



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 24/2018 z dnia 19 marca 2018 roku
w sprawie oceny leków Humira (adalimumab), w ramach programu
lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów
i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu
agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 zestawy (1 fiolka 0,8 ml + 1 strzykawka + 1 igła + 1 nasadka na fiolkę + 2 gaziki), kod EAN: 5909990005031,*
- *Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,8 ml, 2 ampułkostrzykawki 0,8 ml + 2 gaziki, kod EAN: 5909990005055,*
- *Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 2 ampułkostrzykawki 0,4 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN: 8054083011905,*
- *Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg/0,4 ml, 2 wstrzykiwacze + 2 gaziki, kod EAN: 8054083011912,*

w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości uważa zaproponowany instrument dzielenia ryzyka, za niewystarczający i proponuje wprowadzenie dodatkowego mechanizmu.

Rada proponuje zmianę nazwy programu lekowego na „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów”.

Uzasadnienie

Problem kliniczny

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) to przewlekła, autoimmunologiczna choroba tkanki łącznej, z nawracającymi okresami zaostrzeń i poprawy.



Nielicznostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (nMIZS) to najczęstsza postać MIZS (50% przypadków). Wyróżnia się postać przetrwałą, gdy proces zapalny zajmuje <4 stawy lub rozszerzającą się, gdy obejmuje on ≥ 4 stawy po pierwszych 6 miesiącach choroby. Rozpoznaje się ją w wieku 1-3 lat, częściej u dziewczynek. Rokowanie jest dobre (wskaźnik remisji po 6-10 latach wynosi 23-47%). Istnieje duże ryzyko powikłań związanych z zapaleniem naczyńówki, które może prowadzić nawet do utraty wzroku.

ERA (zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgnistych, ang. enthesitis-related arthritis) stanowi 10-5% przypadków MIZS. Charakteryzuje się obecnością antygeny HLA-B27, ostrym zapaleniem naczyńówki, zajęciem najczęściej stawów kończyn dolnych, występowaniem u chłopców > 6 r.ż. Powikłaniem ERA może być zapalenie wsierdza, zapalenie aorty z rozwojem wady zastawki aortalnej i skrobiawica.

Obie postacie MIZS mogą przekształcić się w pełnoobjawowe zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, a nMIZS – w reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). U dzieci, które zachorowały we wczesnym dzieciństwie, często dochodzi do zaburzeń rozwojowych.

RZS to przewlekła, autoimmunologiczna choroba układowa tkanki łącznej. Charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem symetrycznym stawów, występowaniem zmian pozastawowych i powikłań układowych. W Polsce dotyka 0,9% osób, w tym częściej kobiet niż mężczyzn, w 4-5. dekadzie życia. Prowadzi do niepełnosprawności, inwalidztwa i przedwczesnej śmierci (7 lat krócej niż w populacji ogólnej, głównie z powodu chorób sercowo-naczyniowych). Choroba zwiększa ryzyko wystąpienia zakażeń, choroby limfoproliferacyjnej i depresji.

Dowody naukowe

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla MIZS włączono 2 RCT, w tym 1 dla nMIZS i 1 dla ERA. Natomiast w przeglądzie systematycznym dla RZS uwzględniono 3 RCT oraz 2 badania jednoramienne.

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Dla populacji ERA wykazano istotną statystycznie (IS) przewagę adalimumabu (ADA) nad placebo (PLC) pod względem występowania odpowiedzi zgodnej z kryteriami ACR Pedi 70 i 90 w 12 tyg. obserwacji (zaślepienia fazy badania). W trakcie zaślepionej fazy badania wykazano jeszcze IS przewagę ADA nad PLC dla parametru „liczba zaatakowanych czynną chorobą stawów”. W trakcie otwartej fazy badania (12-156 tyg.) zaobserwowano stopniowy wzrost częstości występowania odpowiedzi zgodnie z kryteriami ACR Pedi 30/50/70 między 12 i 24 tyg. badania, w 52 tyg. wynik się utrzymywał w populacji „ADA od początku”, natomiast w populacji „ADA od 12 tyg.” następował powolny spadek. Od 108 tyg., dla punktów końcowych: odpowiedź zgodna

z kryteriami ACR Pedi 30/50/70, dochodziło do powolnego spadku ilości wyników w całej populacji badania.

