



Rekomendacja nr 216/2014

z dnia 15 września 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 pudełka tekturowe. Każde pudełko zawiera: 1 fiolka + 1 strzykawkę + 1 igła + 1 jałowa nasadka + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN: 5909990005031; Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 ampułkostrzykawkę + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN: 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 pudełka tekturowe. Każde pudełko zawiera: 1 fiolka + 1 strzykawkę + 1 igła + 1 jałowa nasadka + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN: 5909990005031; Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 ampułkostrzykawkę + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN: 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe wskazują na skuteczność adalimumabu 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-miesięcznym okresie obserwacji, u ponad 90% pacjentów obserwowano działania niepożądane w trakcie stosowania adalimumabu, w tym u ponad 20% pacjentów miały one charakter ciężki.

Na podstawie dostępnych dowodów można również wnioskować, że skuteczność adalimumabu jest podobna do refundowanego obecnie w ocenianym wskazaniu infliksymabu. Jednocześnie, średnie koszty terapii adalimumabem są większe, nawet przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.

Z uwagi na powyższe, Prezes Agencji, sugeruje ograniczenie finansowania leku Humira (adalimumab) w populacji dzieci i młodzieży w wieku 6-18 lat do przypadków niepowodzenia



terapii infliksymabem, bądź w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania infliksymabu.

W przypadku zastosowania leku Humira bez ograniczeń do wyżej wskazanej subpopulacji, niezbędne jest zapewnienie porównywalnych kosztów obu terapii.

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) w dwóch prezentacjach: roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 pudełka tekturowe. Każde pudełko zawiera: 1 fiolka + 1 strzykawka + 1 igła + 1 jałowa nasadka + 2 gaziki nasączone alkoholem), kod EAN: 5909990005031 oraz roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem), kod EAN: 5909990005055, we wskazaniu: leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 roku życia, w ramach rozszerzenia istniejącego programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)”.

Wnioskodawca proponuje cenę [] netto za każde opakowanie i kwalifikację leku Humira do istniejącej grupy limitowej: „1050.1, blokery TNF – adalimumab”. Wniosek obejmuje instrument dzielenia ryzyka.

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.

W obrazie klinicznym chLC dominują objawy dysfunkcji przewodu pokarmowego, a charakterystyczne objawy pozajelitowe i powikłania metaboliczne wskazują na zakłócenie ogólnoustrojowej homeostazy. Proces zapalny rozpoczyna się w błonie śluzowej, ale stopniowo obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego, prowadząc do jej zniszczenia i włóknienia, czego następstwem jest powstawanie przetok i zwężeń. Do ogólnych, nieswoistych objawów należą: osłabienie, gorączka spowodowana stanem zapalnym, zmniejszenie masy ciała (może być spowodowane niedostatecznym odżywianiem lub zespołem złego wchłaniania), inne objawy zależą od lokalizacji oraz stopnia i nasilenia zmian w przewodzie pokarmowym.

Etiologia choroby jest niewyjaśniona. Rolę w inicjowaniu przewlekłego stanu zapalnego przypisuje się złożonym interakcjom pomiędzy zaburzeniami immunologicznymi, predysponującymi cechami genetycznymi i czynnikami środowiskowymi.

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, zaś chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Wśród kobiet i mężczyzn zapadalność i chorobowość jest podobna. Najczęściej chorobę rozpoznaje się u osób młodych, między 15 a 40 r.ż., ale zachorować można w każdym wieku. Drugi mniejszy szczyt zachorowalności przypada na 50-80 r.ż. Średni wiek dorosłych w chwili rozpoznania obniża się, a liczba zachorowań u dzieci rośnie. Według danych przekazanych przez NFZ liczba osób w wieku 6-18 lat z rozpoznaniem wg ICD-10: K50 wyniosła w 2013 r. ponad 2,6 tys., zaś liczba wszystkich zarejestrowanych przypadków w 2013 r. – ponad 28 tys.

Ocena aktywności choroby jest trudna, natomiast ma ona istotne znaczenie dla wyboru sposobu leczenia. U dzieci stosuje się obliczanie wskaźnika aktywności ChLC PCDAI (ang. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*), który uwzględnia ocenę kliniczną oraz parametry laboratoryjne. Wynik zawierający się między 0-10 punktów oznacza brak aktywności choroby, 11-25 – łagodną postać choroby, 26-50 – umiarkowaną postać choroby, >51 – ciężką postać choroby.

