



## Opinia nr 16/2018

z dnia 11 maja 2018 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Humira (adalimumab) we wskazaniu: ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych (ICD-10: L73.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych adalimumabu w leczeniu ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych.

Należy mieć na uwadze, że powyższa technologia lekowa, powinna być stosowana po wyczerpaniu innych finansowanych technologii stosowanych we wnioskowanym wskazaniu, które nie przyniosły wystarczających korzyści terapeutycznych, zatem będą to najprawdopodobniej pacjenci, u których zdiagnozowano chorobę w II lub III stadium nasilenia wg skali Hurley.

Do analizy klinicznej włączono między innymi przegląd systematyczny Ingram 2015 oraz jego aktualizację z 2017 roku, do których włączono badania będące dowodami wysokiej jakości. Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje, że zastosowanie adalimumabu w odstępach cotygodniowych, w ocenianym wskazaniu, wskazuje na możliwą poprawę jakości życia pacjentów, jak również zmniejszenie bólu, czy też wyższą odpowiedź kliniczną. Niemniej, należy mieć na uwadze, że badania te dotyczyły jedynie porównania z placebo.

Wytyczne kliniczne wskazują na adalimumab jako technologię lekową stosowaną we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo należy zwrócić uwagę na fakt, że wytyczne wskazują również na stosowanie infliksymabu jako leku, nie różnicowanego od adalimumabu lub stosowanego po niepowodzeniu terapii adalimumabem, jednak nie jest to lek



zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu a odnalezione badanie dotyczące jego zastosowania jest dowodem niższej jakości, niż te włączone do analizy klinicznej.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Humira (adalimumab) we wskazaniu: ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych (ICD-10: L73.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis suppurativa, HS – ICD-10: L73.2) 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. Z uwagi na dolegliwości bólowe choroba negatywnie wpływa na jakość życia pacjentów.

Najpowszechniej stosowaną metodą klasyfikacji choroby jest system oceny wg Hurley. Według tego podziału ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych klasyfikuje się na:

- Stadium I występujące u około 68% pacjentów – formowanie pojedynczych lub mnogich ropni, bez przetok i bliznowacenia;
- Stadium II występujące u około 28% pacjentów – nawracające ropnie z przetokami i bliznowaceniem, pojedyncze lub mnogie zmiany;
- Stadium III występujące u około 4% pacjentów – zmiany rozsiane lub w kilku lokalizacjach, z przetokami, bliznami mostkowanymi i ropniami.

Według danych pochodzących z Departamentu Świadczeń Opieki Zdrowotnej Narodowego Funduszu Zdrowia, w latach 2014–2016 odnotowano odpowiednio 367, 373 i 440 pacjentów z HS, co daje średnią częstość występowania na poziomie 0,001%. Wynik wydaje się zaniżony w stosunku do prezentowanych danych pochodzących z największych baz medycznych w USA i Europie, chociaż mieści się w podanym na wstępie przedziale, tj. od 0,00033% do 4,1%.

Kliniki w Polsce przyjmują rocznie około 75 osób ze zdiagnozowanym HS z nasileniem choroby w stadiach II i III wg Hurley, u których dotychczasowe leczenie zachowawcze (głównie antybiotykoterapia lub retinoidy podawane ogólnie) nie przyniosło istotnej klinicznie poprawy i którzy wymagali leczenia biologicznego lub interwencji chirurgicznej (najczęściej).

### **Alternatywne technologie medyczne**

Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania infliksymabu jako leku alternatywnego dla adalimumabu, jednak należy mieć na uwadze, że lek ten nie jest zarejestrowany w leczeniu HS i nie wszystkie wytyczne stawiają go na równi z adalimumabem. Jedynie niemieckie wytyczne nie różnicują adalimumabu i infliksymabu, wskazując oba te leki jako leki biologiczne, możliwe do zastosowania w terapii HS. Europejskie wytyczne wskazują na korzystniejszy profil bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, natomiast australiskie, dopuszczają możliwość zastosowania infliksymabu po niepowodzeniu terapii adalimumabem.

