

Rekomendacja nr 25/2016

z dnia 26 kwietnia 2016 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produkt leczniczego: Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” u dzieci

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” w proponowanym kształcie.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uznaje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Humira w ramach wnioskowanego programu lekowego za niezasadne.

Brak jest dowodów naukowych umożliwiających wiarygodne porównanie z etanerceptem. Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących obie interwencje, a odnalezione badania nie są wystarczające do przeprowadzenia ilościowego porównania pośredniego. Zidentyfikowane badanie porównujące adalimumab z metotreksatem charakteryzuje się licznymi ograniczeniami, m.in. niewielką liczebnością grup i krótkim okresem obserwacji. Ponadto, dla populacji pacjentów w wieku 4-5 lat oraz pacjentów w wieku 6-18 lat z wartością współczynnika PASI w zakresie od 10 do 18 uwzględniono niewłaściwy komparator.

W ramach oceny opłacalności stosowania adalimumabu względem etanerceptu przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, chociaż nie jest to w pełni zasadne wobec braku dowodów klinicznych na podobną skuteczność obu leków. Przeprowadzona w 5-letnim horyzoncie czasowym analiza wykazała, że terapia adalimumabem jest droższa od terapii etanerceptem w wariancie z RSS o [redacted] a w wariancie bez RSS o 58 358 zł. W każdym wariancie analizy wrażliwości terapia adalimumabem pozostawała droższa od terapii etanerceptem.

Oszacowano, że objęcie refundacją adalimumabu we wnioskowanej populacji spowoduje wzrost wydatków płatnika w kolejnych latach [redacted]. Wyniki te bazują na założeniu, że terapią objętych zostanie [redacted].

2 pacjentów w 2016 r. i 4 pacjentów w 2017 r., co jest założeniem obarczonym dużą niepewnością.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań:

- 40mg, 2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN: 5909990005055;
- 40mg, 2 pudełka kartonowe, każde pudełko zawiera: 1 fiolka + 1 strzykawka + 1 igła + 1 jałowa nasadka + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN: 5909990005031;

dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [] za każde opakowanie.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej 1050.1 (blokery TNF – adalimumab). Wnioskodawca w ramach złożonego wniosku przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Łuszczyca plackowata jest najczęstszą postacią łuszczycy – zapalnej choroby skóry o charakterze przewlekłym, z okresami remisji i nawrotów, która charakteryzuje się hiperproliferyacją naskórka, rozrostem naczyń krwionośnych skóry oraz gromadzeniem się w niej komórek zapalnych. Pierwotnym wykwitem jest czerwona, odgraniczona od otoczenia grudka o drobnopłatowo złuszczejacej się powierzchni. Grudki zlewają się następnie w większe blaszki, tworząc ogniska łuszczykowe pokryte srebrzystymi, mocno przylegającymi łuskami, po zdrapaniu których uwidacznia się błyszcząca powierzchnia (tzw. objaw świecy stearynowej), a następnie kropelkowe krwawienie. U dzieci zmiany chorobowe są zwykle mniejsze, cieńsze i mniej łuszczące się. Występują przede wszystkim na skórze głowy i twarzy, ale także łokciach, kolanach, tułowiu oraz pachwinach. Zmianom skórny mogą towarzyszyć zmiany w obrębie paznokci. Etiopatogeneza do tej pory nie została w pełni poznana, pod uwagę bierze się czynniki genetyczne, (auto)immunologiczne oraz środowiskowe.

Łuszczycę dzieli się w zależności od nasilenia na postać łagodną, umiarkowaną i ciężką, przy czym do oceny stosuje się zazwyczaj następujące wskaźniki:

- PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index) – wskaźnik zaawansowania choroby biorący pod uwagę rumień, nacieki oraz łuszczenie się zmian skórnych, przyjmujący wartości od 0 do 72 (wyższa wartość oznacza postać bardziej zaawansowaną); redukcję wejściowego wyniku PASI o 75% lub 100% oznacza się odpowiednio jako PASI 75 i PASI 100;
- BSA (ang. Body Surface Area) – indeks pozwalający na obliczenie procentowej powierzchni ciała zajętej przez chorobę;
- CDLQI (ang. Children Dermatology Life Quality Index) – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (wyższa wartość oznacza większe nasilenie choroby).

