD [95% CI]	RB/WMD [95% CI]
<i>Punkty końcowe dychotomiczne</i>		
PASI75 ¹ (metaanaliza 3 badań, 12- 16 tydz.)		
PASI50 ² (Saurat 2008, 16 tydz.)		
PASI90 ³ (metaanaliza Menter 2008 i Saurat 2008, 16 tydz.)		
PASI100 ⁴ (metaanaliza 3 badań, 12-16 tydz.)		
Uzyskanie oceny PGA* „czysta” lub „prawie czysta” (metaanaliza 3 badań, 12-16 tydz.)		
<i>Punkty końcowe mierzalne</i>		
Względna zmiana PASI (metaanaliza 3 badań, 12-16 tydz.)		
Zmiana wyniku DLQI** (metaanaliza 3 badań, 12-16 tydz.)		

¹odsetek osób z redukcją PASI (wskaźnik nasilenia łuszczycy) o min. 75%

²odsetek osób z redukcją PASI (wskaźnik nasilenia łuszczycy) o min. 50%

³odsetek osób z redukcją PASI (wskaźnik nasilenia łuszczycy) o min. 90%

⁴odsetek osób z redukcją PASI (wskaźnik nasilenia łuszczycy) o min. 100%

*skala oceny powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe oraz stopienia rogowacenia i łuszczenia

**wskaźnik jakości życia chorych na choroby dermatologiczne

[Redacted text block]

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy

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 występowały częściej w grupie ADA niż PLC, w grupie ADA powodowały wcześniejsze zakończenie udziału u nie więcej niż 9% pacjentów. Najczęściej raportowanymi AE 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 (ciężkie zdarzenie niepożądane) stanowiły mniejszość wszystkich infekcyjnych AE (zdarzenie niepożądane). 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).

Zgodnie z ChPL leku Humira do bardzo często i często zgłaszanych działań niepożądanych zaliczyć można: odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), zakażenia (głównie zapalenie nosogardzieli, zakażenie dróg oddechowych i zapalenie zatok), bóle głowy oraz bóle mięśniowo szkieletowe.

Zgodnie z EPAR, podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany prowadzić program edukacyjny skierowany do fachowych pracowników służby zdrowia informujący o możliwości zwiększonego

ryzyka infekcji, w tym infekcji oportunistycznych i gruźlicy, chłoniaków, nieczerniakowych raków skóry i innych nowotworów złośliwych, zaburzeń demielinizacyjnych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i zastoinowej niewydolności serca w czasie stosowania leku.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności stosowania adalimumabu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było określenie przewidywanych wydatków NFZ w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Humiry w wnioskowanym wskazaniu. Populację docelową zdefiniowano w oparciu o kryteria kwalifikacji do projektu programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem”.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text block]



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono osiem pozytywnych rekomendacji klinicznych dla stosowania adalimumabu w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy (BAD 2009, AAD 2008, RACGP 2007, SIGN 2010, Polskie Towarzystwo Dermatologiczne 2010, Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum, 2009, The Deutsche Dermatologische The Berufsverband Deutscher Dermatologen, 2012). Rekomendacja NICE oraz rekomendacja Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego odnoszą się do leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci z łuszczycy. W większości rekomendacji za kryteria włączenia do terapii uznano: ciężki stopień zaawansowania choroby (PASI \geq 10, DLQI \geq 10, BSA $>$ 10%) oraz brak odpowiedzi w przypadku stosowania standardowych terapii ogólnodostępnych, w tym cyklosporyny, metotreksatu i PUVA (fotochemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów); brak tolerancji albo przeciwwskazania do ich stosowania.

Odnaleziono pięć pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dla stosowania adalimumabu w ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej u pacjentów, u których wykazano brak skuteczności, przeciwwskazania lub nietolerancję terapii standardowej, cyklosporyny, metotreksatu lub PUVA (CADTH 2008, NICE 2008, SMC 2010, HAS 2008 i HAS 2012). Na podstawie niepewnych danych o skuteczności klinicznej oraz niepewności co do kosztowej efektywności adalimumabu w przypadku porównań z efilizumabem (niezarejestrowany w Polsce) PBAC odrzucił wnioski o refundację ADA.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....



Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych 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)”, 17 stycznia 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowiska eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 28.01.2013r.