We wszystkich rekomendacjach refundacyjnych wskazano, iż odpowiednim komparatorem dla adalimumabu w leczeniu HS jest standardowa opieka. W rekomendacji refundacyjnej NICE 2016

nie uznano infliksymabu jako komparatora dla adalimumabu, ze względu na fakt, że lek ten nie został zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu oraz ograniczone dowody naukowe.

Wobec wątpliwości co do uznania infliksymabu jako komparatora, w niniejszej opinii przedstawiono jedynie najważniejsze informacje dotyczące tego produktu leczniczego.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Adalimumab zaliczany jest do leków immunosupresyjnych. Wiąże się swoiście z TNF (ang. tumor necrosis factor, czynnik martwicy nowotworu) i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).

Wnioskowane wskazanie stanowi jedno ze wskazań rejestracyjnych wnioskowanej technologii lekowej – w Charakterystyce Produktu Leczniczego Humira zawarto informację, że lek jest wskazany w ropnym zapaleniu apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS) u młodzieży, a dokładnie w leczeniu czynnego ropnego zapalenia gruczołów potowych (trądzik odwrócony, acne inversa) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS.

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Do analizy klinicznej adalimumabu włączono:

- 2 przeglądy systematyczne:
  - Ingram 2015 – przegląd systematyczny, którego celem było ocena skuteczności i bezpieczeństwa interwencji stosowanych w leczeniu HS; łącznie do przeglądu włączono 12 badań z czego 2 dotyczyły stosowania adalimumabu w leczeniu HS:
    - Kimball 2012 – liczba pacjentów: 52 stosujących adalimumab co 2 tydzień (EOW, ang. every other week), 51 stosujących adalimumab co tydzień (EW, ang. every week) oraz 51 stosujących PLC;
    - Miller 2011 – liczba pacjentów: 15 w grupie stosującej adalimumab oraz 6 w grupie stosującej PLC;
  - Ingram 2017 – przegląd systematyczny będący aktualizacją przeglądu Ingram 2015;
    - PIONEER I i PIONEER II (Kimball 2016) – RCT (randomised controlled trial), badania kliniczne III fazy, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe (101 ośrodków w 14 krajach); celem badań była ocena efektywności adalimumabu w leczeniu HS; badania zostały podzielone na dwa okresy: I 12 tygodni (pacjenci losowo przydzieleni do otrzymywania adalimumabu (40mg/tyg.) lub PLC) oraz II – 24 tygodni (pacjenci otrzymujący adalimumab w I okresie zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących adalimumab (co tydzień lub co dwa tygodnie) oraz do grupy otrzymującej PLC); liczba pacjentów: PIONEER I – 154 otrzymywało PLC oraz 153 adalimumab); PIONEER II – 163 otrzymywało PLC oraz 163 adalimumab); w badaniu PIONEER I pacjenci przerywali stosowanie antybiotyków;
- Badanie Scheinfeld 2016 stanowiące analizę post hoc RCT II fazy; celem badania było ocena zależności pomiędzy bólem i objawami depresji u osób z HS leczonych adalimumabem; badanie zostało podzielone na 2 okresy: I – podwójnie zaślepiony, II – otwarty; liczba

pacjentów: 154 w tym 51 stosujących adalimumab co tydzień, 52 stosujących co drugi tydzień oraz 51 stosujących PLC;

- Badanie Zouboulis 2017 (PIONEER OLE (open-label extension study)) – przedłużona faza badań PIONEER do 108 tygodni; liczba pacjentów: 88; pacjenci otrzymywali adalimumab raz w tygodniu; Uwzględnione jedynie w analizie bezpieczeństwa.

Do oceny klinicznej infliksymabu włączono badanie Grant 2010 (badanie kliniczne II fazy, jednośrodkowe). Badanie zostało podzielone na 3 fazy: I faza – podwójnie zaślepiona przez 8 tygodni, pacjenci otrzymywali infliksymab lub placebo; II faza – pacjenci którzy otrzymywali infliksymab mieli możliwość kontynuowania terapii, pacjenci którzy otrzymywali placebo, mieli możliwość otrzymania infliksymabu; III faza – obserwacyjna bez aktywnego leczenia, trwająca do 52 tygodnia; liczba pacjentów: 38 (15 pacjentów stosowało infliksymab oraz 23 placebo).