Z uwagi na fakt, iż etiologia choroby nie jest do końca poznana, nie ma leczenia przyczynowego. Postępowaniem z wyboru jest, w przypadku przeważającej większości chorych, leczenie farmakologiczne i uzupełnianie niedoborów pokarmowych. Jeżeli farmakoterapia okaże się być nieskuteczna należy wtedy rozważyć leczenie chirurgiczne. Podstawowymi grupami leków

stosowanych w farmakoterapii chLC są: pochodne kwasu 5-aminosalicylowego, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne oraz leki biologiczne.

Opis wnioskowanego świadczenia

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Mechanizm działania adalimumabu polega na wiązaniu się swoiście z TNF i neutralizacją biologiczną czynność TNF poprzez blokadę jego interakcji 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_{50} wynosi 0,1-0,2 nM).

Adalimumab jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną, lek z grupy kortykosteroidów i lek immunomodulujący lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia.

Ponadto produkt leczniczy Humira, adalimumab, 40 mg, roztwór do wstrzykiwań w fiolce jest zarejestrowany w wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, a Humira, adalimumab, 40 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce w: reumatoidalnym zapaleniu stawów, wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów, osiowej spondyloartropatii, zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa, łuszczycowym zapaleniu stawów, łuszczycy, chorobie Leśniowskiego-Crohna u dorosłych, wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego.

Zgodnie z treścią złożonego wniosku, adalimumab proponowany jest do refundacji w ramach istniejącego programu lekowego zatytułowanego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)”, rozszerzonego o możliwość podania adalimumabu dzieciom w wieku od 6 lat do momentu ukończenia 18 roku życia. Kryteria włączenia do programu to: ciężka, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali PCDAI większy lub równy 51 punktów), przy braku odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF alfa, lub też przy występowaniu przeciwwskazań medycznych lub działań niepożądanych takiego leczenia; kwalifikować się mogą także pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna cechującą się wytworzeniem przetok okołoodbytowych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie podstawowe: antybiotyki, leki immunosupresyjne, leczenie chirurgiczne, niezależnie od nasilenia choroby w skali PCDAI.

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparator dla preparatu Humira w populacji dzieci w wieku od 6 do 18 r.ż. z chorobą Leśniowskiego-Crohna wskazano infliksymab. Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi, w leczeniu ciężkiej aktywnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna obecnie zalecane jest stosowanie adalimumabu i infliksymabu. W rekomendacji *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE Wielka Brytania, 2012) zaznaczono, iż infliksymab jest rekomendowany do stosowania u dzieci w wieku 6-17 r.ż. z ciężką, aktywną postacią choroby, nieodpowiadającą na leczenie standardowe (w tym GKS, leki immunomodulujące i leczenie żywieniowe) lub tych, którzy nie tolerują terapii standardowej lub jest ona u nich przeciwwskazana. Ponadto, aktualnie infliksymab jest refundowany w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)” w populacji dzieci w wieku od 6 do 18 r.ż. Mając na uwadze powyższe wybór komparatorów należy uznać za zasadny.

Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących adalimumab z infliksymabem. Odnaleziono tylko jedno badanie dotyczące terapii adalimumabem w ciężkiej postaci chLC, w którym uczestniczyła niewielka liczba chorych (8

pacjentów), stanowiących populację docelową tj. dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 r.ż. Nie odnaleziono żadnego badania dla infliksymabu w populacji dzieci i młodzieży chorych na ciężką, czynną postać chLC, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. W związku z powyższym, do analizy wnioskodawcy włączono także badania oceniające adalimumab bądź infliksymab w populacji pacjentów z postacią umiarkowaną do ciężkiej chLC.

Do analizy skuteczności adalimumabu w ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) u dzieci i młodzieży włączono 1 badanie retrospektywne jednoramienne *Rosenbach 2010*. Według wyników badania, w okresie 17,3 mies. (mediana) wszyscy chorzy leczeni adalimumabem uzyskali odpowiedź na terapię. Spośród 8 chorych w wieku od 6 do 18 lat, odpowiedź całkowitą, zdefiniowaną jako zmniejszenie wyniku w skali Harvey-Bradshaw (HB) do poziomu poniżej 4 punktów, uzyskało 5 pacjentów (62,5%), natomiast odpowiedź częściową, zdefiniowaną jako zmniejszenie wyniku do poziomu poniżej 8 punktów, uzyskało 2 pacjentów (25%). Jeden chory uzyskał częściową/prześciową odpowiedź, a w skali HB uzyskał 10 pkt.

