



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 ampułkostrzykawkę 40 mg/0,4 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem), 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)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1050.1, blokery TNF, adalimumab i wydawanie go bezpłatnie.

Warto rozważyć wprowadzenie następujących zmian opisie programu lekowego: określenie łącznego czasu stosowania adalimumabu (w programie i jednorodnych grupach pacjentów), dopisanie konkretnych przyrządów i narzędzi do przeprowadzenia badań np. tablicy ETDRS czy tonometru Goldmana lub Pascala), złagodzenie kryteriów włączenia i wyłączenia z programu (np. by nie wykluczać z programu pacjentów z jaskrą wczesną lub średniozaawansowaną, zaćmą – przed włączeniem do programu należy przeprowadzić zabieg jej usunięcia, organicznym zmętnieniem rogówki, pacjentów z $T \geq 25$ mmHg). Nierozstrzygnięta pozostaje kwestia trwania terapii w przypadku uzyskania utrzymującej się długo remisji. Należałoby to określić. Do zapisów programu, przy kwalifikacji, powinno się dodać badanie neurologiczne, test na kiłę i boreliozę, badanie morfologii krwi z rozmazem, badania pomocne w wykluczeniu chłoniaka oka, rezonansu magnetycznego ośrodkowego układu nerwowego, badań potwierdzających/ wykluczających ciężę, badań w kierunku wykrycia zapalenia nadtwardówki i twardówki, a przy monitorowaniu – badań kontrolnych w kierunku zakażeń, także po zakończeniu leczenia, oraz przy kwalifikacji i monitorowaniu- oceny jakości życia.

Zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający.

Uzasadnienie



Brak jest europejskich wytycznych leczenia ZBN. Postępowanie w ZBN na tle immunologicznym polega na stosowaniu leków przeciwzapalnych i immunosupresyjnych (antymetabolitów, inhibitorów kalcyneuryny, leków biologicznych – z grupy antagonistów receptora interleukin oraz antagonistów TNF- α , do których należy adalimumab). Standardem jest terapia glikokortykosteroidami (podawanymi miejscowo, okołogałkowo, doszkliskowo, ogólnie). Przy braku skuteczności lub nietolerancji leczenia steroidami wdraża się leczenie immunosupresyjne, w tym podaje leki biologiczne. Wyznacznikiem skuteczności terapii jest możliwość zmniejszenia dawki kortykosteroidów poniżej progu związanego z klinicznie istotnymi działaniami niepożądanymi, z jednoczesnym utrzymaniem choroby w stadium nieaktywnym.

W proponowanym programie lekowym produkt Humira stosowany jest u dorosłych chorych na niezakaźne, przewlekłe, przetrwałe lub nawrotowe zapalenie błony naczyniowej oka (części pośredniej, odcinka tylnego lub całej błony naczyniowej), u których spełniony jest jeden z warunków:

- nie jest możliwe osiągnięcie nieaktywnego stadium choroby przy dawce ≤ 10 mg prednizonu (lub dawce równoważnej innego steroidu) lub terapii lekami immunosupresyjnym lub połączenia obu typów terapii po kursie leczenia trwającym 15 tygodni;
- konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub odstawienie leczenia immunosupresyjnego, u chorych z nieaktywną postacią choroby, u których udokumentowano co najmniej 1 zaostrzenie choroby w czasie do 28 dni od rozpoczęcia zmniejszania dawki kortykosteroidu lub stabilizacji po odstawieniu obu typów leków trwającej krócej niż 3 miesiące;
- występuje przeciwwskazanie, bądź objawy nietolerancji terapii z zastosowaniem kortykosteroidów lub leków immunosupresyjnych.