Włączone do przeglądów systematycznych badania zostały ocenione wg skali Cochrane w zakresie ryzyka popełnienia błędu systematycznego. W większości badania charakteryzowały się niskim ryzykiem popełnienia błędu.

W badaniu Miller 2011 określono wysokie ryzyko popełnienia innych błędów systematycznych oraz niejednoznaczne ryzyko popełnienia błędu ukrycia kodu randomizacji oraz selektywnego raportowania.

W badaniach PIONEER I i II w okresie I określono umiarkowane ryzyko popełnienia błędu w ramach selektywnego raportowania oraz popełnienia innego błędu systematycznego, Na umiarkowane lub niskie ryzyko popełnienia błędu określono w ramach niekompletnych danych zaadresowanych.

W badaniach PIONEER I i II w okresie II określono umiarkowane ryzyko popełnienia błędu w ramach randomizacji, niekompletnych danych zaadresowanych, selektywnego raportowania oraz popełnienia innego błędu systematycznego. Na umiarkowane lub niskie ryzyko popełnienia błędu określono w ramach zaślepienia badaczy i pacjentów.

Do oceny poszczególnych punktów końcowych w analizie zastosowano skale:

Skala DLQI (wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia ang. Dermatology Life Quality Index) – kwestionariusz będący narzędziem do oceny jakości życia chorych z dolegliwościami dermatologicznymi. W kwestionariuszu pacjent może uzyskać od 0 do 30 punktów, gdzie 0 świadczy o normalnej jakości życia a 30 o bardzo mocno obniżonej jakości życia. Wyższy wynik w skali DLQI świadczy o większym negatywnym wpływie choroby na jakość życia pacjenta.

Skala wzrokowo-analogowa (VAS, ang. Visual Analogue Scale) – narzędzie do oceny bólu w postaci 10 cm linijki gdzie 0 świadczy o braku bólu a 10 o najsilniejszym wyobraźnym bólu.

Skali Sartoriusa - głównym parametrem w skali jest liczba indywidualnych ropni i przetok. Wyniki umożliwiają ocenę nasilania się objawów. Użyteczność tej skali jest jednak ograniczona w przypadku zlewających się zmian skórnych.

Test PHQ-9 - test 9 pytań wykorzystywany do samodzielnej samooceny i analizy obecności symptomów depresji. Wyższa liczba punktów otrzymanych w wyniku testu, świadczy o wyższym ryzyku wystąpienia depresji.

### *Skuteczność kliniczna*

#### Ingram 2015 (badania Kimball 2012 i Miller 2011)

W badaniu Kimball 2012 odnotowano istotną statystycznie różnicę w ramach porównania adalimumabu stosowanego EW z PLC dla punktów końcowych:

- Poprawa o 4 punkty na korzyść interwencji w skali DLQI - MD= -4,00 [95%CI: (-6,49; - 1,51)]
- Ból mierzony w skali VAS;

- Wynik w zmodyfikowanej skali Sartoriusa dla nasilenia choroby;
- Ogólna ocena choroby dokonana przez lekarza;

W metaanalizie uwzględniającej wyniki badań Kimball 2012 (dla ramienia przyjmującego adalimumab EOW oraz PLC) oraz Miller 2011, otrzymano wyniki dla porównania adalimumabu stosowanego EOW z placebo, w których nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla następujących punktów końcowych:

- Jakości życia mierzonej za pomocą skali DLQI;
- Bólu mierzonego w skali VAS;
- Wyniku w skali Santoriusa dla nasilenia choroby;
- Ogólnej oceny choroby przez lekarza.

#### Ingram 2017: PIONEER I i PIONEER II, Kimball 2012

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy, w której uwzględniono badania Kimball 2012, PIONEER I oraz PIONEER II, otrzymano wynik istotnie statystycznie niższy w ramach oceny jakości życia w skali DLQI dla porównania adalimumabu stosowanego EW z PLC, na korzyść interwencji – MD=-2,81 (95%CI: -3,67; -1,95).

