

## **Rekomendacja nr 48/2017**

**z dnia 27 lipca 2017 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego  
Humira, adalimumabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-  
strz.+2 gaziki; Humira, adalimumabum, roztwór do wstrzykiwań,  
40 mg, 2 amp.-strz.+2 gaziki; Humira, adalimumabum, roztwór  
do wstrzykiwań, 40 mg, 2 wstrz.+2 gaziki; w ramach programu  
lekowego: leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) - część  
pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa oka (ICD-10  
H20.0, H30.0)**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Humira, adalimumabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz.+2 gaziki, EAN: 8054083011905;
- Humira, adalimumabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz.+2 gaziki, EAN: 5909990005055;
- Humira, adalimumabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 wstrz.+2 gaziki, EAN: 8054083011912,

w ramach programu lekowego: leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) - część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa oka (ICD-10 H20.0, H30.0).

### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych, oraz wytyczne międzynarodowe stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej nie jest uzasadnione.

Ocena efektywności klinicznej przeprowadzona na podstawie dostępnych dowodów naukowych dla porównania adalimumabu z placebo (w obu ramionach podawano prednizon, a część pacjentów mogła przyjmować maksymalnie 1 lek immunosupresyjny), wskazała istotne statystycznie korzystne różnice na rzecz wnioskowanej technologii lekowej pod względem: czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia ogółem, niepowodzenia leczenia ze względu na przyczynę występującego odpowiednio w co najmniej 6. lub 2. tyg. badania.

W zakresie niektórych drugorzędowych punktów końcowych wykazano w badaniu VISUAL I różnice znamienne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii lekowej. Należy jednak podkreślić niepewność wnioskowania o skuteczności w tym zakresie, z uwagi na jednoczesny brak istotności statystycznej różnic wyników dla tych punktów w drugim analizowanym badaniu – VISUAL II. W badaniach porównywano inne populacje pacjentów (z aktywną i nieaktywną chorobą). Różnice mogą być też związane z odmiennymi konstrukcjami definicji poszczególnych punktów końcowych w dostępnych badaniach.

Ocena bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii wskazała, że częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem była istotnie statystycznie większa wśród chorych stosujących adalimumab w porównaniu z grupą kontrolną pacjentów.

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego leczenie (w przypadku braku powikłań) powinno być prowadzone przez 24 miesiące. Brak jest natomiast wiarygodnych danych umożliwiających wnioskowanie o długookresowym bezpieczeństwie stosowania adalimumabu. Należy wskazać, że wśród pacjentów stosujących adalimumab w badaniach VISUAL I i II odnotowano po jednym zgonie w każdym z tych badań, a w grupie kontrolnej żaden zgon nie wystąpił, aczkolwiek nie wskazano wprost na związek tych zdarzeń z prowadzonym leczeniem biologicznym. Ponadto, w czasie badań klinicznych produktu Humira wykonanych na potrzeby rejestracji leku, trwających co najmniej 12 tygodni, obserwowano nowotwory złośliwe. Po wprowadzeniu produktu do obrotu, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych poinformował o rzadkich przypadkach chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem. Food and Drug Administration informuje natomiast występowaniu m.in. trombocytopenii i leukopenii, chłoniaków i innych nowotworów oraz białaczek i zaburzeń demielinizacyjnych.

Należy także mieć na uwadze ograniczenia związane z przeprowadzoną analizą kliniczną. Populacja pacjentów objętych badaniami nie jest w pełni zgodna z docelową populacją pacjentów kwalifikujących się do wnioskowanego programu. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, a tym samym badań włączonych do analizy (VISUAL I i VISUAL II), nie obejmowały pacjentów po niepowodzeniu z przeciwwskazaniem, czy nietolerancją na terapię immunosupresyjną, co dopuszcza proponowany program lekowy. W wykorzystanych badaniach wszyscy pacjenci stosowali prednizon, a 30-47% z nich 1 lek immunosupresyjny w ramach leczenia wspomagającego. Oznacza to również, że najlepsze leczenie wspomagające nie w pełni odpowiadało polskiej praktyce klinicznej (nie uwzględniono monoterapii immunosupresantami, ale też, żaden ekspert nie wskazał, czy terapię tę stosuje się w monoterapii). Ponadto, w badaniach nie uczestniczyli pacjenci z przeciwwskazaniami lub objawami nietolerancji terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych, którzy także kwalifikują się do programu. Z powodu wskazanych powyżej niezgodności istnieje ryzyko, że skuteczność wnioskowanej interwencji warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej może się różnić od tej wykazanej w analizie.

Odnosząc się do projektu wnioskowanego programu, nie określono w precyzyjny sposób, kiedy należy terapię uznać za skuteczną i zakończyć udział pacjenta w programie mając na uwadze ryzyka wynikające z długotrwałego leczenia biologicznego. Zasadnym wydaje się wskazanie możliwości terapeutycznych w przypadku wykazania niepowodzenia terapii adalimumabem (np. powrotu do leczenia standardowego w wypadku nieskuteczności adalimumabu).

Na podstawie oceny ekonomicznej można wnioskować, że stosowanie adalimumabu w miejsce najlepszego leczenia wspomagającego we wnioskowanym wskazaniu jest droższe i skuteczniejsze, a wprowadzenie do refundacji wnioskowanej technologii lekowej związane będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego bez względu na zaproponowany instrument podziału ryzyka. Należy przy tym zauważyć, że leczenie immunosupresyjne nie zostało uwzględnione w oszacowaniach analizy ekonomicznej ani wpływu na budżet wnioskodawcy, co obniża wiarygodność wyników. Ponadto w przypadku skuteczności podjętego leczenia wraz z jego przedłużaniem się, koszty terapii będą rosły z powodu ponoszonych kosztów leku, a także dodatkowego monitorowania terapii. Należy też mieć na uwadze możliwe przyszłe koszty wynikające z narastania ryzyka poważnych powikłań związanych z przewlekłym stosowaniem leków biologicznych.

Zastosowanie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka nie powoduje uzyskania efektywności kosztowej, wobec powyższego zasadnym byłoby jego znaczące pogłębienie.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 wstrzykiwacze + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN 8054083011912;
- Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 ampułkostrzykawki 40 mg/0,4 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN 8054083011905;
- Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 ampułkostrzykawki 40 mg/0,8 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem), EAN 5909990005055;

wnioskowanego do wydawania pacjentom bezpłatnie w ramach programu lekowego: leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) - część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa oka (ICD-10 H20.0, H30.0), z proponowaną ceną zbytu netto wynoszącą [REDACTED].

Wnioskodawca wnioskuje o umieszczenie leku na wykazie leków refundowanych w istniejącej grupie limitowej: 1050.1, blokery TNF – adalimumab. Wnioskodawca przedstawił instrument dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Zapalenie błony naczyniowej (ZBN) to różne postaci zapaleń wewnątrzgałkowych, które obejmują nie tylko naczyniówkę, ale również siatkówkę wraz z jej naczyniami. Zapalenie błony naczyniowej oka to stan potencjalnie zagrażający widzeniu, który może prowadzić do znacznego pogorszenia ostrości wzroku. Jest przyczyną utraty wzroku u około 10% chorych w Stanach Zjednoczonych i około 3-7% chorych w Europie.