W odnalezionych wytycznych klinicznych AUS 2014 (USA), Mesquida 2014 (USA) wskazano, że leki z grupy anty-TNF stosuje się w przypadku chorych, u których zapalenie błony naczyniowej jest oporne na leczenie z zastosowaniem tradycyjnych leków immunosupresyjnych. Leki biologiczne mogą być zastosowane również w przypadku braku odpowiedzi lub niewystarczającej odpowiedzi na kortykosteroidy, nawrotu choroby w czasie obniżenia dawki steroidów oraz niewystarczającej odpowiedzi na inne leki ograniczające stosowanie steroidów. W niektórych przypadkach zaleca się zastosowanie adalimumabu w I linii leczenia np. w chorobie Behçeta z obrzękiem plamki żółtej.

Dane na temat stosowania produktu leczniczego Humira w ZBN pochodzą z 2 rejestracyjnych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań oceniających adalimumab vs najlepsza terapia wspomagająca (BSC) (badania VISUAL I- obejmującego chorych z aktywną postacią nieinfekcyjnego ZBN

i VISUAL II – dotyczącego chorych z nieaktywną postacią choroby) oraz z 1 jednoramiennego badania otwartego, które jest fazą przedłużoną obu powyższych badań. Za najlepsze leczenie wspomagające przyjęto doustne stosowanie zmniejszanych dawek prednizonu oraz możliwość miejscowego stosowania zmniejszanych dawek steroidu i jednego leku immunosupresyjnego.

Część wyników badania VISUAL I i VISUAL II nie została opublikowana w formie pełnotekstowych publikacji, dlatego w analizie danych wzięto również pod uwagę dokumenty Europejskiej Agencji Leków z 2016 r.

Brak publikacji dotyczących bezpośredniego porównania adalimumabu z terapią korykosteroidem. Nie odnaleziono dowodów naukowych opisujących stosowanie adalimumabu u pacjentów leczonych wcześniej jedynie za pomocą leków immunosupresyjnych.

Należy zwrócić uwagę, że istnieją różnice pomiędzy populacjami pacjentów włączonych do badań i pacjentami spełniającymi kryteria leczenia w ramach programu lekowego.

Populacja, którą objęły badania nie uwzględnia np. jednego z kryteriów włączenia do programu lekowego czyli chorych z przeciwwskazaniami lub objawami nietolerancji terapii korykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, możliwości stosowania innych leków przed włączeniem do badania/programu. Kryterium kwalifikacji do badania VISUAL I obejmowało utrzymywanie się aktywnej choroby pomimo trwającej ≥ 2 tygodnie leczenia doustnym prednizonem (1-60 mg/dobę) lub jego ekwiwalentem, natomiast w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego zapisano niemożliwe do osiągnięcia stadium nieaktywne choroby przy dawce ≤ 10 mg prednizonu lub dawce równoważnej innego steroidu. Czas prowadzenia terapii wyniósł 80 tygodni w badaniu, 104 tygodnie w programie lekowym.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badań VISUAL I i VISUAL II było niepowodzenie leczenia występujące odpowiednio w co najmniej szóstym tygodniu lub co najmniej drugim tygodniu leczenia.

U pacjentów oceniano m.in. niepowodzenie terapii związane z wystąpieniem nowych zmian zapalnych, zmianę najlepszej skorygowanej ostrości wzroku, zmianę stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka i zmianę stopnia przymglenia ciała szklistego.

Zarówno w badaniu VISUAL I jak i VISUAL II wykazano istotną statystycznie różnicę dla pierwszorzędowego punktu końcowego. Dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem w badaniu VISUAL I mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła 5,6 miesięcy w grupie stosującej adalimumab i BSC oraz 3 miesiące w grupie otrzymującej placebo i BSC. Dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem w badaniu VISUAL II mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia wynosiła 8,3 miesiąca w grupie

kontrolnej, a w grupie badanej nie osiągnięto mediany, gdyż u ponad 50% chorych stosujących adalimumab i BSC nie odnotowano niepowodzenia leczenia.

Przedstawione wyniki wybranych drugorzędowych punktów końcowych dotyczyły tylko tych punktów, które zostały zamieszczone w pełnotekstowych publikacjach.