Ponadto w badaniach PIONEER I i PIONEER II odnotowano istotną statystycznie:

- Wyższą odpowiedź kliniczną, (uznaną za 50% redukcję wyjściowej liczby ropni i guzków zapalnych, bez wzrostu liczby ropni) w tygodniu 12 terapii w grupie otrzymującej adalimumab EW niż w grupie otrzymującej PLC:
  - 41,8% vs 26% pacjentów z odpowiedzią w badaniu PIONEER I;
  - 58,9% vs 27,6% pacjentów z odpowiedzią w badaniu PIONEER II;
- Wyższy odsetek pacjentów osiągających dany punkt końcowy w grupie otrzymującej adalimumab EW niż w grupie otrzymującej PLC w ramach punktów końcowych:
  - Całkowita liczba ropni i liczba guzków zapalnych była mniejsza o 19,5% w grupie stosującej interwencję – Różnica=19,5 (95%CI: 4,7;34,2);
  - $\geq 30\%$  redukcja i  $\geq 1$ -jednostkowa redukcja oceny bólu była większa o 25,1 % w grupie stosującej interwencję – różnica=25,1 (95%CI: 12,7;37,6);
  - Zmiana średniej oceny w stosunku do stanu wyjściowego w zmodyfikowanej skali Sartoriusa na korzyść interwencji o 19,4 punkta – różnica=-19,4 (95%CI: -28,6; -10,1);

#### Scheinfeld 2016

W 16 tygodniu zaobserwowano istotne kliniczne zmniejszenie bólu u pacjentów leczonych adalimumabem 40 mg raz na tydzień, u których wyjściowy wynik w skali PHQ-9 wynosił  $\geq 10$  pkt. (adalimumab 40 mg raz na tydzień: 45,8%, adalimumab 40 mg co drugi tydzień: 29,4%, placebo: 23,8%) i istotne kliniczne zmniejszenie objawów depresji wyrażonej  $< 10$  pkt. w skali PHQ-9 (adalimumab 40 mg raz na tydzień: 50,0%, adalimumab 40 mg co drugi tydzień: 37,9%, placebo: 29,6%), ale nie osiągnęło istotności statystycznej.

W przypadku pacjentów z wysokim wyjściowym bólem ( $\geq$  symetryczny wynik w skali VAS), adalimumab 40 mg podawany raz na tydzień znacznie zmniejszył objawy depresyjne w porównaniu z placebo (wyniki w skali PHQ-9: 34,03% vs. + 2,26%,  $p < 0,01$ ).

Według autorów badania, pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego HS na początku badania charakteryzowali się wysokim poziomem odczuwanego bólu i cierpieli na objawy depresji. Leczenie

adalimumabem wiązało się ze zmniejszeniem odczuwanego bólu i zmniejszeniem objawów depresji w porównaniu do wartości wyjściowej.

### *Bezpieczeństwo*

#### Ingram 2015

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla porównania przeprowadzonego w ramach metaanalizy adalimumab EOW vs PLC:

- Występowania poważnych działań niepożądanych;
- Częstotliwości przewalania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych;
- Liczba pacjentów u których wystąpiły działania niepożądane związane z zakażeniami.

Dla porównania adalimumabu EW vs PLC, również nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ramach powyższych punktów końcowych.

#### 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.

W drugim okresie (24 tyg.) trwania badania odsetek poważnych zdarzeń niepożądanych wyniósł 4,6% lub mniej we wszystkich grupach w obu badaniach, bez różnic IS między grupami.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Zgonie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Humira bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujące działania niepożądane to: zakażenia dróg oddechowych (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), leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość, zwiększenie stężenia lipidów, bóle głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypka, (w tym złuszczająca się wysypka), bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia).

#### Badanie Zouboulis 2017

Zdarzenia niepożądane obserwowano u 86,4% (76/88) pacjentów, poważne zdarzenia niepożądane u 13,6% (12/88); poważne infekcje u 3,4% (3/88), w tym: zapalenie płuc (n=2) i zapalenie tkanki łącznej w prawej nodze (n=1).

Według autorów publikacji profil bezpieczeństwa długotrwałej terapii ADA w tym badaniu był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa dla adalimumabu. Nie zidentyfikowano żadnych nowych zdarzeń niepożądanych.