Jeśli wynik PASI i/lub BSA wynosi >10, u pacjentów rozpoznaje się łuszczycę o postaci umiarkowanej do ciężkiej. W odniesieniu do skali CDLQI wynik 7-12 świadczy o umiarkowanym, 13-18 – bardzo dużym, a 19-30 – ogromnym wpływie choroby na życie pacjenta.

Leczenie łuszczycy doprowadza jedynie do remisji zmian, ale nie eliminuje choroby na stałe. Terapię, z okresowymi przerwami, kontynuuje się do końca życia.

Rozpowszechnienie łuszczycy u dzieci, u których najczęściej diagnozuje się jej postać plackowatą (u ok. 69% przypadków), w badaniach przeprowadzonych na populacji europejskiej waha się w zakresie od 0,22% do 2,15% i we wszystkich pracach jest wyższe u dziewcząt (0,44-1,55%) niż u chłopców (0,35-1,19%).

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne pośród leków stosowanych w łuszczycy plackowatej o dużym nasileniu u dzieci najczęściej wymieniają metotreksat (MTX), cyklosporynę i acytretynę. Jako terapie po niepowodzeniu leczenia na terapię ogólną (również w przypadku przeciwwskazań lub wystąpienia działań niepożądanych) stosuje się leki biologiczne: oprócz adalimumabu również etanercept i infliksymab.

Metotreksat, cyklosporyna i acytretyna są objęte refundacją we wnioskowanym wskazaniu. Spośród leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy u dzieci obecnie refundowany w Polsce jest jedynie etanercept, ale jest on dostępny jedynie dla pacjentów powyżej 6 r.ż., których wartość współczynnika PASI wynosi >18. Za komparator w analizie wnioskodawcy uznano etanercept (pacjenci w wieku od 6 do 17 lat), a dla pacjentów w wieku 4-5 lat przyjęto naturalny przebieg choroby.

Opis wnioskowanego świadczenia

Adalimumab (kod ATC: L04AB04; *leki immunosupresyjne, inhibitory czynnika martwicy nowotworów alfa*) jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Wiąże się swoiście z TNF- α (ang. *tumor necrosis factor*, czynnik martwicy nowotworu) i neutralizuje jego biologiczną aktywność. Moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF- α , w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów.

Produkt leczniczy Humira jest zarejestrowany w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych, chorobie Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży oraz łuszczycy plackowatej (zwyczajnej) u dzieci i młodzieży. Wskazanie dotyczące łuszczycy obejmuje dzieci i młodzież w wieku od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapię lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Wnioskowane wskazanie dotyczy pacjentów w wieku od 4 do 18 roku życia, u których nasilenie procesu łuszczycowego mierzonego wskaźnikiem PASI przyjmuje wartość większą niż 10, co zostało szczegółowo określone w zapisach proponowanego programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. W ramach obecnie istniejącego programu lekowego leczenia łuszczycy plackowatej adalimumab jest finansowany, ale jedynie w populacji dorosłych pacjentów – oceniane zagadnienie dotyczy rozszerzenia populacji na populację pediatryczną.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Analiza kliniczna miała na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu (ADA) względem etanerceptu (ETA) w rozważanej jednostce chorobowej. Z uwagi na fakt, że w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ADA z ETA ani badań, na podstawie których możliwe byłoby przeprowadzenie porównania pośredniego, analiza kliniczna ograniczyła się do zestawienia wyników badań porównujących adalimumab i etanercept z innymi opcjami terapeutycznymi (ADA vs. MTX oraz ETA vs placebo (PLC)). Zidentyfikowano 2 badania, które uwzględniono w analizie:

- *Papp 2015*: randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe (Kanada UE, Chile, Meksyk, Szwajcaria, Turcja) badanie kliniczne prowadzone w celu oceny efektywności klinicznej ADA vs MTX u dzieci (4-17 lat), które składało się z 4 faz:
 - faza I: badanie trójramienne: ADA 0,4 mg/kg (N=39) vs. ADA 0,8 mg/kg (N=38) vs. MTX (N=37); czas trwania: 16 tyg., 5 pkt. w skali Jadada;
 - faza II: odpowiadający w fazie I (N=54) pacjenci (tj. pacjenci, którzy uzyskali PASI 75 i PGA 0-1 w 16 tyg.) byli wyłączani z aktywnego leczenia i monitorowani w kontekście utraty kontroli choroby, czyli pogorszenia PGA o min. 2 stopnie w porównaniu z tygodniem 16 badania; czas trwania: 36 tyg.;
 - faza III: pacjenci z fazy II, którzy doświadczyli utraty kontroli choroby, poddani zostali ponownemu leczeniu ADA w dawce pierwotnie im przypisanej w I fazie badania lub, jeśli pierwotnie przypisani byli do grupy MTX – ADA w dawce 0,8 mg/kg; N=38; czas trwania: 16 tygodni;
 - faza IV: długoterminowa kontynuacja, pacjenci z faz I, II i III przyjmowali ADA w dawce 0,4 mg/kg lub 0,8 mg/kg lub byli obserwowani bez leczenia (jeśli choroba pozostała pod kontrolą w fazie II); N=108; czas trwania – 52 tygodnie.
- *Paller 2008*: randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe (USA i Kanada), dwuramienne badanie kliniczne prowadzone w celu oceny efektywności klinicznej ETA vs PLC u dzieci (4-17lat), podobnie jak badanie *Papp 2015* składało się z 4 faz:
 - faza I: ETA (N=106) vs. PLC (N=105); czas trwania: 12 tyg., 5 pkt. w skali Jadada; w przypadku ściśle określonej progresji pacjenci mogli w czasie trwania tej fazy badania wyjść z grupy PLC i otrzymywać ETA w schemacie *open-label*;
 - faza II: wszyscy pacjenci (N=208) otrzymywali ETA w schemacie *open-label*; czas trwania: 24 tyg.;
 - faza III: pacjenci, którzy mieli określoną odpowiedź na leczenie byli powtórnie poddani randomizacji do grupy ETA (N=98) lub PLC (N=96); czas trwania: 12 tyg.;
 - faza IV: pacjenci, którzy uzyskali odpowiednią odpowiedź na leczenie i nie mieli ciężkich zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem ETA (N=182), otrzymywali ETA w schemacie *open-label*; czas trwania 264 tyg.

Największe znaczenie na wyniki analizy klinicznej ma I faza badania, która była jedyną porównawczą fazą badania i tylko dla tej fazy przedstawiono wyniki poniżej.

Skuteczność

Nie oceniano wpływu terapii adalimumabem i etanerceptem na przeżycie. Ocenianymi punktami końcowymi były współczynniki poprawy stanu zdrowia pacjentów wykorzystywane w proponowanym dla adalimumabu programie lekowym oraz jakość życia oceniana w skali CDLQI i PedsQL. Z uwagi na brak wiarygodnych wyników porównania pośredniego z etanerceptem, poniżej przedstawiono wyniki badania *Papp 2015* dla ramienia ADA (dawka 0,8 mg/kg) oraz wyniki dla ramienia ETA z badania

Paller 2008. Interpretując je należy zdawać sobie sprawę z różnic metodologicznych obu badań, m.in. różnych komparatorów, różnic w populacjach oraz różnego czasu leczenia (16 tyg. dla ADA i 12 tyg. dla ETA). Na podstawie przedstawionych poniżej wyników niemożliwe jest wiarygodne porównanie skuteczności ADA i ETA.

- PASI 75 – ADA: 22/38 (58%); ETA: 60/106 (57%)
- PASI 90 – ADA: 11/38 (29%); ETA: 29/106 (27%)
- PGA 0-1 – ADA: 23/38 (61%); ETA: 56/106 (53%)
- CDLQI [średnia (SD)] – ADA: -6,6 (6,22); ETA: -5,4 (5,6)
- PedsQL [średnia (SD)] – ADA: 10,8 (15,38); ETA: 6,8 (17,6)

Dodatkowo przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego adalimumabu z metotreksatem:

ADA vs MTX

U istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów stosowanie ADA prowadziło do osiągnięcia:

- PASI 75: RD (95% CI) = 0,25 (0,04; 0,47) – różnica prawdopodobieństwa uzyskania PASI 75 o 25% wyższa na korzyść ADA - które było pierwszorzędowym punktem końcowym;
- PASI 100: RD (95% CI) = 0,16 (0,02; 0,29) – różnica prawdopodobieństwa uzyskania PASI 100 o 16% wyższa na korzyść ADA.