Szacowana roczna zapadalność na ZBN wynosi od 17 do 52 na 100 000 osób natomiast chorobowość od 38 do 714 na 100 000 osób – powyższe informacje dotyczą populacji ogólnej. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących warunków polskich.

Najczęściej występującą postacią jest zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej (60-90% przypadków), następnie wymienia się zapalenie pośredniej części błony naczyniowej (ok. 15% przypadków) oraz zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej i/lub zapalenie całej błony naczyniowej, które stanowią około 10-15% wszystkich przypadków.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Brak jest wytycznych postępowania klinicznego we wskazaniu zapalenie błony naczyniowej oka w Polsce i Europie. Natomiast wytyczne amerykańskie wskazują, że we wnioskowanym wskazaniu

zaleca się podanie leków biologicznych (infliksymb, adalimumab), które obecnie stosowane są w III linii leczenia, jednak eksperci rozważają zastosowanie tych leków także w I linii w części przypadków (np. zapalenie całej błony naczyniowej w przebiegu zespołu Behçeta z obrzękiem płamki).

Obecnie w Polsce ze środków publicznych w ZBN nie są finansowane żadne leki biologiczne, z innych rodzajów terapii finansowane są natomiast:

- leki sterydowe - m.in. w leczeniu procesów zapalnych, w tym ZBN;
- leki immunosupresyjne - m.in. w chorobach autoimmunizacyjnych, w przebiegu których może wystąpić ZNB.

Wskazane przez wnioskodawcę technologie alternatywne stanowią:

- leki immunosupresyjne: azatiopryna, cyklofosamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu, takrolimus;
- glikokortykosteroidy: deksametazon, metyloprednizolon, prednizolon, prednizon, triamcynolon.

Leki te są finansowane ze środków publicznych.

### Opis wnioskowanego świadczenia

Adalimumab (substancja czynna produktu Humira) wiąże się swoiście z TNF (ang. *tumor necrosis factor*, czynnik martwicy nowotworu) i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami na powierzchni komórki. Moduluje odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów.

Zarejestrowane wskazania do stosowania leku Humira to:

- reumatoidalne zapalenie stawów,
- wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów,
- zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych,
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK),
- osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK,
- łuszczycowe zapalenie stawów,
- łuszczycyca,
- łuszczycyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży,
- ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS),
- choroba Leśniowskiego-Crohna,
- choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży,
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego,
- zapalenie błony naczyniowej oka.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym obejmuje LECZENIE ZAPALENIA BŁONY NACZYNIOWEJ OKA (ZBN) – CZĘŚĆ POŚREDNIA, ODCINEK TYLNY LUB CAŁA BŁONA NACZYNIOWA (ICD-10 H20.0, H30.0) w ramach tak zatytułowanego programu lekowego.

Do leczenia adalimumabem w ramach programu kwalifikują się dorośli pacjenci z niezakaźnym przewlekłym, przetrwałym lub nawrotowym ZBN (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), spełniający dodatkowo jedno z poniższych kryteriów:

- a) niemożliwe do osiągnięcia stadium nieaktywne choroby przy dawce  $\leq 10$  mg prednizolu (lub dawce równoważnej innego leku steroidowego) lub terapii lekami immunosupresyjnymi, lub kombinacji leczenia obu typami leków po kursie leczenia trwającym 15 tygodni. Choroba nieaktywna definiowana jest jako:

- brak aktywnej zapalnej zmiany naczyniówki i siatkówki i/lub naczyń siatkówki;

- stopień nacieków komórkowych w komorze przedniej oka  $\leq 0,5$  - według kryteriów SUN<sup>1</sup>;
- stopień przymglenia ciała szklistego oka  $\leq 0,5+$  według kryteriów SUN;
- b) konieczność zmniejszenia dawki kortykosteroidów lub odstawienia leczenia immunosupresyjnego, u chorych z chorobą nieaktywną, u których udokumentowano co najmniej 1 zaostrzenie choroby występujące w czasie do 28 dni od rozpoczęcia zmniejszania dawki kortykosteroidów lub stabilizacji po odstawieniu obu typów leków trwającej krócej niż 3 miesiące;
- c) występowanie przeciwwskazań lub objawów nietolerancji terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych.

Do programu włączani są również chorzy, którzy byli uprzednio leczeni adalimumabem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP), pod warunkiem, że spełniali kryteria włączenia do programu. Jeżeli terapia ta była nieprzerwana od momentu wejścia w życie programu i wykazano w tym czasie skuteczność podawanego adalimumabu, wtedy terapia powinna być realizowana z wykorzystaniem tej samej cząsteczki leku.

W przypadku nawrotów pacjent może być włączony do programu zgodnie z kryteriami włączenia.

### **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.*

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii przeprowadzono na podstawie:

- 2 randomizowanych, podwójnie zaślepionych, wieloośrodkowych badań oceniających adalimumab vs BSC<sup>2</sup>:
  - VISUAL I – z niską oceną ryzyka wystąpienia błędu systematycznego; hipotezą superiority; okresem obserwacji: do momentu wystąpienia 138 przypadków niepowodzenia leczenia - maksymalnie leczenie stosowano przez 80 tyg.; populacją pacjentów: grupa ADA+BSC: 110; grupa PLC<sup>3</sup>+BSC: 107;
  - VISUAL II - z niską oceną ryzyka wystąpienia błędu systematycznego; z hipotezą superiority; okresem obserwacji: do momentu wystąpienia 106 przypadków niepowodzenia leczenia, maksymalnie 80 tyg.; populacją pacjentów: grupa ADA+BSC: 115; grupa PLC+BSC: 111;
- 1 jednoramiennego badania otwartego stanowiącego fazę przedłużoną badań VISUAL I i VISUAL II:
  - VISUAL III - okres obserwacji wynosił 174 tygodnie dla chorych z nieaktywną postacią ZBN w chwili rozpoczęcia badania (VISUAL II) oraz 222 tygodnie dla chorych z postacią aktywną (VISUAL I); populacja pacjentów: 371; brak możliwości oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego z powodu braku publikacji pełnotekstowej.

