



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 2/2013 z dnia 7 stycznia 2013

w sprawie zasadności finansowania leku Humira (adalimumab)  
w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (chLC) (ICD-10 K50)”

*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 (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego i Crohna inhibitorami TNF (adalimumab lub infliksymab)” i wydawanie go pacjentom [REDACTED].*

**Uzasadnienie**

*Dowody naukowe wskazują, że adalimumab 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)” [REDACTED].*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) we wskazaniu: leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych technologii Humira (adalimumab) 40 mg, roztwór do wstrzykiwań, 2 amp.-strz. (+2 gaziki), EAN 5909990005055 w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (chLC) (ICD-10 K50)” i istniejącej grupy limitowej: 1050.1, „blokery TNF – adalimumab”, [REDACTED].

**Problem zdrowotny**

Choroba Leśniowskiego-Crohna (chLC) to przewlekły, zwykle ziarniniakowy proces zapalny, w którym zmiany pierwotne mogą zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Zmiany mają charakter odcinkowy, niesymetryczny i pełnościenny.

Najwyższą zapadalność i chorobowość obserwuje się w wysokorozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Zapadalność w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, natomiast chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Najczęściej chorobę rozpoznaje się u osób młodych między 15 a 40 r.ż., ale zachorowalność może dotyczyć każdego wieku. Drugi mniejszy szczyt zachorowalności przypada na 50-80 r.ż. Zapadalności i chorobowości wśród mężczyzn i kobiet jest podobna (z niewielką



przewagą płci żeńskiej). Na podstawie danych Krajowego Rejestru chLC w Polsce w 2012 roku w 91 ośrodkach biorących udział w tworzeniu rejestru zarejestrowano łącznie ponad 5,5 tysiąca pacjentów z chLC. Ponieważ etiologia choroby jest nieznaną, nie ma leczenia przyczynowego. Postępowaniem z wyboru jest u większości chorych leczenie zachowawcze, polegające na farmakoterapii i uzupełnieniu niedoborów pokarmowych.

Leczenie farmakologiczne chLC obejmuje:

- leczenie przeciwzapalne – glikokortykosteroidy, pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (sulfasalazyna oraz mesalazyna),
- leczenie immunosupresyjne – pochodne tiopuryny (azatiopryna, 6-merkaptopuryna), metotreksat, inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna i takrolimus),
- leczenie biologiczne – infliksymab (IFX), adalimumab (ADA),
- leki przeciwdrobnoustrojowe – metronidazol i cyprofloksacyna,
- leczenie objawowe – leczenie przeciwbólowe (metamizol lub opoidy), leczenie przeciwbiegunkowe (difenoksylatu lub loperamidu).

### Opis wnioskowanej technologii medycznej

Humira zawiera substancję czynną ADA, która 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).

### Alternatywne technologie medyczne

Alternatywną technologią lekową dla ADA, stosowaną u chorych z czynną chLC, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne lub wystąpiły objawy nietolerancji dotychczas stosowanych leków, jest IFX – chimeryczne (ludzko-mysie) monoklonalne przeciwciało IgG przeciw rozpuszczalnemu i związanemu z błoną komórkową TNF- $\alpha$ . Spośród dostępnych inhibitorów TNF- $\alpha$ , jedynie ADA i IFX posiadają rejestrację centralną w leczeniu chLC. Ponadto, zarówno ADA, jak i IFX znajdują się w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (lek dostępny w ramach programu lekowego) i wydawane są bezpłatnie w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”.

### Skuteczność kliniczna

Analizę skuteczności ADA i IFX przeprowadzono na podstawie

Analizę skuteczności przeprowadzono z uwzględnieniem podziału na cztery kategorie:

#### W indukcyjnej fazie leczenia (populacja pacjentów z przetokami lub bez przetok)

Wyniki badań wskazują na istotnie statystycznie częstszą remisję (wskaźnik aktywności choroby Crohna (ang. Crohn's Disease Activity Index) – CDAI<150) przy zastosowaniu 160/80 mg ADA w porównaniu z placebo. Jednocześnie wykazano, że ADA w dawce 160/80 mg jest skuteczniejszy w utrzymaniu remisji niż ADA w dawce 80/40 mg. Wykazano również, że redukcja CDAI o co najmniej 70 i co najmniej 100 punktów istotnie statystycznie częściej występowała w grupie przyjmującej ADA w porównaniu z grupą placebo. Średni końcowy wynik CDAI także był istotnie statystycznie niższy wśród pacjentów przyjmujących ADA w porównaniu z placebo.