Poziomu istotności statystycznej nie osiągnięto w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego PGA 0-1: RD (95% CI) = 0,2 (-0,02; 0,42) oraz dla drugorzędowego punktu PASI 90: RD (95% CI) = 0,07 (-0,12; 0,27).

Adalimumab - w porównaniu do metotreksatu - prowadził do istotnie statystycznie lepszej poprawy jakości życia w skali PedsQL (kwestionariusz oceny jakości życia u dzieci): MD (95% CI) = 8,90 (2,94; 14,86) – polepszenie o 8,9 pkt. w skali od 0 do 100 pkt.

Poziomu istotności statystycznej nie uzyskano w odniesieniu do pomiarów jakości życia z zastosowaniem skali CDLQI.

Bezpieczeństwo

Odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu *Papp 2015* w ramieniu ADA (dawka 0,8 mg/kg) wyniósł 68% (26/38), a zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z podanym lekiem 34% (13/38). Analogiczne odsetki z ramienia MTX są nieznacznie wyższe i wynoszą 76% (28/37) i 35% (13/37).

Ocena bezpieczeństwa na podstawie badania porównującego ADA z MTX wskazują, że do końca trwania IV fazy badania (374 dni) odsetki osób doświadczających zdarzeń niepożądanych były podobne między grupami ADA i MTX (ok. 95% w pierwotnej grupie ADA 0,8 mg/kg, ok. 90% w pierwotnej grupie ADA 0,4 mg/kg i ok. 92 % w pierwotnej grupie MTX), przy czym najczęstsze były infekcje. Wszystkie ciężkie zdarzenia wymagające leczenia zostały uznane przez badacza za niezwiązane lub prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem.

Urzędy rejestracyjne wskazują na zaistniałe zdarzenia niepożądane u pacjentów stosujących adalimumab takie jak m.in.: obecność chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego, ciężkie infekcje, niewydolność wątroby, sarkoidoza, choroby demielinizacyjne, udar mózgu, zatorowości płucna, łusieniec, zakrzepica żył głębokich, anafilaksja i obrzęki naczynioruchowe oraz zapalenie wątroby.

Zgodnie z informacjami z Charakterystyki Produktu Leczniczego leku Humira do bardzo często występujących zdarzeń niepożądanych należą: zakażenia dróg oddechowych, leukopenia, niedokrwistość, zwiększenie stężenia lipidów, bóle głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty,

zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypka, bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia.

Ograniczenia

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- brak badań bezpośrednio porównujących adalimumab z wybranym komparatorem (etanerceptem);
- heterogeniczność wykorzystanych badań uniemożliwiająca przeprowadzenie porównania pośredniego – brak wspólnego komparatora;
- uwzględnienie niewłaściwych komparatorów dla populacji pacjentów w wieku 4-5 lat (naturalny przebieg choroby) oraz pacjentów w wieku 6-18 lat z wartością współczynnika PASI w zakresie od >10 do 18 (etanercept, który nie jest dla tej populacji refundowany). Ponadto należy podkreślić, że uwzględnienie etanerceptu jako jedynego leku będącego komparatorem jest nieuzasadnionym ograniczeniem analizy, gdyż inne leki również mogłyby zostać uznane jako komparator. W szczególności dotyczy to metotreksatu, dla którego zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne porównujące go z adalimumabem;
- zestawienie wyników pierwszych faz badań może być obarczone błędem, gdyż dotyczy różnych okresów obserwacji (16 tyg. ADA vs. 12 tyg. ETA);
- ograniczenia wiarygodności badania *Papp 2015* związane z:
 - niewielką liczebnością grup (38 osób w grupie ADA 0,8 mg/kg, 37 osób w grupie MTX, ponadto 39 osób w grupie ADA 0,4 mg/kg);
 - nierównym rozkładem cech klinicznych między grupami;
 - relatywnie krótkim okresem obserwacji w pierwszej, randomizowanej, podwójnie zaślepionej fazie oceniającej ADA vs MTX (16 tygodni);
 - znaczną liczbę pacjentów z odchyleniem od protokołu (w tym 16, którzy dostali niewłaściwy lek lub niewłaściwą dawkę leku);