<sup>1</sup> standaryzacja nomenklatury zapaleń błony naczyniowej (Standarization of Uveitis Nomenclature);

<sup>2</sup> najlepsze leczenie wspomagające (best supportive care);

<sup>3</sup> placebo;

Nie odnaleziono publikacji dotyczących oceny skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

#### Skuteczność kliniczna

Istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji względem komparatora wykazano dla punktów końcowych:

- czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia ogółem:
  - VISUAL I: w wyniku zastosowanej interwencji ryzyko niepowodzenia leczenia zmniejszyło się o połowę - HR<sup>4</sup> (95% CI)=0,50 (0,36; 0,70); mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła 5,6 miesięcy w grupie stosującej ADA+BSC vs 3 miesiące w grupie PLC+BSC;
  - VISUAL II: w wyniku zastosowanej interwencji ryzyko niepowodzenia leczenia zmniejszyło się o 43% - HR (95% CI)=0,57 (0,39; 0,84); mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła 8,3 miesiąca w grupie kontrolnej, natomiast w grupie badanej nie osiągnięto mediany, gdyż u ponad 50% chorych stosujących ADA+BSC nie odnotowano niepowodzenia leczenia;
- czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia ze względu na przyczynę wystąpienia niepowodzenia:
  - VISUAL I:
    - z powodu pojawienia się nowych aktywnych zmian zapalnych (≥ 6 tyg.), po zastosowaniu interwencji ryzyko było mniejsze o 62%, HR (95% CI) = 0,38 (0,21; 0,69);
    - z powodu wystąpienia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka (≥ 6 tyg.), po zastosowaniu interwencji ryzyko było mniejsze o 49% - HR (95% CI) = 0,51 (0,30; 0,86);
    - związanego z przymgleniem ciała szklстого (≥ 6 tyg.), po zastosowaniu interwencji ryzyko było mniejsze o 68% - HR (95% CI) = 0,32 (0,18; 0,58);
    - z powodu pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (≥ 6 tyg.), po zastosowaniu interwencji ryzyko było mniejsze o 44% - HR (95% CI) 0,56 (0,32; 0,98);
  - VISUAL II:
    - z powodu pogorszenia najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (≥ 2 tyg.), po zastosowaniu interwencji pozostało 33% ryzyka początkowego - HR (95% CI) = 0,33 (0,16; 0,70);
- częstość występowania niepowodzenia leczenia ogółem:
  - VISUAL I (≥ 6 tyg.) po zastosowaniu interwencji prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia ogółem wyniosło 33% wartości początkowej, OR<sup>5</sup> (95% CI) = 0,33 (0,18; 0,60); RD<sup>6</sup> (95% CI) = -0,24 (-0,36; -0,12); NNT<sup>7</sup> (95% CI) = 5 (3; 9);

<sup>4</sup> ang. hazard ratio, hazard względny;

<sup>5</sup> iloraz szans (odds ratio);

<sup>6</sup> ang. *risk difference* – różnica ryzyka;

<sup>7</sup> liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat);

- VISUAL II ( $\geq 2$  tyg.), po zastosowaniu interwencji prawdopodobieństwo wystąpienia niepowodzenia leczenia ogółem wyniosło 53% wartości początkowej, OR (95% CI) = 0,53 (0,31; 0,89); RD (95% CI) = -0,16 (-0,29; -0,03); NNT (95% CI) = 7 (4; 34);
- częstość występowania niepowodzenia leczenia, ocena z uwzględnieniem poszczególnych przyczyn niepowodzenia leczenia (VISUAL I):
  - zmiany zapalne naczyńówki i siatkówki ( $\geq 6$  tyg.), była mniejsza o 51%, OR (95% CI) = 0,49 (0,25; 0,96); RD (95% CI) = -0,12 (-0,22; -0,01); NNT (95% CI) = 9 (5; 100) (populacja ITT<sup>8</sup>);
  - zwiększenie stopnia przymglenia ciała szklanego ( $\geq 6$  tyg.) była mniejsza o 70%, OR (95% CI) = 0,30 (0,15; 0,57); RD (95% CI) = -0,22 (-0,33; -0,11); NNT (95% CI) = 5 (4; 10) (populacja ITT);
  - związane z wystąpieniem aktywnych zmian zapalnych u chorych ze zmianami zapalnymi naczyńówki i siatkówki na początku badania ( $\geq 6$  tyg.) było mniejsze o 59%, OR (95% CI) = 0,41 (0,20; 0,86); RD (95% CI) = -0,18 (-0,33; -0,03); NNT (95% CI) = 6 (4; 34) (analiza w podgrupach);
  - związane z wystąpieniem przymglenia ciała szklanego u chorych ze stopniem przymglenia ciała szklanego  $\geq 1$  na początku badania ( $\geq 6$  tyg.) było mniejsze o 71%, OR (95% CI) = 0,29 (0,14; 0,59); RD (95% CI) = -0,26 (-0,41; -0,12); NNT (95% CI) = 4 (3; 9) (analiza w podgrupach);
  - związane z wystąpieniem przymglenia ciała szklanego u chorych ze stopniem przymglenia ciała szklanego  $\geq 2$  na początku badania ( $\geq 6$  tyg.) było mniejsze o 75%, OR (95% CI) = 0,25 (0,11; 0,59); RD (95% CI) = -0,30 (-0,47; -0,13); NNT (95% CI) = 4 (3; 8) (analiza w podgrupach);
- zmiana wyniku VFQ<sup>9</sup> względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg. (VISUAL I):
  - wynik całkowity, wartości średnie były większe ponad czterokrotnie, MD<sup>10</sup> (95% CI) = 4,20 (1,02; 7,38);
  - widoczność z bliskiej odległości, wartości średnie były większe ponad pięciokrotnie, MD (95% CI) = 5,12 (0,37; 9,87);
  - ból gałki ocznej, wartości średnie były większe dziesięciokrotnie, MD (95% CI) = 10,02 (4,90; 15,14);
  - wynik całkowity – analiza długookresowa, wartości średnie były większe ponad trzykrotnie, MD (95% CI) = 3,07 (2,09; 4,06);
- zmiana względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg. (VISUAL I):
  - zmiana stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka – wynik ogółem, średnia zmiana w grupie badanej jest mniejsza niż w grupie kontrolnej o blisko 30%, MD (95% CI) = -0,29 (-0,51; -0,07);
  - zmiana stopnia przymglenia ciała szklanego – wynik ogółem, średnia zmiana w grupie badanej jest mniejsza niż w grupie kontrolnej o blisko 30%, MD (95% CI) = -0,27 (-0,43; -0,11);

<sup>8</sup> ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem;

<sup>9</sup> kwestionariusz funkcji wzrokowych (Visual Function Questionnaire); wynik mieści się w zakresie od 0 (najgorsze funkcjonowanie narządu wzroku) do 100 (najlepsze funkcjonowanie narządu wzroku).

<sup>10</sup> ang. *mean difference* – różnica średnich;

- zmiana logarytmu najmniejszego kąta rozdzielczości BCVA<sup>11</sup> – wynik ogółem, średnia zmiana w grupie badanej jest mniejsza niż w grupie kontrolnej o 7% MD (95% CI) = -0,07 (-0,11; -0,02);
- centralna grubość siatkówki – wynik ogółem, średnia zmiana w grupie badanej jest mniejsza niż w grupie kontrolnej o 11%, MD (95% CI) = -11,4 (-20,9; -1,8);
- centralna grubość siatkówki – wynik ogółem (VISUAL I): zmiana centralnej grubości siatkówki względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg. w podgrupie chorych bez obrzęku płamki, bez otworu w płamce żółtej oraz bez odwarstwienia siatkówki w chwili rozpoczęcia badania (VISUAL I), średnia zmiana w grupie badanej jest mniejsza niż w grupie kontrolnej o 120%, MD (95% CI) = -12,0 (-21,5; -2,5).