W badaniu VISUAL I wykazano różnice znamienne statystycznie na korzyść ocenianej technologii lekowej między adalimumabem z BSC względem placebo z BSC pod względem wystąpienia: zmian stopnia nacieków komórkowych w komorze przedniej oka- wynik ogółem, zmian stopnia przymglenia ciała szklстого – wynik ogółem, zmian logarytmu najmniejszego kąta rozdzielczości BCVA – wynik ogółem oraz dla 3 z 4 parametrów ocenianych za pomocą kwestionariusza funkcji wzroku -VFQ- wynik ogółem, widoczności z bliskiej odległości i bólu gałki ocznej.

Nie odnotowano znamienne statystycznych różnic między porównywanymi technologiami dla drugorzędowych punktów końcowych w badaniu VISUAL II.

Dostępne dane odnoszące się do skuteczności w długiej perspektywie czasowej pochodzą z abstraktów konferencyjnych oraz z opracowań cząstkowych wyników trwającego jeszcze badania VISUAL III. przygotowanych przez Europejską Agencję Leków. Wskazują one na następujące zależności:

1. U pacjentów z nieaktywną postacią ZBN na początku badania:

- mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia nie została osiągnięta;
- w czasie 174 tygodni obserwacji niepowodzenie terapii wystąpiło u 12,5% chorych;
- w czasie 54 tygodni nowe zmiany zapalne nie wystąpiły u 98,4% chorych;
- w ciągu 1 roku średnia dobowy dawka stosowanego kortykosteroidu podawanego doustnie pozostała na tym zbliżonym poziomie (dawka początkowa 1,48 mg, dawka końcowa 1,21 mg prednizonu).

2. u pacjentów z aktywną postacią ZBN na początku badania:

- mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia terapii wynosiła 12,5 miesiąca;
- w czasie 222 tygodni obserwacji niepowodzenie leczenia wystąpiło u 54,3% pacjentów;
- w czasie 78 tygodni nowe zmiany zapalne nie wystąpiły u 96,3% chorych;
- w ciągu 1 roku średnia dobowy dawka kortykosteroidów podawanych doustnie obniżyła się z 12,7 mg do 3,68 mg ekwiwalentu prednizonu.

Z badania VISUAL I wynika, że częstość występowania ciężkich reakcji niepożądanych ogółem była istotnie statystycznie większa wśród chorych

stosujących adalimumab z BSC (13,4%), w porównaniu do grupy kontrolnej (4,2%).

W badaniu VISUAL II ciężkie reakcje niepożądane ogółem w grupie badanej wystąpiły u 6,1% i u 7,7% w grupie kontrolnej. Wykazano różnice znamienne statystycznie na niekorzyść adalimumabu pod względem zwiększenia względnego i bezwzględnego ryzyka wystąpienia bólu stawów, wzrostu stężenia aminotransferazy alaninowej i asparaginowej oraz ryzyka zakażenia górnych dróg oddechowych.

Zapalenie błony naczyniowej oka może prowadzić do znacznego pogorszenia ostrości wzroku, a nawet utraty wzroku. Objęcie refundacją adalimumabu zwiększyłoby dostęp do technologii stosowanej w najcięższych postaciach tej choroby.

Odnaleziono 1 pozytywną rekomendację refundacyjną (HAS 2017) dla adalimumabu u pacjentów z nieinfekcyjnym ZBN, u których nie stwierdzono wystarczającej odpowiedzi na kortykosteroidy, u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów, lub u których stosowanie kortykosteroidów jest niewłaściwe. Lek jest refundowany w 7 lub 6 krajach UE i EFTA.

Stosowanie adalimumabu z BSC w porównaniu z BSC jest technologią skuteczniejszą ale droższą., nawet przy uwzględnieniu zaproponowanych narzędzi podziału ryzyka. Wartość ICUR znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wprowadzenie do refundacji wnioskowanej technologii będzie się wiązało się ze znacznymi dodatkowymi kosztami, dlatego zaproponowane narzędzia podziału ryzyka są niewystarczające.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy z 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.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr OT.4351.6.2017 „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)«”. Data ukończenia: 14 lipca 2017.