Wyniki dla większości punktów końcowych dla populacji nMIZS przedstawiono opisowo, bez przedstawienia wartości liczbowych. W związku z powyższym nie było możliwe przeprowadzenie analizy wiarygodności wyników tego badania. Dane numeryczne przedstawiono jedynie dla: częstości nasilania się objawów choroby oraz liczby chorych, u których konieczne było zastosowanie pulsów steroidowych. Dla tego pierwszego punktu końcowego wykazano IS przewagę na korzyść ADA w porównaniu do PLC. Wszystkie oceniane w trakcie fazy zaślepionej badania Burgos-Vargas 2015 punkty końcowe związane z bezpieczeństwem występowały częściej w grupie ADA, lecz różnice nie były IS. W otwartej fazie badania Burgos-Vargas 2015 ciężkie zdarzenia niepożądane o możliwym związku z leczeniem, po 204 tyg. obserwacji, wystąpiły u ~11% uczestników badania, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane ogólnie wystąpiły u ~22% uczestników badania.

W badaniu SYCAMORE 2017 wykazano IS różnice na niekorzyść grupy ADA + metotreksat (MTX) względem PLC + MTX dla następujących punktów końcowych dotyczących ciężkich zdarzeń niepożądanych wykazano dla: ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (22 vs 7%), oraz ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem (13 vs. 0%). Dla PK dotyczących zdarzeń niepożądanych wykazano IS różnice na niekorzyść grupy ADA + MTX względem PLC + MTX dla: kaszel (23 vs. 0%), zakażenia wirusowe (10 vs. 0%), bólu jamy ustnej i gardła (15 vs 3%), ból stawów (18 vs. 3%).

W badaniach dla ERA i nMIZS nie wystąpiły przypadki zgonów oraz nowotworów złośliwych.

Reumatoidalne zapalenie stawów

W badaniu ALTARA wykazano IS różnicę na korzyść ADA+csDMARDs (klasyczne systemowe leki modyfikujące przebieg choroby, ang. classic systemic disease-modifying antirheumatic drugs) względem PLC+csDMARDs pod względem wielkości zmiany i wartości wskaźnika DAS 28(4)-ESR. W badaniach ALTARA i STAR wykazano IS przewagę na korzyść ADA dla: ACR 20/50/70/90, zmiany liczby obrzękniętych i bolesnych stawów, zmiany stanu zdrowia, zmiany nasilenia bólu oraz wyników kwestionariuszy oceny jakości zdrowia/życia/objawów choroby.

W badaniu ReAct /ReAlise (wyniki dla populacji z umiarkowanym nasileniem RZS) zaobserwowano stopniowy wzrost w częstości występowania odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami ACR 20/50/70 między 3 i 24 mies. obserwacji. Następnie do 60 mies. liczba odpowiedzi utrzymywała się na zbliżonym poziomie (wzrost o ~5%). W badaniach ALTARA i STAR różnicę IS dla ocenianych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa uzyskano na niekorzyść grupy

ADA + csDMARDs względem PLC + csDMARDs jedynie dla: zdarzeń niepożądanych powstałych w ciągu 24 godzin od podania leku (32 vs. 14%, 12 tyg., badanie ALTARA). Dla większości pozostałych punktów końcowych występowała numeryczna różnica na niekorzyść grupy badanej, lecz różnice nie były IS.

W badaniu ReAct /ReAlise trakcie 60 mies. okresu obserwacji ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 22% pacjentów, natomiast zdarzenia niepożądane u 84% pacjentów. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym były zakażenia, które wystąpiły u 47% chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania udziału chorego w badaniu wystąpiły u 17% chorych.

W badaniu ALTARA nie odnotowano wystąpienia ani jednego zgonu, natomiast w badaniu STAR wystąpił 1 zgon w grupie badanej. W badaniu ReAct/ReAlise, w trakcie 60 miesięcznego okresu obserwacji, zgon z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpił u 17 (1,3%) chorych z umiarkowaną aktywnością RZS. W badaniu DE019 z powodu zgonu utracono 1 (0,5%) chorego z grupy ADA 40 mg.

Problem ekonomiczny

Młodzięńcze idiopatyczne zapalenie stawów

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazały, że wnioskowana technologia lekowa, w porównaniu do komparatorów, była opłacalna, z wyjątkiem tych dla populacji z ERA przy nieuwzględnieniu RSS. Oszacowany ICUR w podgrupie nMIZS wyniósł niecałe ██████████/QALY (97 tys. zł/QALY bez RSS), natomiast w podgrupie ERA (przy uwzględnieniu dawkowania ADA zgodnego z programem lekowym) wyniósł ponad ██████████/QALY (160 tys. zł/QALY bez RSS) z obu perspektyw.