Poprawa jakości życia, oceniana przy pomocy kwestionariusza IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) oraz SF-36 w grupie przyjmującej ADA była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do grupy przyjmującej placebo.

#### W podtrzymującej fazie leczenia (populacja pacjentów z przetokami lub bez przetok)

Terapia ADA jest skuteczniejsza w utrzymywaniu remisji (CDAI<150) oraz redukcji CDAI o co najmniej 70 i co najmniej 100 punktów w porównaniu do placebo. Ponadto, redukcja CDAI w 52. – 56.

tygodniu terapii w porównaniu ze stanem początkowym była większa w grupie leczonej ADA w porównaniu z grupą placebo. Odsetek pacjentów hospitalizowanych był istotnie statystycznie niższy w grupie chorych leczonych ADA, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, zarówno w kategorii hospitalizacji ogółem, jak i związanych z chLC.

Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym w 52.-56. tygodniu obserwacji była istotnie statystycznie wyższa w grupie pacjentów przyjmujących ADA w dawce 40 mg co 2. tydzień w porównaniu z placebo. Ponadto, wśród chorych przyjmujących ADA średni końcowy wynik IBDQ w 24.-26. tygodniu był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie placebo.

#### W indukcyjnej fazie leczenia (populacja pacjentów z przetokami)

#### W podtrzymującej fazie leczenia (populacja pacjentów z przetokami)

W grupie przyjmującej ADA co 2. tydzień odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek całkowitych wygojeń w porównaniu z grupą placebo.

Wśród pacjentów przyjmujących ADA odnotowano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia wyrażoną za pomocą kwestionariusza IBDQ, a także większy odsetek pacjentów, którzy uzyskali  $\geq 16$  pkt. poprawę wyniku IBDQ w porównaniu z placebo.

### **Skuteczność praktyczna**

Wnioskodawca nie przedstawił wyników badań oceniających skuteczność praktyczną adalimumabu.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Analizę bezpieczeństwa ADA i IFX przeprowadzono na podstawie wyników badań włączonych do oceny skuteczności. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono z uwzględnieniem podziału na cztery kategorie:

#### W indukcyjnej fazie leczenia (populacja pacjentów z przetokami lub bez przetok)

Działania niepożądane ogółem oraz zaostrzenie chLC istotnie statystycznie (i.s.) rzadziej występowały w grupie przyjmującej ADA w porównaniu z placebo. Działania niepożądane w miejscu iniekcji i.s. częściej występowały w grupie otrzymującej ADA.

#### W podtrzymującej fazie leczenia (populacja pacjentów z przetokami lub bez przetok)

Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania, poważne działania niepożądane oraz zaostrzenia chLC występowały i.s. rzadziej w grupie przyjmującej ADA w porównaniu z placebo. Działania niepożądane w miejscu iniekcji/infuzji, infekcyjne działania niepożądane, ból głowy, zmęczenie, zapalenie nosogardła oraz infekcje dróg moczowych występowały i.s. częściej u pacjentów leczonych ADA w porównaniu z placebo.

#### W indukcyjnej fazie leczenia (populacja pacjentów z przetokami)

Analiza bezpieczeństwa krótkoterminowej terapii ADA wśród pacjentów z chLC z przetokami nie była możliwa ze względu na brak danych.

#### W podtrzymującej fazie leczenia (populacja pacjentów z przetokami)

**Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

[Redacted text block]

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		

[Redacted text block]

  


### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono łącznie 5 pozytywnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania ADA w leczeniu chLC: Prescrire 2012, ACG 2009, CAG 2009, ECCO 2009, PTGE 2007. W najnowszych rekomendacjach praktyki klinicznej w przypadku niepowodzenia leczenia kortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi, skuteczne w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej chLC są przeciwciała anty-TNF.

Odnaleziono łącznie 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania ADA w leczeniu dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej postaci chLC, którzy nie odpowiedzieli lub mają przeciwwskazania do terapii konwencjonalnej: NICE 2012, PBAC 2010, CADTH 2007.

Natomiast w wytycznych SMC 2012 ADA nie jest rekomendowany w leczeniu umiarkowanej postaci chLC u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w pełni na leczenie kortykosteroidami i/lub leczenie immunosupresyjne, lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania takich terapii.

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-4351-22/2012 „Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (chLC) (ICD-10 K 50)” grudzień 2012.

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

1. Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia RP w dniu 07.01.2013 r.