Brak istotnych statystycznie różnic wyników pomiędzy porównywanymi technologiami otrzymano dla punktów końcowych:

- czas do wystąpienia niepowodzenia leczenia – ocena z uwzględnieniem poszczególnych przyczyn niepowodzenia leczenia (VISUAL II):
  - z związanego z przymgleniem ciała szklistego ( $\geq 2$  tyg.);
  - z powodu pojawienia się nowych aktywnych zmian zapalnych ( $\geq 2$  tyg.);
  - z powodu wystąpienia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka ( $\geq 2$  tyg.);
- zmiana wyniku VFQ względem najlepszego uzyskanego stanu do 6 tyg. (VISUAL I):
  - widoczność z dalekiej odległości;
- zmiana wyniku VFQ względem wartości początkowych (VISUAL II):
  - wynik całkowity;
  - widoczność z dalekiej odległości;
  - widoczność z bliskiej odległości;
  - ból gałki ocznej;
- zmiana względem wartości początkowych (VISUAL II):
  - zmiana stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka – wynik ogółem;
  - zmiana stopnia przymglenia ciała szklistego – wynik ogółem;
  - zmiana logarytmu najmniejszego kąta rozdzielczości BCVA – wynik ogółem;
- czas do wystąpienia w co najmniej w jednym oku obrzęku płamki widocznego w badaniu OCT<sup>12</sup>:
  - czas do wystąpienia w co najmniej w jednym oku obrzęku płamki widocznego w badaniu OCT w podgrupie chorych bez obrzęku płamki na początku badania ( $\geq 6$  tyg.) VISUAL I;
  - czas do wystąpienia w co najmniej w jednym oku obrzęku płamki widocznego w badaniu OCT w podgrupie chorych bez obrzęku płamki na początku badania ( $\geq 2$  tyg.) VISUAL II;
- centralna grubość siatkówki – wynik ogółem:
  - zmiana centralnej grubości siatkówki względem wartości początkowych (VISUAL II).

<sup>11</sup> najlepsza skorygowana ostrość wzroku (best corrected visual acuity);

<sup>12</sup> *optical coherence tomography* – optyczna tomografia komputerowa;



Dostępne dane dotyczące długoterminowej oceny skuteczności adalimumabu trwającego jednoramiennego badania VISUAL III (będącego fazą przedłużoną badań VISUAL I i II) wskazują, że:

- u pacjentów z nieaktywną postacią ZBN na początku badania VISUAL III:
  - mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia nie została osiągnięta,
  - w czasie 174 tyg. obserwacji niepowodzenie leczenia wystąpiło u 12,5% pacjentów,
  - w czasie 54 tyg. nowe zmiany zapalne nie wystąpiły u 98,4% chorych, stopień nacieków  $\leq 0,5$  w obu oczach występował również u 98,4% chorych, natomiast stopień przymglenia ciała szklistego  $\leq 0,5$  w obu oczach występował u 92,2 % chorych;
  - w ciągu 1 roku średnia dobową dawkę kortykosteroidów układowych pozostała stabilna - dawka początkowa 1,48 mg; dawka końcowa 1,21 mg ekwiwalentu prednizonu;
- u pacjentów z aktywną postacią ZBN na początku badania VISUAL III:
  - mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła 12,5 miesiąca;
  - w czasie 222 tyg. obserwacji niepowodzenie leczenia wystąpiło u 54,3% pacjentów;
  - w czasie 78 tyg. nowe zmiany zapalne nie wystąpiły u 96,3% chorych, stopień nacieków  $\leq 0,5$  w obu oczach występował u 90,9% chorych, natomiast stopień przymglenia ciała szklistego  $\leq 0,5$  w obu oczach występował u 87,7% chorych;
  - w ciągu 1 roku średnia dobową dawkę kortykosteroidów układowych obniżyła się z 12,7 mg do 3,68 mg ekwiwalentu prednizonu.

### Bezpieczeństwo

Istotnie statystycznie różnice na niekorzyść adalimumabu w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano w postaci częstości występowania zdarzeń niepożądanych:

- zwiększenia względnego i bezwzględnego ryzyka wystąpienia w:
  - badaniu VISUAL-II:
    - prawdopodobieństwo wystąpienia bólu stawów wzrosło ponad dwupółkrotnie, OR (95% CI) = 2,67 (1,29; 5,53); RD (95% CI) = 0,12 (0,04; 0,21);
    - zwiększenia stężenia aminotransferazy alaninowej, prawdopodobieństwo wystąpienia wzrosło blisko 10 krotnie; OR (95% CI) = 9,52 (1,19; 76,23); RD (95% CI) = 0,06 (0,02; 0,11);
    - zwiększenia stężenia aminotransferazy asparaginowej, prawdopodobieństwo wystąpienia wzrosło ponad ośmiokrotnie, OR (95% CI) = 8,39 (1,03; 68,07); RD (95% CI) = 0,05 (0,01; 0,10);
  - badaniu VISUAL-I:
    - ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, prawdopodobieństwo wystąpienia wzrosło trzyipółkrotnie, OR (95% CI) = 3,57 (1,26; 10,10); RD (95% CI) = 0,09 (0,02; 0,16);
- zwiększenia bezwzględnego ryzyka wystąpienia w badaniu VISUAL-II:
  - bólu kończyn, ryzyko wystąpienia w grupie badanej jest większe o 0,05, RD (95% CI) = 0,05 (0,001; 0,11);
  - zakażeń górnych dróg oddechowych, ryzyko wystąpienia w grupie badanej jest większe o 0,05, RD (95% CI) = 0,05 (0,001; 0,11).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie między porównywanymi grupami (badanie VISUAL-II) pod względem wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych, takich jak: ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zapalenie: oskrzeli, płuc, płuc wywołane przez bakterie ze szczepu *Legionella*, aseptyczne opon mózgowych, migdałków; gruczolakorak płuc (IV stopień), neutropenia, zaburzenia mowy, stan migrenowy, przemijająca utrata wzroku, waskularyzacja naczyń, odwarstwienie siatkówki, płyn podsiatkówkowy, tamponada serca, rozwarstwienie aorty, zakrzepica żył głębokich, przełom nadciśnieniowy, krwawienie z nosa, zapalenie opłucnej, dysfagia, zapalenie stawów, martwica kości żuchwy, złamanie: kości strzałkowej, kości ramiennej; zdarzenia niepożądane (inne niż ciężkie) ogółem, zapalenie nosogardzieli, zatok; zakażenie dróg moczowych, grypa, bezsenność, ból głowy, ból oka, torbielowaty obrzęk plamki, zapalenie błony naczyniowej, zmniejszona ostrość widzenia, suche oko, nadciśnienie, kaszel, biegunka, nudności, ból pleców, zmęczenie, ból w miejscu wstrzyknięcia, gorączka.