W 17,3 mies. (mediana) okresie obserwacji, odnotowano również, że niedostateczny przyrost masy ciała lub znaczna jej utrata (>10%) wystąpiła u 10 na 14 chorych (71,4%) w wieku od 1,9 do 19 lat. Ponadto według wyników tego badania (wyniki uwzględniały populację osób powyżej 18. r.ż., a także poniżej 6. r.ż), wartość wskaźnika mineralnej gęstości kości z-score dla masy ciała po terapii adalimumabem korzystnie wzrosła w porównaniu do wartości początkowej ($-1,8 \pm 0,9$ vs $-1,3 \pm 0,9$, $p=0,04$), a różnica pomiędzy wartością początkową i końcową była istotna statystycznie. Natomiast w przypadku wyniku wskaźnika z-score dla wzrostu wynik nie zmienił się w sposób istotny statystycznie w porównaniu z wartością początkową ($-1,8 \pm 0,8$ vs $-1,6 \pm 0,9$).

Do analizy skuteczności adalimumabu i infliksymabu w umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży włączono łącznie 10 badań (11 publikacji), w tym 2 badania randomizowane: *IMAGINE 1* (publikacja *Hyams 2012*) dotyczące adalimumabu oraz *REACH* (publikacja *Hyams 2007*) dotyczące infliksymabu, i 8 badań retrospektywnych, jednoramiennych: *Russell 2011* (wraz z publikacją *Malik 2012*) oraz *RESEAT* (publikacja *Rosh 2009*), dotyczące adalimumabu, a także *Chouliaras 2010*, *Hyams 2000*, *Malik 2011*, *Lionetti 2003*, *Sinitsky 2010* oraz *Nobile 2014*, dotyczące infliksymabu.

Na podstawie badań *IMAGINE 1* i *REACH* przedstawiono wyniki dla punktu końcowego: remisja kliniczna w skali PCDAI (ang. *Pediatric Crohn's Disease Activity Index*), definiowana jako wynik ≤ 10 punktów. Według badania *IMAGINE 1*, w populacji ogólnej, w 6. mies. leczenia adalimumabem 38,7% chorych (36 pacjentów na 93) uzyskało remisję kliniczną, natomiast w 12. mies. stwierdzono ją u 33,3% chorych (31 pacjentów na 93). W badaniu *REACH* oceniającym skuteczność infliksymabu, przedstawiono wyniki dotyczące uzyskania remisji klinicznej u chorych, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną infliksymabem w 10 tyg., wcześniej nieleczonych infliksymabem ani innymi inhibitorami TNF. Wyniki badania wskazują, iż w okresie obserwacji wynoszącym 12,5 miesięcy, remisja kliniczna wystąpiła u 55,8% pacjentów (29 pacjentów na 52).

Na podstawie badań *IMAGINE 1* i *REACH* przedstawiono także wyniki dla punktu końcowego związanego z odpowiedzią kliniczną w skali PCDAI, definiowaną jako obniżenie wartości punktowej o co najmniej 15 pkt. w stosunku do wartości początkowej w podanej skali. Według badania *IMAGINE 1*, w populacji ogólnej, odpowiedź kliniczną uzyskało 59,1% chorych (55 pacjentów na 93) po 6 miesiącach stosowania adalimumabu oraz 41,9% chorych (39 pacjentów na 93) po 12 miesiącach tej terapii. W badaniu *REACH*, w 12,5 miesięcznym okresie obserwacji, odpowiedź kliniczną u chorych stosujących infliksymab, którzy odpowiedzieli na terapię indukcyjną infliksymabem w 10 tyg., wcześniej nieleczonych infliksymabem ani innymi inhibitorami TNF odnotowano u 63,5% pacjentów (33 pacjentów na 52).

Na podstawie badania *IMAGINE 1* wskazano odsetek chorych, u których wystąpiła remisja przetok oraz poprawa definiowana jako redukcja liczby drożnych przetok o co najmniej 50%, stwierdzona w czasie 2 kolejnych wizyt pacjenta, w 12. miesięcznym okresie obserwacji. Pod uwagę brano jedynie pacjentów, u których na początku badania stwierdzono obecność co najmniej jednej drożnej przetoki. Remisja przetok oraz poprawa została odnotowana u takiego samego odsetka chorych tj. 40%.