W dokumencie FPI 2017 (Full Prescribing Information, FPI FDA – odpowiednik ChPL EMA) wskazano na ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń prowadzących do hospitalizacji lub zgonu, w tym gruźlicy, posocznicy bakteryjnej, inwazyjnego zakażenia grzybiczego (np. histoplazmozy) lub innego zakażenia oportunistycznego. Leczenie adalimumabem należy przerwać, jeśli u chorego wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania w kierunku utajonej gruźlicy. W przypadku dodatniego wyniku, przed zastosowaniem leczenia adalimumabem, należy rozpocząć terapię gruźlicy. Chorych należy także monitorować w czasie leczenia produktem leczniczym Humira pod kątem wystąpienia gruźlicy, nawet gdy w teście uzyskano wynik negatywny. Zgłaszano przypadki chłoniaków i innych nowotworów złośliwych (w tym zakończonych zgonem) u dzieci i młodzieży poddawanych leczeniu lekami anty-TNF. W badaniach postmarketingowych obserwowano także przypadki wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego u młodzieży i młodych

dorosłych z chorobami zapalnymi jelit. Przedstawione powyżej informacje są zgodne z ChPL Humira (EMA).

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

##### Grant 2010

Pod koniec pierwszej fazy badania (8 tydzień), więcej pacjentów z grupy infliksymabu niż z grupy placebo wykazała 50% lub większy spadek ciężkości choroby względem wyniku wyjściowego wg skali HSSI.

W analizie post hoc dla oceny ciężkości choroby wg HSSI odnotowano istotną statystycznie różnicę między dwiema porównywanymi grupami: 60% pacjentów leczonych infliksymabem w porównaniu z grupą placebo (5,6%), odpowiedziało na leczenie definiowane jako zmniejszenie ciężkości choroby o 25%-<50% w skali HSSI.

Ponadto w 8 tyg. badania w grupie przyjmującej infliksymab odnotowano istotną statystycznie i klinicznie wyższą poprawę jakości życia mierzoną w skali DLQI, VAS oraz zmniejszenie stanu zapalnego mierzonego pomiarem liczby erytrocytów i stężeniem białka C-reaktywnego w porównaniu z placebo.

Podczas badania nie zgłoszono nieoczekiwanych działań niepożądanych (DN). Większość DN związanych z podawaniem infliksymabu w pierwszej fazie (n = 15) miały charakter łagodny. Były to objawy grypopodobne, bóle mięśni, zawroty głowy i ból głowy. W grupie placebo odnotowano: nudności, objawy grypopodobne, gorączkę, zapalenie nosogardzieli i zawroty głowy.

W drugiej fazie badania reakcje na wlew wystąpiły u 22% (n = 4) pacjentów leczonych infliksymabem. Spowodowały one wycofanie 3 pacjentów z badania między 8 a 16 tyg. Jednym z poważnych DN związanych ze stosowaniem infliksymabu było wystąpienie nadciśnienia tętniczego (I faza) oraz reakcji na wlew (II faza). Oba DN spowodowały hospitalizację i wycofanie się z badania pacjentów. Nie zgłoszono żadnych zdarzeń związanych z gruźlicą, podwyższonym wynikiem testu czynności wątroby lub infekcjami oportunistycznymi.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

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

Produkt leczniczy Humira zarejestrowano m.in. w leczeniu pacjentów z ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży.

W związku z faktem, że lek zarejestrowano we wnioskowanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest pozytywna.

#### *Ograniczenia analizy*

Ograniczenia analizy stanowią:

- Brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących adalimumab w dawce 40 mg ze schematem leczenia aktywnego;
- Badanie Scheinfeld 2016 włączone do przeglądu jest analizą post hoc badania randomizowanego II fazy, kontrolowanego placebo, podwójnie zaślepionego (NCT00918255, Kimball 2012). Ponadto, publikacja jest skróconym raportem badania;
- Mała liczba pacjentów włączonych do poszczególnych badań co ogranicza możliwość odniesienia wyników do rzeczywistej populacji docelowej dla ocenianego leku.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Na stronie EMA (European Medicines Agency) odnaleziono informację, że w leczeniu HS zarejestrowane są 4 preparaty oprócz produktu leczniczego Humira, zawierające adalimumab, natomiast nie odnaleziono informacji na temat ceny pozostałych leków.