Ocena profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii dla porównania adalimumabu z grupą kontrolną (brak informacji o istotności statystycznej różnic) wskazała, że:

- częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była:
  - większa na niekorzyść ADA w badaniu VISUAL-I i wyniosła dla ADA 28,8 (n=18) na 100 pacjentolat w porównaniu do 13,6 (n=6) na 100 pacjentolat; 1/3 ciężkich zdarzeń w grupie ocenianej interwencji i 1/2 tych zdarzeń w grupie kontrolnej była prawdopodobnie związana z leczeniem;
  - porównywalna pomiędzy grupami w badaniu VISUAL-II i wynosiła 13,8 vs 14,1/100 pacjentolat;
- częstość zdarzeń niepożądanych była:
  - podobna między grupami (VISUAL-I i VISUAL-II) (odpowiednio: 1052 vs 972/100 pacjentolat; 879 vs 905/100 pacjentolat); w badaniu VISUAL-I ok 1/4 zdarzeń w grupie ocenianej interwencji i ok 1/8 tych zdarzeń w grupie kontrolnej była prawdopodobnie związana z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu w badaniu VISUAL-I i VISUAL-II zanotowano odpowiednio jedno i dwa (brak jest informacji wprost, czy miały związek z leczeniem):
  - VISUAL I - 1 zgon z powodu schyłkowej przewlekłej niewydolność nerek (3. dzień po podaniu leku); dwa nowotwory złośliwe w grupie adalimumabu; żadnego z tych zdarzeń w grupie kontrolnej;
  - VISUAL II – 1 zgon z powodu 2 zdarzeń: rozwarstwienia aorty i tamponady serca (18 dni od podania ostatniej dawki ADA+BSC), jeden nowotwór złośliwy w grupie adalimumabu oraz żadnego z tych zdarzeń w grupie kontrolnej;
- pojedyncze przypadki następujących zdarzeń:
  - VISUAL-I: zaburzenie demielinizacyjne, gruźlica aktywna, gruźlica utajona, toczeń lub reakcja toczniopodobna w grupie adalimumabu oraz żadnego z nich w grupie kontrolnej;
  - VISUAL-II: 3 gruźlice utajone w grupie adalimumabu i 1 – w grupie kontrolnej.

Najczęściej obserwowanymi:

- ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były: zakażenia.
- zdarzeniami niepożądanymi były: reakcje w miejscu podania i reakcje alergiczne.

Dane dotyczące długoterminowej oceny bezpieczeństwa na podstawie badania VISUAL III:

- wskaźnik częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosił 19,6/100 pacjentolat;

- wskaźnik częstości występowania zdarzeń niepożądanych wynosił 557/100 pacjentolat.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Humira najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem adalimumabu (obserwowanymi u więcej niż 1 chorego na 10) były: zakażenia układu oddechowego (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki), które rzadko prowadziły do zgonu, leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość, podwyższone stężenie lipidów we krwi, bóle głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty, wysypka (w tym złuszczająca się), bóle mięśniowo-szkieletowe, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym zaczerwienienie) i podwyższony poziom enzymów wątrobowych.

W czasie kontrolowanych głównych badań klinicznych produktu Humira, trwających co najmniej 12 tygodni, m.in. u pacjentów z ZBN, obserwowano: nowotwory złośliwe.

Na stronach instytucji monitorujących bezpieczeństwo odnaleziono następujące doniesienia związane z produktem Humira:

- Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicines Agency*) informuje o występowaniu po podaniu adalimumabu: owrzodzeń skóry, zapaleń naczyń o nieznannej częstości występowania;
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) informuje o występowaniu histoplazmozy i innych, inwazyjnych infekcji grzybiczych, anafilaksji, zdarzeń hematologicznych (w tym: klinicznie istotnych cytopenii, np. trombocytopenii, leukopenii), chłoniaków i innych nowotworów oraz białaczek i nowych przypadków łuszczycy. Po wprowadzeniu produktu Humira do obrotu obserwowano przypadki: zaburzeń psychicznych i układu nerwowego, niewydolności wątroby, sarkoidozy, zaburzeń demielizacyjnych (np. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillain-Barré), uszkodzenia naczyń mózgowych, zatorowości płucnej, tężenia, zakrzepicy żył głębokich, gorączki, raka komórkowego Merkel (neuroendokryny skóry), zapaleń wątroby;
- Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) informuje, że po podaniu adalimumabu obserwowano występowanie: kłębuszkowego zapalenia nerek, ostrej gorączkowej dermatozy neutrofilowej (zespół Sweet'a), niedokrwistości autoimmunohemolitycznej i niedokrwistości hemolitycznej, drgawek, gwałtowności i innych nowotworów mózgu, zapalnego zespołu rekonstrukcji immunologicznej (IRIS), wrzodów, zapalenia skórno-mięśniowego;
- w europejskiej bazie zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (dane do VI.2016 r.) wskazano, że po podaniu adalimumabu odnotowywano najczęściej zdarzenia z kategorii: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, zaburzenia żołądka i jelit, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy);
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) wskazuje, że po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych adalimumabem informowano o rzadkich przypadkach chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego.

#### Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- wnioskodawca, jako komparator wskazuje BSC, w ramach którego stosowane są leki immunosupresyjne (azatiopryna, cyklofosfamid, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu, takrolimus), oraz leki steroidowe (deksametazon, prednizon, prednizolon, triamcynolon i metyloprednizolon); tymczasem w badaniach włączonych do analizy klinicznej

komparatorem był prednizon lub jego ekwiwalent<sup>13</sup>, a część pacjentów otrzymywało maksymalnie 1 lek immunosupresyjny; nie jest wiadome, jakie leki steroidowe poza prednizonem wchodzi w skład BSC; prednizon nie wyczerpuje listy leków sterydowych stosowanych w polskiej praktyce klinicznej;