Jakość życia w badaniu *IMAGINE 1* była oceniana na podstawie kwestionariusza IMPACT III, gdzie zakres punktowy jaki mógł uzyskać chory wynosił od 35 pkt. do 175 pkt. W przypadku 6 mies. okresu obserwacji doszło do wzrostu wyniku punktowego średnio o 23,7 pkt, natomiast w 12. miesiącu okresie obserwacji wartość punktowa wzrosła średnio o 24,25 pkt., po zastosowaniu leczenia adalimumabem. Wzrost punktacji sugeruje polepszenie jakości życia chorych stosujących terapię adalimumabem.

Na podstawie wyników badań jednoramiennych *RESEAT* oraz *Russell 2011* oceniających terapię z zastosowaniem adalimumabu, przedstawiono wyniki dla remisji klinicznej, definiowanej jako wynik w skali PCDAI ≤ 10 . Odsetek chorych, u których uzyskano remisję w 6. miesięcznym okresie obserwacji wynosił 40% (6 na 15 pacjentów) i 73,7% (14 na 19 pacjentów). Z kolei w badaniu *Sinitsky 2010* oceniającym terapię z zastosowaniem infliksymabu remisję definiowano jako wynik w skali PCDAI < 15 . W badaniu tym, w 6. miesięcznym okresie obserwacji, remisja wystąpiła u 69,2% chorych (9 na 13 pacjentów). Natomiast dla okresu obserwacji wynoszącego 12 mies. odsetek chorych z remisją był taki sam u chorych leczonych adalimumabem, jak i u chorych leczonych infliksymabem i wynosił 83,3% (10 na 12 pacjentów).

W trzech badaniach jednoramiennych (*RESEAT*, *Russell 2011* oraz *Chouliaras 2010*), z których jedno (badanie *Chouliaras 2010*) dotyczyło infliksymabu, oceniano odpowiedź na leczenie w skali PCDAI. Dla okresu obserwacji 2,3 mies. w przypadku terapii infliksymabem oraz 3 mies. w przypadku terapii adalimumabem, uzyskano zbliżone odsetki odpowiedzi na leczenie tj. odpowiednio 85,7% oraz 84,0%. Dla pozostałych okresów obserwacji tj. 6 i 12 miesięcy, dostępne były jedynie wyniki dla leczenia zastosowaniem adalimumabem. Według badania *Rosh 2009*, po 6 miesiącach leczenia odpowiedź kliniczna wystąpiła u wszystkich chorych (15 pacjentów), a po 12 miesiącach u niemal wszystkich chorych (91,7%, tj. 11 na 12 pacjentów) leczonych adalimumabem. Z kolei według badania *Russell 2011*, istotną odpowiedź kliniczną uzyskano u ponad połowy chorych (59,5%, tj. 25 na 42 pacjentów).

Wyniki w skali PCDAI oceniano w 5 badaniach jednoramiennych, z czego 2 dotyczyły infliksymabu, a 3 adalimumabu. We wszystkich badaniach odnotowano spadek punktacji w skali PCDAI, co jest zmianą korzystną dla pacjenta. Po 1 miesiącu wyniki w skali PCDAI oceniano w badaniach *Russell 2011*, *Hyams 2000* oraz *Lionetti 2003*. Zmiana wyniku względem wartości początkowej uzyskana w badaniu *Russell 2011* dotyczącym stosowania adalimumabu, była najniższa (spadek punktacji o 22,5 pkt.). Różnice między wartością początkową a wartością końcową w dwóch pozostałych badaniach oceniających infliksymab były istotne statystycznie (spadek punktacji o 25,0 i 32,1 pkt.).

Również po ok. 3 miesiącach obserwacji najniższą zmianę wyniku w skali PCDAI zaobserwowano w czasie leczenia adalimumabem (wg badania *RESEAT* spadek punktacji o 10 pkt.). Zmiany w punktacji w porównaniu z wartościami początkowymi w badaniach oceniających infliksymab (*Lionetti 2003* oraz *Hyams 2000*) były istotne statystycznie (spadek punktacji o 27,4 i 15,3 pkt.).