Ponadto, do badania *Papp 2015* nie został włączony żaden 4-letni pacjent i do badania tego weszło tylko: 2 pacjentów w wieku 5 lat i 4 pacjentów w wieku 6 lat i to do grupy ADA 0,4 mg/kg. Należy też mieć na uwadze, że populacja badania *Papp 2015* nie odnosi się w pełni do wnioskowanej populacji określonej w projekcie programu lekowego – dotyczy pacjentów na wcześniejszym etapie choroby (po niepowodzeniu leczenia miejscowego), podczas gdy program zakłada brak poprawy po jednej ze ściśle określonych terapii ogólnych. Wnioski wynikające z badania mogą mieć więc ograniczone zastosowanie do ocenianej populacji docelowej.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ przede wszystkim:

- krótki czas obserwacji I faz badań, na których oparto wyniki analizy klinicznej (od 12 do 16 tyg.) w postaci zestawienia - brak wyników dla długookresowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa ciągłego stosowania obu leków.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



-

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2016 rok próg opłacalności wynosi 125 955 PLN (3 x 41 985 PLN).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

W ramach porównania opłacalności stosowania adalimumabu i etanerceptu u pacjentów w wieku od 6 do 17 lat (włącznie) przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów z wykorzystaniem kohortowego modelu Markowa w 5-letnim horyzoncie czasowym. Ze względu na niewielką dopłatę pacjenta za terapię wspomagającą (MTX) uznano, że perspektywy NFZ i wspólna są tożsame.

Dla populacji pacjentów w wieku 4-5 lat nie przedstawiono wyników porównania z aktywnym komparatorem, ale z brakiem leczenia. Biorąc pod uwagę przyjęte niesłusznie założenie, że pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej nie stosują żadnej interwencji do skończenia 6 roku życia odstępiono od przedstawienia wyników dla tej subpopulacji. Pominięto również wynik porównania ADA vs ETA przeprowadzony w ramach analizy użyteczności kosztów, z uwagi na brak wiarygodnych danych klinicznych, na podstawie których można by określić ilościową różnicę skuteczności obu leków.

Wyniki analizy wskazują, że terapia adalimumabem w populacji w wieku 6-17 lat jest droższa od terapii etanerceptem. Różnica kosztów w wariancie z RSS wynosi [redacted] a w wariancie bez RSS: 58 358 zł. W żadnym ze scenariuszy analizy wrażliwości nie zmieniła się wniosek z analizy podstawowej i terapia adalimumabem pozostawała technologią droższą od terapii z użyciem etanerceptu.

Uwzględniając zapisany w projekcie programu lekowego maksymalny możliwy czas trwania terapii adalimumabem (96 tyg.) i etanerceptem (24 tyg.) oraz maksymalne możliwe dawki leku (40 mg dla ADA i 50 mg dla ETA) oszacowano, że przy braku uwzględnienia RSS koszt terapii adalimumabem może przewyższać koszt terapii etanerceptem nawet o 84 342 zł (112 014 zł ADA i 27 672 zł ETA). Należy sobie zdawać sprawę z ograniczeń powyższych oszacowań wynikających przede wszystkim z przyjęcia założeń o maksymalnym czasie trwania terapii i maksymalnej dawce, które mogą odbiegać od rzeczywistych sytuacji. Uwzględniono jedynie koszty substancji czynnych i ich podania, co przy

różnym czasie trwania leczenia może sprawiać wrażenie uwzględnienia różnych horyzontów czasowych dla obu ramion. Powyższy wariant może być traktowany jako wariant maksymalny oszacowań.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- nie przedstawiono dowodów naukowych na równoważność wyników zdrowotnych adalimumabu i etanerceptu, co oznacza brak podstaw do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów;
- w analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, które mogą być znaczne przy długotrwałej terapii lekami biologicznymi (przede wszystkim kosztochłonne nowotwory złośliwe czy częste infekcje);
- czas do utraty odpowiedzi na leczenie biologiczne modelowano na podstawie danych z badania obserwacyjnego *Gniadecki 2015*, które nie odpowiada ściśle warunkom ocenianego programu lekowego: dotyczy pacjentów dorosłych (średni wiek 45,2 lata); w badaniu możliwe było przerwanie terapii z różnych przyczyn, nie określono dokładnego schematu postępowania w trakcie terapii biologicznej, a warunki kwalifikacji do terapii odbiegają od warunków przyjętych w Polsce;
- czas trwania remisji wyznaczono za pomocą danych odnalezionych w dwóch zagranicznych badaniach obserwacyjnych (*Arcese 2010* i *Barrera 2008*), które dotyczyły niewielkiej liczby pacjentów dorosłych (średni wiek 46-47 lat) oraz przyjmowały różne definicje nawrotu choroby. Dane z tych badań dotyczą tylko stosowania etanerceptu – z braku innych danych przyjęto, że czas trwania remisji jest taki sam bez względu na zastosowany lek biologiczny;
- uwzględniono nieprawidłowy maksymalny okresu trwania terapii ADA: 2 lata zamiast 96 tygodni oraz koszt NFZ za 1 mg ADA (bez RSS): ██████████ zamiast ██████████.