- jako komparatory wskazane przez wnioskodawcę, a stosowane i refundowane w Polsce pominięto leki immunosupresyjne;
- niezgodności w zakresie charakterystyki populacji docelowej, a uwzględnionej w badaniach:
  - kryteria włączenia do badań wykorzystanych w analizie nie w pełni pokrywają się z kryteriami kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego (PL) w zakresie:
    - długości wcześniejszego nieskutecznego leczenia (w PL kryterium obejmuje m.in.: „niemożliwe do osiągnięcia stadium nieaktywne choroby” po kursie leczenia trwającym 15 tygodni; natomiast do badania VISUAL I kwalifikowano pacjentów z aktywną postacią choroby „mimo trwającego  $\geq 2$  tygodnie leczenia”;
    - rodzaju dozwolonej wcześniejszej terapii (przeciwwskazania do włączenia do PL nie odnoszą się do uniemożliwienia stosowania:
      - w przeszłości: leków anty-TNF-alfa lub jakichkolwiek leków biologicznych lub
      - w czasie 28 dni poprzedzających udział w programie: metotreksatu, cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu (lub ekwiwalentu), azatiopryny lub takrolimusu);
- niezgodności w zakresie stosowanego komparatora z wnioskowanym programem lekowym a uwzględnionego w badaniach:
  - kryteria włączenia do przeglądu systematycznego nie obejmowały pacjentów stosujących samą terapię immunosupresyjną, uwzględnionych w projekcie wnioskowanego programu lekowego (PL);
- kryteria włączenia do programu lekowego dotyczą m.in. chorych, u których występują przeciwwskazania bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych; nie odnaleziono badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu w tej populacji chorych, stąd trudno wnioskować o skuteczności i bezpieczeństwie w tej grupie pacjentów.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- przewidywany w programie okres aktywnego leczenia wynosi ok. 104 tyg. (w przypadku braku powikłań), natomiast okres aktywnego leczenia w badaniach VISUAL I i VISUAL II wynosił maksymalnie 80 tyg.; tym samym okres ekspozycji na lek w realnej praktyce będzie dłuższy niż w badaniach; należy mieć przy tym na uwadze ostrzeżenia i doniesienia związane z możliwym działaniem kancerogennym leków biologicznych, co wpływa na niepewność wnioskowania o bezpieczeństwie długookresowej terapii jest niepewne, gdyż wszystkie negatywne skutki długotrwałej ekspozycji na leczenie biologiczne mogły nie zostać wykazane w badaniach;
- z uwagi na małą liczebność podgrup i eksploracyjny charakter analizy w podgrupach (dokonanej post hoc), wyniki dotyczące skuteczności leczenia obarczone są niepewnością i nie zostały z tego powodu przytoczone w niniejszym dokumencie;

<sup>13</sup> Działanie przeciwzapalne 5 mg prednizonu jest równoważne działaniu 20 mg hydrokortyzonu, 0,75 mg deksametazonu oraz 0,6 mg betametazonu;

- wyniki dotyczące długoterminowej oceny skuteczności wnioskowanej technologii lekowej pochodzą z cząstkowych publikacji w formie abstraktów konferencyjnych, wyników ciągle trwającego jednoramiennego badania VISUAL III; tym samym nie jest możliwa ich pełna weryfikacja a wnioskowanie na ich podstawie jest ograniczone.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS), p

### 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.*

*Aktualnie próg opłacalności zł wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł).*

*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.*

Ocenę ekonomiczną wnioskowanej technologii przeprowadzono w oparciu o porównanie adalimumabu stosowanego z najlepszym leczeniem wspomagającym (ADA+BSC) do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC). Analizę wykonano techniką kosztów-użyteczności i kosztów-konsekwencji z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (tj. płatnika publicznego i pacjenta) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Uwzględniono koszty bezpośrednio: koszt leku biologicznego i konwencjonalnych, koszt podania leku, koszt diagnostyki i monitorowania, koszt leczenia powikłań ujawniających się w długim horyzoncie czasowym (tj. osteoporozy, jaskry, zaćmy, cukrzyca typu 2) oraz koszt utraty zdolności widzenia.

Stosowanie ADA+BSC w miejsce BSC było droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost utility ratio*) wyniósł:

- z perspektywy płatnika publicznego:
  - [redacted] zł/QALY z RSS i
  - 781,31 tys. zł/QALY bez RSS oraz
- [redacted] z perspektywy wspólnej:
  - [redacted] zł/QALY z RSS i
  - 780,52 tys. zł/QALY bez RSS.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości nie powodują zmiany wnioskowania z analizy podstawowej; technologia pozostaje nieopłacalna bez względu na zastosowaną perspektywę i RSS.

Na wyniki analizy wrażliwości największy wpływ mają zmiany parametrów, takich jak: odsetek pacjentów z badania VISUAL I i stopa dyskontowa dla wyników zdrowotnych. Większe wartości tych parametrów powodowały zwiększenie ICUR o odpowiednio: 53-    % (w zależności od RSS) i     %, a mniejsze wartości tych parametrów powodowały zmniejszenie ICUR o odpowiednio: ok     % i     % w porównaniu z analizą podstawową.

Wielokierunkowa analiza wrażliwości wskazała, że zastosowanie danych z badania VISUAL I powodowało wzrost ICUR o ok.      w stosunku do analizy podstawowej, a z badania VISUAL II o     .

Cena zbytu netto leku Humira, przy wartościach ICUR z analizy podstawowej, wynosi:

- 383,71 zł z perspektywy płatnika publicznego,
- 388,54 zł z perspektywy wspólnej.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy ekonomicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- w oszacowaniach, jako skład BSC uwzględniono wyłącznie koszty terapii prednizonem, tym samym pomijając koszty innych glikokortykosteroidów a także leków immunosupresyjnych, które biorąc pod uwagę zapisy programu lekowego oraz opinie ekspertów klinicznych są właściwymi komparatorami obok kortykosteroidów; tym samym koszty przypisane komparatorowi mogą nie odzwierciedlać tych ponoszonych w rzeczywistej praktyce klinicznej;
- populacja nie jest zgodna z wnioskowaną; dostępne dowody nie uwzględniają populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia lekami immunosupresyjnymi, czy też z przeciwwskazaniami do stosowania immunosupresantów lub kortykosteroidów;
- nie opisano założeń modelu dotyczących śmiertelności, a parametr ten może istotnie wpływać na wyniki (efekt zdrowotny w modelu był względnie duży);
- nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych wynikających ze stosowania produktu leczniczego Humira, w tym prowadzących do hospitalizacji lub zgonu; uwzględnienie ich w modelu mogłoby obniżyć użyteczność i zwiększyć koszty związane z leczeniem ocenianą substancją czynną.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które wymieniono poniżej:

- model ekonomiczny uwzględnia dożywni horyzont czasowy, wykraczający znacznie poza okres obserwacji w badaniach; ekstrapolacja efektów na relatywnie długi okres związana jest z niepewnością prezentowanych wyników, co potwierdza wariant analizy z uwzględnieniem krótszego horyzontu czasowego - zmiana na 5 i 10 letni horyzont czasowy powoduje wzrost ICUR w porównaniu z wynikami analizy podstawowej.

#### **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. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)**

*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.*

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badanie kliniczne (RCT) dowodzące wyższości wnioskowanego produktu Humira nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

### **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.*

Ocenę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Liczebność populacji docelowej przyjęto na poziomie 227 (min.158 – max.321) w I roku refundacji oraz 455 (min.316 – max.641) w II roku refundacji.

Uwzględniono koszty: koszt adalimumabu, prednizonu, koszt monitorowania, podania leków, zdarzeń niepożądanych, koszt utraty wzroku, kosztu rzutu choroby.