W 6. miesiącu obserwacji spadek punktacji w skali PCDAI względem wartości początkowych wyniósł od 15 do 21,25 pkt. w przypadku terapii adalimumabem i 14,8 pkt. w przypadku terapii infliksymabem. Wyniki uzyskane na podstawie badania *Russell 2011* były wynikami istotnymi statystycznie. W przypadku wyników analizowanych na podstawie badań *RESEAT* oraz *Sinitsky 2010* z uwagi na brak danych nie określono istotności statystycznej.

W 12. miesiącu obserwacji zarówno w badaniu *Russell 2011* jak i *RESEAT* odnotowano spadek punktacji w skali PCDAI, co wskazuje na korzystne działanie terapii z zastosowaniem adalimumabu (spadek punktacji odpowiednio o 22,5 i 14 pkt.). Według badania *Russell 2011* różnica między wartością początkową, a wartością końcową była istotna statystycznie, a w przypadku badania *RESEAT* z uwagi na brak danych nie określono istotności statystycznej.

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Według autorów badania *Rosenbach 2010* w czasie okresu obserwacji 17,3 miesiąca (mediana) nie odnotowano reakcji anafilaktycznych, ostrych lub opóźnionych reakcji nadwrażliwości ani znacznego nasilenia bólu w miejscu podania adalimumabu pacjentom z ciężką postacią chLC. Nie odnotowano także powikłań dermatologicznych, neurologicznych czy też infekcyjnych (poza jednym przypadkiem - u dorosłego pacjenta doszło do wystąpienia ropnia w obrębie jamy brzusznej).

Według wyników badania *IMAGINE 1*, w czasie 11 mies. (+70 dni) nie odnotowano żadnego zgonu. Zdarzenia niepożądane wystąpiły łącznie u 92,5% chorych. Zdarzenia niepożądane przypuszczalnie związane z lekiem (w ocenie badacza) wystąpiły u 41,9% pacjentów. Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu stanowiły 20,4%. Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych można zaliczyć: zakażenia – 60,2%, hematologiczne zdarzenia niepożądane – 9,7%, reakcje w miejscu podania leku – 9,7% oraz reakcje alergiczne – 6,5%. W analizowanym okresie obserwacji nie odnotowano wystąpienia chłoniaków ani nowotworów. Ponadto nie odnotowano także wystąpienia przypadków choroby demielinizacyjnej, zastoinowej niewydolności serca oraz zespołu toczniopodobnego.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 23,7% chorych. W ocenie badacza 1,1% mógł być związany ze stosowaniem adalimumabu. Do najczęściej obserwowanych ciężkich zdarzeń niepożądanych można zaliczyć: chLC – 12,9%, ciężkie infekcje – 5,4% oraz niedokrwistość – 4,3%.

Inne niż ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 5% chorych, odnotowano u 74,2% chorych. Do najczęściej obserwowanych innych niż ciężkie zdarzenia niepożądane można zaliczyć: ból głowy – 17,2% chorych, chLC – 11,8% chorych, zakażenia górnych dróg oddechowych, nudności oraz gorączka – po 10,8% chorych.

W badaniu *RESEAT* nie odnotowano zgonów, natomiast w badaniu *Russell 2011* wystąpiły 2 zgony (2,8%). Zgony te były spowodowane posocznicą związaną z cewnikiem centralnym żylnym, która doprowadziła do wstrząsu septycznego.

W badaniu *RESEAT* oceniano częstość występowania zdarzeń niepożądanych w okresie 12 miesięcy. W tym czasie najczęstszym zdarzeniem był zabieg chirurgiczny (9,6% chorych), z czego usunięcie jelita spowodowane czynną postacią chLC miało miejsce u 6,1% chorych. Ponadto do 3 miesiąca badania hospitalizowano 11,9% chorych, od 3 do 6 miesiąca 9,8%, a w ostatnim okresie badania (6-12 miesiąc) 15,8% chorych. W badaniu tym nie odnotowano przypadków występowania nowotworu złośliwego.

W badaniu *Russell 2011*, wszystkie punkty końcowe były oceniane w 12. miesięcznym okresie obserwacji. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 5,6% chorych. Najczęstszym działaniem niepożądany był ból w miejscu wstrzyknięcia pojawiający się u 41,7% chorych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Humira, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożadanymi podczas stosowania adalimumabu są zakażenia (takie jak zapalenie nosogardzieli, zakażenie dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe. W serwisach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) oraz amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ocenianej technologii.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę było „określenie opłacalności stosowania w Polsce adalimumabu (Humira) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat do ukończenia 18 roku życia z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), w terapii finansowanej w ramach Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna”, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent). Ze względu jednak na fakt, że nie zidentyfikowano kosztów istotnych z perspektywy świadczeniobiorcy, zaprezentowane poniżej wyniki z perspektywy płatnika publicznego należy traktować, jako równoważne z wynikami z perspektywy wspólnej.