Cena zbytu netto dawki 40 mg produktu leczniczego Humira wynosi [REDACTED]. Koszt 3-miesięcznej terapii (14 dawek) wnioskowanym lekiem, przy uwzględnieniu ceny zbytu netto, wyniesie [REDACTED], natomiast roczny koszt wynosi [REDACTED]. Uwzględniając hurtową cenę brutto, koszt 3 miesięcznej terapii wyniesie [REDACTED], natomiast rocznej [REDACTED].

W przypadku infliksymabu koszt pojedynczej dawki wynosi 7 201,60 zł, natomiast koszt 3 miesięcznej terapii – 21 604,79 zł, a rocznej – 57 612,77 zł.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Liczebność populacji docelowej oszacowana została (tj. liczby pacjentów z ocenianym wskazaniem, która przyjmowałaby adalimumab przy uwzględnieniu, że jest to sytuacja, w której wyczerpano u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych) na podstawie badania Matusiak 2017 na 126 osób. Obliczenia sporządzono na podstawie danych pochodzących z Departamentu Świadczeń Opieki Zdrowotnej Narodowego Funduszu Zdrowia i uwzględniono w nich sumę liczby pacjentów w stadium II i III nasilenia choroby wg Hurley, w których to pacjenci mogą kwalifikować się do leczenia adalimumabem.

Przyjmując założenie, że z terapii skorzystałoby 126 pacjentów, koszt netto jaki płatnik publiczny musiałby ponieść w celu sfinansowania terapii dla tej grupy chorych wynosiłby: dla 3 cykli terapii – [REDACTED], a za rok terapii – [REDACTED]. Koszt uwzględniający cenę hurtową brutto wynosiłby odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED].

#### *Ograniczenia analizy*

Ograniczeniem analizy jest brak możliwości pewnego określenia rzeczywistej liczebności populacji w której lek może być stosowany, tym samym przedstawione wyliczenia mają wyłącznie charakter poglądowy.

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

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów ze zdiagnozowanym ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych:

- European Academy of Dermatology and Venerology (EADV) 2015 – wytyczne europejskie;
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) 2018 – wytyczne niemieckie;
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) 2017 – wytyczne australijskie;

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie adalimumabu, jako terapię stosowaną w HS. Wytyczne EADV wskazują, że adalimumab oraz infliksymab są skuteczne w terapii umiarkowanej i ciężkiej HS, natomiast adalimumab jest lekiem o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa. W wytycznych DDG wskazano na możliwość stosowania w HS o stopniu II wg Hurley między innymi adalimumabu oraz infliksymabu. Wytyczne RACGP wskazują na możliwość zastosowania adalimumabu w II linii leczenia HS oraz ewentualnie infliksymabu po niepowodzeniu terapii adalimumabem.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2017, Scottish Medicines Consortium (SMC) 2017 i 2016, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2016, National Institute for Health and Care Excellence (NICE)



2016)), 1 rekomendację negatywną (Haute Autorité de santé (HAS)), 1 odroczenie wydania rekomendacji (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2016c)) oraz dokument AWMSG 2015, w którym stwierdzono, iż adalimumab nie zostanie poddany ocenie ze względu na proces tworzenia rekomendacji przez NICE.

Rekomendacja SMC 2017 oraz AWMSG 2017 dotyczą leczenia HS u osób w wieku od 12 r.ż. Pozostałe rekomendacje dotyczą leczenia dorosłych pacjentów z HS.

W rekomendacjach negatywnych głównymi argumentami były:

- niewystarczająca rzeczywista korzyść ze stosowania preparatu Humira;
- nieznaną współczynnik kosztów-użyteczności przewlekłej terapii adalimumabem;
- wysoki i niepewny współczynnik kosztów-użyteczności.

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.04.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1840.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań a 40 mg/0,8 ml we wskazaniu: ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych (ICD-10: L73.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie 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). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.