Na niepewność przedstawionych wyników ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- zgodnie z konstrukcją modelu, u pacjentów z remisją możliwe jest ponowne podjęcie terapii po nawrocie choroby. W tej sytuacji przebieg leczenia modelowany jest na podstawie tych samych danych, co w przypadku pierwszej terapii, podczas gdy w takiej sytuacji skuteczność terapii może być z dużym prawdopodobieństwem inna;
- wzrost śmiertelności pacjentów z łuszczycą w porównaniu ze śmiertelnością w populacji ogólnej ustalono na podstawie publikacji bez rozróżnienia ze względu na stopień zaawansowania choroby.

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. 2015 poz. 345)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne wskazujące na wyższość wnioskowanej technologii nad technologią aktualnie refundowaną w danym wskazaniu, tj. metotreksatem, w związku z tym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Należy mieć na uwadze fakt, że wskazanym przez wnioskodawcę w analizie komparatorem nie był metotreksat, a etanercept, a dla porównania ADA vs ETA nie zidentyfikowano RCT wskazujących na wyższość adalimumabu. Na podstawie oszacowania kosztów obu terapii przy założeniu wskazanych w projekcie programu lekowego maksymalnych czasów trwania terapii (96 tyg. dla ADA i 24 tyg. dla ETA) oszacowano, że aby koszt stosowania adalimumabu nie był wyższy niż koszt etanerceptu, urzędowa cena zbytu leku Humira nie może być wyższa niż 877,60 zł (10,97 zł/mg). Jest to wartość znacznie niższa niż wartość urzędowej ceny zbytu wynikającej z wniosku refundacyjnego równej [redacted] za opakowanie. Powyższe oszacowania są obarczone pewną niepewnością związaną z przyjęciem upraszczającego założenia, że pacjent nie przerwie leczenia przed końcem 96 tyg. (ADA) lub 24 tyg. (ETA).

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy NFZ, która w wariantcie podstawowym jest tożsama z perspektywą wspólną, w 2-letnim horyzoncie czasowym. Przyjęto założenie, że finansowanie wnioskowanej technologii nie wpłynie na liczbę pacjentów leczonych ETA, dlatego założono stałą ich liczbę zarówno w scenariuszu aktualnym, jak i nowym (1 pacjent). Przyjęto, że w scenariuszu nowym leczeniem adalimumabem będzie objętych 2 pacjentów w pierwszym i 4 pacjentów drugim roku od wprowadzenia refundacji.

Rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ADA o wnioskowaną populację pacjentów spowoduje wzrost wydatków z perspektywy NFZ [redacted] przy uwzględnieniu zaproponowanego przez wnioskodawcę RSS [redacted] odpowiednio w dwóch kolejnych latach przy braku RSS.

Największy wpływ na wyniki analizy miała zmiana liczby pacjentów pediatrycznych kwalifikujących się do leczenia biologicznego. W wariantcie minimalnym (ADA: 1 pacj.; 2 pacj. ETA w sc. aktualnym i 1 w sc.przyszłym) i maksymalnym (ADA: 4 pacj.; 2 pacj. ETA w sc. aktualnym i 2 w sc. przyszłym) wydatki całkowite z perspektywy NFZ związane z finansowaniem adalimumabu będą wynosić [redacted]

Ograniczenia

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, m.in.:

- w analizie wnioskodawcy obok adalimumabu rozważono jedynie etanercept, który jest finansowany ze środków publicznych w węższej populacji pacjentów (ze względu na wiek: 6-17

lat i stopień nasilenia zmian łuszczykowych: >18 PASI, CDLQI >10, BSA >10) niż populacja wnioskowana dla ADA. Tym samym w analizie nie rozważono innych metod leczenia, które są stosowane i mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię lekową w całkowitej wnioskowanej populacji pacjentów;

- nie uwzględniono populacji pacjentów w wieku 4–5 lat, którzy nie mogą być leczeni biologicznie zgodnie z aktualnym stanem finansowania, jednak mogą rozpocząć terapię adalimumabem w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej;
- błędy w opisie analizy i modelu: maksymalny okresu trwania terapii ADA: 2 lata zamiast 96 tygodni oraz koszt NFZ za 1 mg ADA bez RSS: [redacted] zamiast [redacted].

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, m.in.:

- dużą niepewnością obarczona jest prognozowana liczba pacjentów leczonych adalimumabem w scenariuszu przyszłym. Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny wskazał na znacznie wyższą wartość niż wykorzystane w analizie, tj. ok. 100 osób;
- dane epidemiologiczne wykorzystane przy szacowaniu populacji docelowej pochodzą z zagranicznych badań epidemiologicznych i mogą prezentować stan odmienny od polskich realiów;
- w szacowaniu liczebności populacji docelowej analizy, ze względu na brak dostępnych danych, nie uwzględniono stopnia zaawansowania choroby;
- przyjęto, że pacjent leczony jest maksymalny czas określony w programie i że kwalifikując się do terapii biologicznej w danym roku otrzyma maksymalną możliwą liczbę podań leku, co może zawyżyć wyniki (założenie konserwatywne) i nie odzwierciedlać rzeczywistych rocznych wydatków płatnika.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Proponowany program lekowy:

- daje możliwość stosowania ADA przez 96 tygodni, ale brak jest badań uzasadniających tak długie, ciągłe stosowanie leku;
- umożliwia zakwalifikowanie do leczenia ADA pacjentów w wieku od 4 lat, ale brak jest doświadczeń w stosowaniu ADA wśród 4-letnich pacjentów i jest ono niewielkie w odniesieniu do pacjentów w wieku 5 – 8 lat;
- umożliwia zakwalifikowanie do leczenia ADA pacjentów z PASI na poziomie przynajmniej 10, w czasie gdy w badaniu *Papp 2015* mediana PASI u pacjentów w grupie ADA 0,8 mg/kg wynosiła 15,3 (zakres 10,2 – 50,4). Zauważyć należy przy tym, że w/w program dla ETA wymaga od pacjentów PASI na poziomie przynajmniej 18, w czasie gdy w badaniu *Paller 2008* mediana PASI w grupie ETA wynosiła 16,7 (zakres 12,0 – 51,6);
- wskazuje, że „terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nieuzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 16 i 28 tygodniach od podania pierwszej dawki adalimumabu. (...)”, ale nie jest jasne, z jakiego powodu pojawia się tydzień 28 – w takim punkcie czasowym nie była oceniana efektywność kliniczna tej substancji podawanej w sposób ciągły w badaniu *Papp 2015* u osób odpowiadających na leczenie;

- posiada nieściśności w części dotyczącej dawkowania: zarówno etanercept, jak i adalimumab, jako kategorię wiekową ma wskazaną dzieci w wieku 6 – 17 lat, w czasie gdy wnioskowana populacja dla adalimumabu mieści się w zakresie wiekowym 4 – 17 lat.

Analizując charakterystykę badania *Papp 2015*, szczególnie w zakresie kryteriów włączenia i wyłączenia, a także charakterystykę kliniczną pacjentów ostatecznie włączonych do tego badania można zauważyć, że jego populacja nie spełnia całkowicie wymogów stawianych zapisami proponowanego dla ADA programu lekowego. Pacjenci włączeni do badania *Papp 2015* znajdowali się raczej na wcześniejszym etapie choroby niż pacjenci, którzy byliby kwalifikowani do leczenia ADA w ramach przedmiotowego programu lekowego – kwalifikowali się bardziej do 2, niż do 3, jak wymaga tego w/w program, linii leczenia. Populacja badania *Papp 2015* byłaby bardziej zbieżna z populacją spełniającą kryteria kwalifikacji do w/w programu, gdyby w 100% była po wcześniejszym stosowaniu terapii ogólnych.