Wnioskodawca przedstawił analizę kosztów-użyteczności dla porównania terapii adalimumabu z infliksymabem w 3 modelach:

- model A - adalimumab (postać ciężka choroby, na podstawie badania jednoramiennego *Rosenbach 2010*),
- model B – adalimumab vs infliksymab (postać umiarkowana-ciężka choroby, na podstawie badań randomizowanych *Hyams 2012* dla adalimumabu i *Hyams 2007* dla infliksymabu),
- model C – adalimumab vs infliksymab (postać umiarkowana-ciężka, na podstawie badań retrospektywnych *Rosh 2009* dla adalimumabu; *Sinitsky 2010* dla infliksymabu).

Horyzonty czasowe dla poszczególnych modeli były zgodne z danymi z badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy i wynosiły: model A – adalimumab: 12,57 miesiąca, model B – adalimumab: 52 tygodnie, infliksymab: 54 tygodnie, model C – adalimumab: 12 miesięcy (52 tygodnie), infliksymab: 12 miesięcy (52 tygodnie).

W ramach analizy wyznaczono ilorazy kosztów stosowania porównywanych technologii medycznych i uzyskanych wyników zdrowotnych, wyrażone jako współczynniki CUR (ang. *cost-utility ratio* – współczynnik kosztów-użyteczności).

Wartość współczynnika kosztów-użyteczności CUR dla adalimumabu u pacjentów z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (model A), wyniósł 88 631,85 zł/QALY w wariancie bez RSS i 77 553,99 zł/QALY w wariancie z RSS.

Współczynnik kosztów-użyteczności stosowania adalimumabu u pacjentów z umiarkowaną-ciężką postacią chLC na podstawie danych zawartych w RCT *Hyams 2012* oszacowano na 73 338,36 zł/QALY w wariancie bez RSS (w wariancie z RSS: 64 310,21 zł/QALY), podczas gdy współczynnik kosztów-użyteczności infliksymabu (RCT *Hyams 2007*) - na 61 508,52 zł/QALY.

Współczynnik kosztów-użyteczności stosowania adalimumabu u pacjentów z umiarkowaną-ciężką postacią chLC na podstawie danych z badań retrospektywnych oszacowano na 98 873,55 zł/QALY w wariancie bez RSS (w wariancie z RSS: 86 436,23 zł/QALY); współczynnik CUR infliksymabu zaś - na 34 960,29 zł/QALY.

W przypadku modelu B i C założono brak obowiązywania instrumentu dzielenia ryzyka dla infliksymabu.

Interpretując wyniki analizy ekonomicznej należy mieć na uwadze jej ograniczenia, które wynikają przede wszystkim z braku badań randomizowanych porównujących oceniane interwencje we wnioskowanym wskazaniu, tj. dzieci w wieku 6-18 lat z ciężką czynną postacią chLC i konieczności wykorzystania, jednoramiennego badania retrospektywnego z niewielką liczbą pacjentów lub badań dotyczących populacji z umiarkowaną do ciężkiej postacią chLC.

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.)

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas

refundowanymi w danym wskazaniu (tj. infliksymabem). Mając na uwadze powyższe, kalkulację ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, wyznaczono tak, aby współczynnik CUR (stosunek kosztów do efektów) adalimumabu nie był wyższy od współczynnika CUR infliksymabu.

Analizę progową wykonano dla 4 wariantów:

- porównanie leczenia ADA w ciężkiej postaci chLC z badania jednoramiennego z wynikami leczenia INF w postaci umiarkowanej-ciężkiej z badania randomizowanego – cena progowa w perspektywie płatnika i perspektywie wspólnej, przy której CUR adalimumabu nie przekracza CUR infliksymabu (tj. 61 508,52 zł/QALY) wynosi 2 566,29 zł bez RSS (z RSS: 2 901,38 zł);
- porównanie leczenia ADA w ciężkiej postaci chLC z badania jednoramiennego z wynikami leczenia INF w postaci umiarkowanej-ciężkiej z badań retrospektywnych – cena progowa w perspektywie płatnika i perspektywie wspólnej, przy której CUR adalimumabu nie przekracza CUR infliksymabu (tj. 34 960,29 zł/QALY) wynosi 1 311,75 zł bez RSS (z RSS: 1 646,84 zł),
- porównanie leczenia ADA w umiarkowanej-ciężkiej postaci chLC z badania randomizowanego z wynikami leczenia INF w postaci umiarkowanej-ciężkiej z badań randomizowanych – cena progowa w perspektywie płatnika i perspektywie wspólnej, przy której CUR adalimumabu nie przekracza CUR infliksymabu (tj. 61 508,52 zł/QALY) wynosi 3 162,05 zł bez RSS (z RSS: 3 497,15 zł),
- porównanie leczenia ADA w umiarkowanej-ciężkiej postaci chLC z badań retrospektywnych z wynikami leczenia INF w postaci umiarkowanej-ciężkiej z badań retrospektywnych – cena progowa w perspektywie płatnika i perspektywie wspólnej, przy której CUR adalimumabu nie przekracza CUR infliksymabu (tj. 34 960,29 zł/QALY) wynosi 1 157,90 zł bez RSS (z RSS: 1 493,00 zł).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawionej przez wnioskodawcę była ocena wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Humira (adalimumab) w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku 6-18 lat (do ukończenia 18 roku życia) z ciężką postacią choroby Leśniowskiego-Crohna.

W analizie rozważano scenariusz istniejący, w którym lek Humira nie jest refundowany w omawianym wskazaniu, natomiast we wskazaniu tym refundowany jest infliksymab, oraz scenariusz nowy, w którym adalimumab w omawianym wskazaniu, podobnie jak infliksymab, będzie finansowany wśród dzieci i młodzieży w ramach Programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna i wydawany pacjentom bezpłatnie. Wnioskodawca założył, że adalimumab, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, przejmie w 50% udziały w rynku infliksymabu.

Wielkość populacji docelowej określonej we wniosku oszacowano na podstawie miesięcznych danych dotyczących rocznych wartości kontraktów NFZ zawartych z oddziałami pediatrycznymi w Polsce, związanych z wykonaniem świadczeń oraz kosztów leków (infliksymab) w programie lekowym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna w 2013 r. Założono brak trendu wzrostowego w kolejnych latach ze względu na brak odpowiednich danych. Wartości:

[redacted] zostały jednak przez analityków Agencji uznane za niewiarygodne i zaniżone. Wnioskodawca wykorzystał nieopublikowane i nieweryfikowalne dane, poza tym opinie ekspertów klinicznych i dane NFZ przekazane Agencji wskazują na znacznie wyższe wartości. Z uwagi na powyższe, a także ze względu na błędną założoną liczbę podań infliksymabu, przeprowadzono obliczenia własne Agencji, z uwzględnieniem 3 wariantów:

- wariant 1: zgodnie z opinią eksperta, przyjęto minimalne oszacowanie populacji w wysokości 100 osób;
- wariant 2: zgodnie z opinią eksperta, przyjęto maksymalne oszacowanie populacji w wysokości 150 osób;
- wariant 3: zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ w 2013 r., 190 dzieci było leczonych infliksymabem w ramach programu lekowego leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna.

Inne założenia analizy pozostały bez zmian.

Oszacowania analityków Agencji wskazują, iż objęcie refundacją produktu leczniczego Humira w ramach programu lekowego *Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)* w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż., spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

- według wariantu 1: około 1,5 mln zł bez uwzględnienia RSS i 1,1 mln zł z uwzględnieniem RSS,
- według wariantu 2: około 2,3 mln zł bez uwzględnienia RSS i 1,6 mln zł z uwzględnieniem RSS,
- według wariantu 3: około 2,9 mln zł bez uwzględnienia RSS i 2,1 mln zł z uwzględnieniem RSS.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka, w świetle wyników analizy ekonomicznej i wpływu na budżet, należy uznać za niewystarczający.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W świetle obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie obowiązuje program „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”, zgodnie z którym populacja dzieci w wieku 6-18 lat może być leczona infliksymabem. Proponowany projekt programu lekowego zakłada, na analogicznych warunkach, możliwość leczenia populacji dzieci w wieku 6-18 lat adalimumabem.