Wprowadzenie do refundacji wnioskowanej technologii lekowej związane będzie ze wzrostem wydatków NFZ:

- przy uwzględnieniu RSS o:
  - [redacted] w I roku,
  - [redacted] zł w II roku oraz
- przy nieuwzględnieniu RSS o:
  - 7,24 mln w I roku,
  - 19,14 mln zł w II roku.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ na wyniki ma zmiana: liczebności pacjentów (min. 327 pacj., max. 663), udział w rynku po 2 latach (92% i 100) oraz sposobu szacowania przejęcia rynku przez ADA (model logarytmiczny oraz model wykładniczy). Wydatki związane z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii lekowej będą mieścić się między: [redacted] zł w I roku oraz [redacted] zł przy uwzględnieniu RSS oraz 5,03 mln-14,04 mln PLN w I roku oraz 13,31 mln-27,00 mln PLN w II roku przy nieuwzględnieniu RSS.

#### *Ograniczenia analizy*

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- brak jest przeprowadzenia analizy z perspektywy wspólnej, która jest rekomendowana w przypadku współpłacenia pacjentów za leki, co ma miejsce w analizowanej sytuacji, np. odnośnie prednizonu; wnioskodawca nie uzasadnił odstąpienia od obliczeń;

- w wyliczeniach uwzględniono odsetki chorych stosujących BSC i koszty BSC w podziale na 3 lata, natomiast odsetki chorych stosujących ADA+BSC i koszty ADA+BSC w podziale na 2 lata; przyjęcie takiego postępowania powoduje zawyżenie kosztów BSC (zarówno w scenariuszu aktualnym, jak i nowym), a tym samym zaniżenie kosztów inkrementalnych; takie postępowanie uznano za nieprawidłowe, dlatego wykonano obliczenia własne, które przedstawiono poniżej;
- nie uwzględniono kosztów ponownego włączenia pacjenta do programu w przypadku nawrotu choroby, co umożliwiają zapisy uwzględnione w projekcie; wobec powyższego populacja docelowa może rosnąć i generować wzrost kosztów programu.

Na niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- brak wiarygodnych danych dotyczących rzeczywistej liczby pacjentów, która będzie leczona ocenianą technologią lekową; dwóch ekspertów klinicznych wskazało, że będzie ona dużo niższa (12 lub 30 osób), natomiast trzeci ekspert, że będzie ona zawierać się między wariantem podstawowym, a maksymalnym w I roku analizy (250-496);
- wyliczenia populacji docelowej wskazują, że nie uwzględniono w nich części wnioskowanej populacji, tj. pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych;
- brak wiarygodnych danych dotyczących przejmowania rynku przez ten lek; nie jest też pewne, czy w rozważanym 2 letnim okresie czasu nastąpi stabilizacja na rynku sprzedaży.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Obliczenia własne Agencji przeprowadzono w związku z niezasadnym postępowaniem przyjętym przez wnioskodawcę skutkującym niepewnością oszacowanych wyników - uwzględniono w obliczeniach dane wejściowe dotyczące kosztów w podziale na 2 lata, zarówno dla ocenianej interwencji, jak i komparatora.

Spowodowało to zwiększenie wydatków ponoszonych na refundację wnioskowanej technologii w porównaniu z analizą podstawową:

- przy uwzględnieniu RSS o: % w I roku i % w II roku oraz
- bez RSS o: 5% w I roku i 8% w II roku.

#### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Wnioskodawca proponuje obniżenie urzędowej ceny (a tym samym limitu finansowania) każdego leku, widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach chemioterapii, przy obejmowaniu go refundacją, w drodze wydawania kolejnej decyzji refundacyjnej. Kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 0,5% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej.

Zastosowanie proponowanego rozwiązania pozwoli na uwolnienie środków w wysokości 47 021 097,55 PLN w horyzoncie dwóch lat.



## Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Należy wskazać, że zastosowanie proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu nie powoduje uzyskania efektywności kosztowej, wobec powyższego zasadnym byłoby jego pogłębienie.

## Uwagi do zapisów programu lekowego

Według opinii ekspertów w „Kryteriach włączenia” minimalna ostrość wzroku 0,4 wydaje się nieco zbyt wygórowania. Istnieje grupa pacjentów z niższą ostrością wzroku, którzy wymagają leczenia i mają szansę na poprawę widzenia.

Ponadto zasadne wydaje się dodanie do zapisów programu lekowego także informacji:

- o optymalizacji leczenia immunomodulującego;
- kryteriów SUN<sup>14</sup>, gdyż nie są powszechnie stosowane w Polsce;
- należy zaznaczyć, że ocenia się najlepiej skorygowaną ostrość do dali;
- do oceny ostrości wzroku nie można zamiennie używać Tablic Snellena lub ETDRS. Należy wskazać tablice ETDRS, gdyż są dokładniejsze;
- do pomiaru ciśnienia należy wybrać jednej rodzaj tonometru: tonometr Goldmana (złoty standard) lub tonometr Pascala – niezależny pomiar od grubości rogówki;
- z programu nie należy eliminować pacjentów z ograniczonym zmętnieniem rogówki – nie ma wpływu na ocenę pozostałych struktur oka;
- z programu nie należy eliminować pacjentów z towarzyszącą zaćmą wymagającą zabiegu. Przed włączeniem do programu należy przeprowadzić zabieg jej usunięcia;
- nie należy eliminować pacjentów z programu z jaskrą wczesną lub średniozaawansowaną;
- nie należy wykluczać z programu pacjentów z  $T \geq 25$  mmHg. Wprowadzenie Humiry może, np. na skutek zmniejszenia stanu zapalnego całej naczyniówki, przyczynić się do redukcji ciśnienia wewnątrzgałkowego.

Na podstawie analizy programu oraz odnalezionych informacji proponuje się dodanie:

- w części dotyczącej badań przy kwalifikacji do leczenia:
  - badania neurologicznego, ponieważ „wiadomo, że istnieje związek między zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, a zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego”, a badanie to powinno być wykonywane również przed rozpoczęciem leczenia adalimumabem [ChPL Humira];
  - testu na kiłę i boreliozę. Aktywne zakażenia, w tym bakteryjne, stanowią przeciwwskazania do udziału w przedmiotowym programie. Pozytywny wynik testu na kiłę i boreliozę lub boreliozę stanowiły kryteria wyłączenia pacjentów z randomizowanych badań klinicznych [Nguyen 2016, Jaffe 2016]. Dodatkowo w publikacji Teper 2010 wskazano, że „dobrym standardem jest przynajmniej wykluczenie u wszystkich pacjentów kiły i boreliozy, jako przyczyny zapalenia błony naczyniowej”;
  - morfologii krwi z rozmazem (nieautomatycznym), aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH), stężenie beta-2-mikroglobuliny czy aktywność enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), które są pomocne w wykluczeniu chłoniaka oka [Teper 2010]. Do programu nie mogą być kwalifikowani pacjenci z rozpoznaniem stanów przednowotworowych lub z nowotworami złośliwymi w okresie do 5 lat przed włączeniem, podobnie randomizowane badania kliniczne nie zawierały pacjentów z zespołami oka tzw. „masquerade”, takimi jak chłoniak [Nguyen 2016, Jaffe 2016];
  - rezonans magnetyczny ośrodkowego układu nerwowego, ponieważ „mózgowa lokalizacja chłoniaków często towarzyszy zapaleniom błony naczyniowej” [Teper 2010]. Ponadto badanie to pozwala na wykluczenie chorób demielinizacyjnych i było

