



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 102/2018 z dnia 7 maja 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Humira (adalimumab) we wskazaniu: ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych (ICD-10: L73.2)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Humira (adalimumab) roztwór do wstrzykiwań o 40 mg/0,8ml, we wskazaniu: ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych (ICD-10: L73.2).*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Hidradenitis suppurativa (HS, ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych, trądzik odwrócony) jest przewlekłą, zapalną, nawrotową, wyniszczającą dermatozą mieszków włosowych, która zwykle pojawia się po okresie dojrzewania płciowego i objawia się występowaniem bolesnych, głęboko umiejscowionych zmian zapalnych w okolicach ciała zawierających apokrynowe gruczoły potowe, najczęściej w obrębie pach, pachwin i okolicy anogenitalnej. Zgodnie z danymi Polskimi (NFZ) można zaobserwować od ok. 360 do ok 440 pacjentów rocznie.*

*Wystąpiono o opinię do 2 ekspertów klinicznych, do dnia sporządzenia raportu AOTMiT nie otrzymano odpowiedzi (30 kwietnia 2018 r.).*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Do analizy klinicznej włączono 5 badań:*

- *Ingram 2015 – przegląd systematyczny w którym raportowano wyniki z 12 badań dla łącznie 615 pacjentów. Odnaleziono 4 badania dotyczące inh. TNF- $\alpha$ , z czego 2 badania dotyczyły stosowania adalimumabu w leczeniu HS (Kimball 2012 i Miller 2011);*
  - *adalimumab co drugi tydzień vs placebo*

*Nie wykazano różnic istotnych statystycznie (IS) w ocenie jakości życia porównania adalimumabu vs placebo dla różnicy w jakości życia*



mierzonego za pomocą skali DLQI [MD= -1,61 (95%CI: -3,86; 0,64)]. Nie wykazano także IS różnicy dla II rzędowych punktów końcowych: bólu mierzonego w skali VAS, wyniku w skali Sartoriusa dla nasilenia choroby oraz ogólnej oceny choroby przez lekarza.

- *adalimumab co tydzień vs placebo*  
*Adalimumab 40 mg stosowany raz na tydzień poprawił wskaźnik jakości życia (wg skali DLQI) u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego HS o 4 punkty w stosunku do placebo i był to wynik IS [MD= -4,00 (95%CI: (-6,49; -1,51)]. Ponadto u pacjentów stosujących adalimumab EW wykazano IS lepsze wyniki dla wszystkich II rzędowych punktów końcowych: ból mierzony w skali VAS, wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa dla nasilenia choroby oraz ogólna ocena choroby dokonana przez lekarza.*
- *Ingram 2017 – aktualizacja przeglądu systematycznego Ingram 2015. Wyniki poszerzono m.in. o dwie publikacje PIONEER I i PIONEER II, w których porównywano adalimumab 40 mg stosowany co tydzień lub co dwa tygodnie do placebo;*
  - *wnioski autorów badania: istnieją wysokiej jakości dowody wskazujące na korzyść stosowania adalimumabu podawanego co tydzień, podczas gdy adalimumab podawany co 2 tygodnie był nieskuteczny.*
- *PIONEER I i PIONEER II – 2 RCT III fazy, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, oceniające efektywności adalimumabu w leczeniu HS;*
  - *pacjenci otrzymujący adalimumab uzyskali IS większą poprawę niż grupa placebo, wyrażoną pozostałymi punktami końcowymi (zmiana w liczbie całkowitych ropni i liczbie guzków zapalnych, redukcja bólu w stosunku do stanu wyjściowego, zmiana nasilenia choroby w skali Sartoriusa) w 12. tyg. – PIONEER II.*
- *Scheinfeld 2016 – analiza post hoc RCT II fazy, kontrolowanego placebo, podwójnie zaślepionego (okres I) lub otwartego (okres II) (NCT00918255, Kimball 2012), której celem jest ocena zależności pomiędzy bólem i objawami depresji u osób z HS leczonych adalimumabem;*
  - *w Wyjściowo całkowita (średnia ± SD) wartość bólu w skali VAS wynosiła 54,3 ± 26,5 mm, a u 41,8% pacjentów wynik PHQ-9 wynosił ≥10. Wyjściowo ocena bólu w skali VAS (średnia ± SD) była istotnie wyższe (p < 0,001) u pacjentów z wynikiem ≥10 w skali PHQ-9 (63,9 ± 23,3) vs. <10 pkt. w skali PHQ-9 (47,4 ± 26,7).*