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy miało skrócenie horyzontu czasowego oraz zastosowanie „wastage” (utrata części niewykorzystanego leku) dla ADA, które powodowały, że oceniana technologia przedstawiała być opłacalna.

Cena progowa ADA wyniosła: 5,5 tys. zł w podgrupie nMIZS i 3,4 tys. zł w podgrupie ERA.

Najważniejszymi ograniczeniami niniejszej analizy był brak danych specyficznych dla nMIZS oraz długoterminowych dla obu ocenianych podgrup pacjentów, powodowało to konieczność przyjmowania założeń i wpływało na niepewność przedstawionych wyników. Warto też zauważyć, że uwzględnienie w analizie założenia, że część pacjentów może przyjmować ADA w warunkach domowych, znacznie zwiększa koszty ADA z perspektywy NFZ. Oszacowania wnioskodawcy wskazały, że wprowadzenie do refundacji wnioskowanej technologii lekowej spowoduje wzrost wydatków płatnika

o [redacted] (10 mln zł bez RSS) i [redacted] (28 mln zł bez RSS) odpowiednio w I i II roku, przy dawkowaniu ADA zgodnym z programem lekowym.

Analiza niepewnych parametrów wykazała, że wydatki te mogą zawierać się między: [redacted] (6,5-14 mln zł bez RSS) i [redacted] (22-39 mln zł bez RSS) w dwóch kolejnych latach analizy.

Do najpoważniejszych ograniczeń analizy wnioskodawcy zalicza się niepewność oszacowanej liczby pacjentów w populacji docelowej oraz różnice w szacowaniu populacji przez wnioskodawcę oraz przez ekspertów ankietowanych przez Agencję.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazały, że wnioskowana technologia lekowa w porównaniu do komparatora była opłacalna przy uwzględnieniu RSS oraz nieopłacalna bez RSS. Oszacowany ICUR wyniósł ponad [redacted]/QALY (137 tys. zł/QALY bez RSS) z obu perspektyw.

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy miało skrócenie horyzontu czasowego oraz zastosowanie „wastage” dla ADA, które powodowały, że oceniana technologia przestawała być opłacalna.

Cena progowa ADA wyniosła niecałe [redacted] (3,8 tys. zł bez RSS) lub ponad [redacted] bez względu na RSS, w zależności od uwzględnienia RSS tylko dla ADA we wnioskowanej populacji z RZS, czy całej populacji z RZS (ocenianej i aktualnie refundowanej).

Najważniejszymi ograniczeniami niniejszej analizy były niepewne dane wejściowe do modelu dotyczące skuteczności (przyjęto dla szerszej populacji), czy użyteczności stanów zdrowia, a także brak danych długoterminowych, odzwierciedlających zapisy programu lekowego, co skutkowało przyjęciem pewnych założeń, a co za tym idzie wpływało na niepewność wyników.

Główne argumenty decyzji

Wykazano skuteczność kliniczną wnioskowanej technologii (przy poziomie dowodów naukowych uwzględniających rzadkie występowanie nMIZS). W związku z niemożliwością wiarygodnego oszacowania docelowej populacji pacjentów, Rada proponuje wprowadzenie RSS ograniczającego maksymalne wydatki płatnika (np. capping) oraz dodatkowo RSS związany z ryzykiem wzrostu wydatków spowodowanych zjawiskiem „wastage” (zużywaniem całych opakowań przez chorych stosujących lek w warunkach domowych). Cena leku stosowanego w programie powinna być wyznaczana z uwzględnieniem ceny dostępnych technologii generycznych. Proponowana zmiana nazwy programu związana jest z umiarkowanym przebiegiem choroby we wnioskowanej populacji. Uwzględniając doniesienia dotyczące ciężkich działań niepożądanych dotyczących innych preparatów o zbliżonym mechanizmie działania

(daclizumab) protokół programu należy zmodyfikować w sposób maksymalnie zwiększający nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
Prof. Piotr Szymański

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.4331.1.2018 „Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) w programie lekowym: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”. Data ukończenia: 09 marca 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem żółtym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Ltd).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Ltd o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Ltd