<sup>14</sup> standaryzacja nomenklatury zapaleń błony naczyniowej (Standardization of Uveitis Nomenclature);

- wykonywane przed włączeniem do randomizowanych badań klinicznych [Nguyen 2016, Jaffe 2016], a zespół demielinizacyjny lub objawy przypominające ten zespół stanowią jedno z przeciwwskazań do udziału w programie;
- badania potwierdzającego lub wykluczającego ciążę (u kobiet w wieku rozrodczym), ponieważ ciąża stanowi jedno z przeciwwskazań do udziału w przedmiotowym programie;
  - badań (np. ultrasonografii typu B) w kierunku wykrycia zapalenia nadtwardówki i twardówki, które stanowią jedno z przeciwwskazań do udziału w programie;
  - w części dotyczącej badań przy monitorowaniu leczenia:
    - badania w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, także po zakończeniu leczenia, ponieważ „eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne” [ChPL Humira];
  - w części dotyczącej badań przy kwalifikacji i monitorowaniu leczenia:
    - oceny jakości życia, która pozwoli na zebranie danych rzeczywistych w polskiej praktyce klinicznej.

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

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano wytyczne kliniczne dwóch organizacji:

- American Uveitis Society, AUS 2014 - panel ekspertów w leczeniu chorób zapalnych oczu zaleca zastosowanie inhibitorów TNF- $\alpha$ :
  - infliksymab (dowody wysokiej jakości, silna rekomendacja); adalimumab (dowody umiarkowanej jakości, silna rekomendacja):
    - leczenie ZBN występującego w przebiegu choroby Behçeta w ramach I i II linii leczenia ograniczającego użycie kortykosteroidów u dorosłych;
  - infliksymab (dowody umiarkowanej jakości, rekomendacja uznaniowa); adalimumab (dowody umiarkowanej jakości, rekomendacja uznaniowa):
    - leczenie ZBN występującego w przebiegu sarkoidozy w II linii leczenia immunomodulującego, u chorych nieodpowiadających na standardowe leczenie immunomodulujące lub nietolerujących tego leczenia;
    - leczenie zapalenia siatkówki i naczyńówki typu *birdshot* (podtyp zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej), zapalenia całej błony naczyniowej w przebiegu zespołu Vogta-Koyanagi-Harady, zapalenia całej błony naczyniowej z towarzyszącym wielogniskowym zapaleniem błony naczyniowej, idiopatyczne pars planitis -jako środek ograniczający użycie kortykosteroidów w chorobie przewlekłej i o ciężkim nasileniu u chorych nietolerujących leczenia standardowymi lekami immunomodulującymi lub nieodpowiadający na ten rodzaj leczenia;
    - leczenie zapalenia części pośredniej błony naczyniowej w przebiegu chorób demielinizacyjnych - należy rozważyć inne leczenie jako środka ograniczającego użycie kortykosteroidów, a w przypadku chorych z zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej (np. *pars planitis*) należy przed zastosowaniem leków anti-TNF wykonać badanie MRI mózgu w celu wykluczenia obecności stwardnienia rozsianego;
- Mesquida M. 2014 USA, (Advances in the Treatment of Noninfectious Uveitis with Biologics: Anti-TNF and Beyond) - Przegląd schematów leczenia różnych postaci ZBN:

- leczenie zapalenia części tylnej błony naczyniowej oraz zapalenia całej błony naczyniowej: u chorych z zapaleniem błony zagrażającym utratą wzroku, zapaleniem nawrotowym lub u chorych nietolerujących konwencjonalnych leków immunosupresyjnych - zaleca się podanie leków biologicznych (infliksymab, adalimumab). Wskazano, że leki biologiczne wywołują odpowiedź szybciej niż leki immunosupresyjne. W dokumencie wskazuje się na stosowanie leków biologicznych w III linii leczenia, jednak eksperci rozważają zastosowanie tych leków także w I linii w części przypadków (np. zapalenie całej błony naczyniowej w przebiegu zespołu Behçeta z obrzękiem płamki).

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 2 rekomendacje:

- 1 pozytywną:
  - Haute Autorité De Santé, HAS 2017 - pozytywnie zaopiniowała umieszczenie na liście leków refundowanych przez narodowe ubezpieczenie i na liście leków zatwierdzonych do stosowania przez szpitale w ocenianym wskazaniu. Wskaźnik efektów do ryzyka był umiarkowany. Rzeczywistą korzyść określono jako ważną. Natomiast poprawę rzeczywistej korzyści zdefiniowano jako niewielką (ASMR IV). Proponowana stawka refundacji: 65 %;
- 1 negatywną:
  - Scottish Medicines Consortium, SMC 2016 ze względu na brak złożenia wniosku przez podmiot odpowiedzialny.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Humira jest finansowany w 7 lub 6 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych) w zależności od opakowania. Lek jest refundowany na poziomie 100% bez żadnych ograniczeń. W żadnym kraju nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. W krajach o PKB podobnym do polski nie jest objęty refundacją.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 24.02.2017 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.583.2016.6.JT), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Humira, adalimumabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz.+2 gaziki, EAN: 8054083011905; Humira, adalimumabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz.+2 gaziki, EAN: 5909990005055; Humira, adalimumabum, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 wstrz.+2 gaziki, EAN: 8054083011912 w ramach programu lekowego: leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) - część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa oka (ICD-10 H20.0, H30.0), 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 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisk Rady Przejrzystości nr 77/2017 z dnia 24 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) kod EAN: 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (Icd-10 H20.0, H30.0)”; nr 78/2017 z dnia 24 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) kod EAN: 8054083011905, w ramach programu lekowego „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (Icd-10 H20.0, H30.0)”; 79/2017 z dnia 24 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) kod EAN: 8054083011912, w ramach programu lekowego „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (Icd-10 H20.0, H30.0)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2017 z dnia 24 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) kod EAN: 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie zapalenia błony

- naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (Icd-10 H20.0, H30.0)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2017 z dnia 24 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) kod EAN: 8054083011905, w ramach programu lekowego „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (Icd-10 H20.0, H30.0)”
  3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2017 z dnia 24 lipca 2017 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) kod EAN: 8054083011912, w ramach programu lekowego „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (Icd-10 H20.0, H30.0)”
  4. Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka (ZBN) – część pośrednia, odcinek tylny lub cała błona naczyniowa (Icd-10 H20.0, H30.0)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4351.6.2017.