Ponadto, istnieją pewne różnice w kryteriach kwalifikacji obecnie obowiązującego programu dla ETA i proponowanym programie dla ETA i ADA. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianej technologii medycznej należałoby uściślić i ujednoczyć zapisy programu lekowego we wskazanym powyżej zakresie.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawiono rozwiązanie polegające na wprowadzeniu odpowiedników generycznych produktu leczniczego Lyrica (pregabalina), których cena hurtowa będzie ustawowo niższa o 25%. Zgodnie z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę, proponowane rozwiązania pozwalają uzyskać oszczędności pokrywające dodatkowe wydatki finansowe związane z refundacją ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- *European Dermatology Forum* (EDF, Europa) z 2015 r. w której wskazano, że w drugiej linii leczenia indukcyjnego oraz długoterminowego rekomendowane są adalimumab, etanercept oraz infliksymab w przypadku, gdy fototerapia oraz konwencjonalne leki systemowe nie dały adekwatnej odpowiedzi lub jeśli są przeciwwskazane lub nie są tolerowane. W terapii indukcyjnej i długoterminowej zalecany jest metotreksat; w przypadku krótszych terapii cyklosporyna.
- *Polskie Towarzystwo Dermatologiczne* (PTD, Polska) z 2012 r. w której zawarto informację, że leki biologiczne w łuszczycy są wskazane, jeśli pacjent nie odpowiedział zadowolająco na przynajmniej dwie klasyczne metody terapii ogólnej bądź też nie może ich stosować z uwagi na brak tolerancji, objawy uboczne lub schorzenia współistniejące. Do leków dopuszczonych do stosowania u dzieci należą acytretyna, cyklosporyna A i metotreksat; u dzieci od około 10–12 roku życia można także stosować fototerapię UVB.
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, Wielka Brytania) z 2012 r. - Jako lek pierwszego wyboru spośród terapii systemowych dla osób, które spełniają kryteria dla leczenia systemowego wskazano na metotreksat. W przypadku osób, które muszą osiągnąć szybką lub krótkoterminową kontrolę choroby lub mają łuszczycę krostkową dłoni i stóp lub rozważają poczęcie dziecka powinna być zaoferowana cyklosporyna.
- *American Academy of Dermatology* (AAD, USA) z 2011 r. - zaleca leczenie miejscowe lub celowaną fototerapię, a przy braku jego efektu lub rozległej chorobie zaleca się UVB/PUVA, terapię systemową lub biologiczną. Etanercept, adalimumab oraz infliksymab są zalecane

u dzieci ze zmianami łuszczycowymi zajmującymi ponad 5% powierzchni ciała, w przypadku niepowodzenia leczenia miejscowego i z przeciwwskazaniami do fototerapii (UVB).

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii, wszystkie pozytywne:

- *Haute Autorite de Sante (HAS)* z 2016 r.
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* z 2015 r.
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)* z 2015 r.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Humira jest finansowany w 5 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Dania, Holandia Niemcy, Norwegia, Szwecja; we wszystkich z poziomem odpłatności 100%, ale żaden z tych krajów nie jest krajem o zbliżonym do Polski PKB *per capita*.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 08.02.2016 r. (znak pisma: PLR.4600.2593(2).2015.MR) w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 pudełka kartonowe, każde pudełko zawiera: 1 fiolka + 1 strzykawka + 1 igła + 1 jałowa nasadka + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN 5909990005031 stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD 10 L40.0)” oraz na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 08.02.2016 r. (znak pisma: PLR.4600.2592(2).2015.MR) w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN 5909990005055 stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (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. z 2015 r., poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 39/2016 z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) kod EAN: 5909990005031, w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” u dzieci w wieku 4-17 lat i PASI>10, BSA>10, CDLQI>10 oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 40/2016 z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) kod EAN: 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” u dzieci w wieku 4-17 lat i PASI>10, BSA>10, CDLQI>10.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 39/2016 z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) kod EAN: 5909990005031, w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” u dzieci w wieku 4-17 lat i PASI>10, BSA>10, CDLQI>10
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 40/2016 z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) kod EAN: 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” u dzieci w wieku 4-17 lat i PASI>10, BSA>10, CDLQI>10.
3. Raport nr OT.4351.5.2016. Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” u dzieci