Uwagi do zapisów programu lekowego zawarte w opiniach otrzymanych od dwóch ekspertów dotyczyły kryteriów kwalifikacji, które uznano za zbyt restrykcyjne (wiek, punktacja PCDAI, badania kwalifikacyjne), czasu trwania terapii oraz dawkowania leku.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie pozwalające uwolnić środki w budżecie na refundację leków, łącznie z wyrobów medycznych polega na objęciu refundacją pierwszego odpowiednika obecnie refundowanego produktu leczniczego – Thromboreductin (anagrelid) w grupie limitowej „1053.0 Anagrelidum”. Odpowiednikiem tym jest 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”.

Analiza racjonalizacyjna, podobnie jak analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w horyzoncie 2 lat (lata 2015-2016). 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 scenariuszy, prowadzi też do generowania oszczędności w wysokości (wariant maksymalny) 3 806 648,23 zł w 1 roku i 4 249 518,86 zł w 2 roku refundacji, przy założeniu braku RSS dla wnioskowanej technologii.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Jedynie polskie wytyczne dotyczą leczenia dorosłych. Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, w wytycznych z 2012 zaleca w I linii leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego stosowanie doustnych sterydów o działaniu układowym. W przypadku sterydooporności, sterydozależności lub nietolerancji zaleca się stosowanie w II linii leczenia leków immunosupresyjnych (tiopuryn: azatiopryny lub 6-merkaptopuryny) lub leków anty-TNF (infliksymabu lub adalimumabu) w monoterapii lub w skojarzeniu. W terapii podtrzymującej, w przypadku nietolerancji tiopuryn, zaleca się stosowanie metotreksatu lub leków anty-TNF. Na każdym etapie leczenia zaleca się odpowiednie leczenie żywieniowe i rozważenie leczenia operacyjnego. Wytyczne rekomendują zatem stosowanie dwóch leków anty-TNF: adalimumabu i infliksymabu w II linii leczenia choroby o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, przy czym podkreślają brak

możliwości określenia długości trwania terapii tymi lekami. W przypadkach o ciężkim przebiegu, powikłanych, w razie nieskuteczności bądź nietolerancji leków immunosupresyjnych polecają rozważyć przedłużenie terapii powyżej roku. W przypadku nieskuteczności kontynuowanie leczenia po okresie indukcji nie jest zalecane.

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych zagranicznych odnoszących się do leczenia chLC w populacji dzieci i młodzieży oraz z niesprecyzowaną populacją. Wszystkie wytyczne (Prescrire z 2014 r., *National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE* z 2012 r., *Japanese Society of Gastroenterology* – publikacja Ueno z 2013 r., *European Crohn's and Colitis Organisation/European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition - ECCO/ESPGHAN* z 2014 r., *Canadian Association of Gastroenterology – CAG* z 2009 r. oraz *World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for Inflammatory Bowel Disease* z 2010 r.) rekomendują w I linii terapii choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży stosowanie glikokortykosterydów, a w przypadku niepowodzenia terapii z ich użyciem – leków immunomodulujących i anty-TNF.

Odnaleziono również 3 rekomendacje finansowe (*All Wales Medicines Strategy Group - AWMSG* z 2013 r., *Scottish Medicines Consortium - SMC* 2013 r. oraz *Haute Autorite de Sante - HAS* z 2013 r.) odnoszące się do terapii adalimumabem u dzieci i młodzieży z chLC. Wszystkie są pozytywne i zalecają finansowanie Humiry w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 r.ż., w przypadku braku odpowiedzi na leczenie standardowe, wliczając leczenie kortykosteroidami i lekami immunomodulującymi oraz leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną, bądź w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania takich rodzajów leczenia.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.07.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-15149-345/BRB/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenie ceny urzędowej produktu Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 pudełka tekturowe. Każde pudełko zawiera: 1 fiolka + 1 strzykawka+1 igła + 1 jałowa nasadka + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN: 5909990005031; Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN: 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)”, 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 269/2014 z dnia 15 września 2014 r. w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) (EAN: 5909990005031), stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 roku życia oraz nr 270/2014 z dnia 15 września 2014 r. w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) (EAN: 5909990005055) stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 roku życia.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 269/2014 z dnia 15 września 2014 r. w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) (EAN: 5909990005031), stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 roku życia.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 270/2014 z dnia 15 września 2014 r. w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) (EAN: 5909990005055) stosowanego w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 roku życia.
3. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-20/2014. Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)” w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 r.ż.