- *Zouboulis 2017 – przedłużona faza badania PIONEER I i II, której celem jest określenie długoterminowego bezpieczeństwa i skuteczności adalimumabu (ADA) w umiarkowanej do ciężkiej postaci HS.*

#### Bezpieczeństwo stosowania

- *adalimumab EOW vs placebo*

*Metaanaliza częstości występowania poważnych działań niepożądanych nie wykazała różnic IS pomiędzy adalimumabem i placebo [RR= 1,47 (95%CI: 0,26; 8,44)]. Brak było różnic IS również w częstotliwości przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych [RR= 4,91 (95%CI: 0,24; 99,74)]. Podobnie metaanaliza dla liczby uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zakażeniami, wykazała brak różnic IS między porównywanymi grupami [RR= 1,60 (95%CI: 0,57; 4,53)].*

- *adalimumab EW vs placebo*

*Nie odnotowano IS różnic w częstości występowania poważnych działań niepożądanych między grupą pacjentów stosujących adalimumab i placebo [RR= 2,00 (95%CI: 0,38; 10,44)]. Nie było również różnic w częstości przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych pomiędzy grupami [RR= 5,00 (95%CI: 0,25; 101,63)]. Brak było różnic IS również w odsetku uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zakażeniami [RR= 0,94 (95%CI: 0,55; 1,62)].*

- PIONEER I i PIONEER II

*Poważne zdarzenia niepożądane w pierwszym okresie (12 tyg.) trwania badania (z wyłączeniem pogorszenia choroby podstawowej) wystąpiły u 1,3% pacjentów otrzymujących adalimumab i 1,3% otrzymujących placebo w badaniu PIONEER I oraz odpowiednio 1,8% i 3,7% pacjentów w badaniu PIONEER II.*

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

*Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji.*

*Lek zarejestrowano we wnioskowanym wskazaniu, co pozwala wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.*

#### Konkurencyjność cenowa

*Wartość 3 miesięcznego cyklu leczenia oszacowanego przez wnioskodawcę i AOTMiT wynosi (w cenach brutto) 30,6 tys. zł; roczna kuracja 117,8 tys. zł na pacjenta. Według oszacowań AOTMiT koszt adalimumabu w danym wskazaniu, dla ceny zbytu netto określonej w zleceniu Ministra Zdrowia, w ujęciu kwartalnym wyniesie ok. ██████████, natomiast w ujęciu rocznym wyniesie ok. ██████████.*

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W przypadku wybrania infliximabu do terapii koszty są niższe: 3 miesięczna terapia (w cenach brutto) kosztuje 21,6 tys. zł a roczna ok 57 6 tys. zł).

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wytyczne EADV 2015 wskazują, iż infliksymab może być stosowany, jako leczenie biologiczne obok adalimumabu u pacjentów z HS, lecz adalimumab jest lekiem o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa. Natomiast w pracy Gulliver 2016, w której dokonano oceny terapii stosowanych w HS zawartych w wytycznych EADV z 2015 r. wg zasad medycyny opartej na dowodach naukowych, wskazano, iż lekiem z wyboru po niepowodzeniu antybiotykoterapii jest adalimumab.

Wytyczne DDG 2018 nie różnicują między terapią adalimumabem oraz infliksymabem. Wytyczne RACGP 2017 wskazują, iż adalimumab jest lekiem stosowanym w II linii – po niepowodzeniu doustnej antybiotykoterapii lub w I linii u pacjentów z bardzo ciężką postacią HS w st. III wg Hurley, natomiast infliksymab – nie jest zarejestrowany w leczeniu HS i można rozważyć jego stosowanie po niepowodzeniu terapii adalimumabem.

Główne argumenty decyzji

Adalimumab jest jedynym w Polsce lekiem biologicznym zarejestrowanym w leczeniu pacjentów cierpiących na czynne ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Brak innej refundowanej technologii lekowej stosowanej po niepowodzeniu antybiotykoterapii ogólnoustrojowej w leczeniu HS. Dowody naukowe wskazują na dobry profil bezpieczeństwa tej terapii.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.14.2018, „Humira (adalimumab) we wskazaniu: Ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych (ICD-10: L73.2)”, data ukończenia: 30 kwietnia 2018 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Polska Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska Sp. z o.o. 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 2016, poz.1764 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 Polska Sp. z o.o.