

## Opinia nr 9/2019

z dnia 22 lutego 2019 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Humira (adalimumab) we wskazaniu: łupież czerwony mieszkowy (ICD-10: L44.0) 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 leku Humira (adalimumab) we wskazaniu: łupież czerwony mieszkowy (ICD-10: L44.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych adalimumabu we wskazaniu: łupież czerwony mieszkowy (ICD-10: L44.0).

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 1 przegląd systematyczny oceniający terapie biologiczne w leczeniu pacjentów z łupieżem czerwonym mieszkowym (PRP) - Napolitano 2018. Badania włączone do przeglądu obejmowały 20 pacjentów z PRP opornych na leczenie, którzy otrzymali adalimumab. Zgodnie z jego wynikami, odpowiedź wyraźną/całkowitą uzyskano u 10 (50%) pacjentów, a częściową u 5 (25%).

W przeglądzie Napolitano 2018 zdarzenia niepożądane wystąpiły u trzech pacjentów i były to: działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, gruźlica, chłoniak nieziarniczy (NH) i zespół wstrząsu toksycznego.

Należy mieć jednak na uwadze, że analiza kliniczna podlega ograniczeniom, wśród których można wymienić: brak badań dotyczących pacjentów pediatrycznych z łupieżem czerwonym mieszkowym, badania włączone do przeglądu dotyczyły głównie opisów przypadków, które są nisko klasyfikowane w hierarchii dowodów naukowych.

Ocena wpływu na budżet płatnika, przy założeniu zastosowania terapii adalimumabem u 10-20 pacjentów oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnych z wnioskiem, wykazała, że wydatki płatnika publicznego mogą wynosić od [redacted] netto do [redacted] netto.

## Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Humira (adalimumab) we wskazaniu: łupież czerwony mieszkowy (ICD-10: L44.0), 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 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

## Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Łupież czerwony mieszkowy (łac. *pityriasis rubra pilaris* – PRP) jest rzadką, niejednorodną grupą dermatoz o nieznannej etiologii. Ich wspólną cechą są ogniska przymieszkowych grudek, rumieni barwy pomarańczowoczerwonej i łupieżowate złuszczenie. PRP jest chorobą nabytą, opisywano pojedyncze przypadki rodzinne. Zmiany złuszcząco-rumieniowe początkowo dotyczą twarzy i owłosionej skóry głowy oraz rąk (rogowacenie w obrębie dłoni oraz hiperkeratoza mieszkowa na grzbietach palców), następnie szerzą się, zajmując całą skórę z pozostawieniem „rezerw”. Świąd jest stosunkowo niewielki. Przebieg jest przewlekły, wielomiesięczny lub wieloletni, u dzieci na ogół krótszy.

Występują trzy szczyty zachorowań: w wieku 0–10, 11–19 i 40–60 lat. Powyższe znajduje odzwierciedlenie w klasyfikacji tej grupy chorych. Łupież czerwony mieszkowy klasyfikuje się na:

- występujący u dorosłych:
  - typ I klasyczny – charakteryzuje się nagłym początkiem, występowaniem przymieszkowych grudek, zajęciem dłoni i podeszw oraz występowaniem przynajmniej kilku wysepek zdrowej skóry, trwa od 2 do 5 lat;
  - typ II atypowy – charakteryzuje się powolnym początkiem, występowaniem ognisk ograniczonych, łysieniem plackowatym, a także przewlekłym przebiegiem;
- występujący u dzieci:
  - typ III klasyczny – charakteryzuje się zmianami takimi jak u dorosłych, jednak ustępuje w okresie od roku do 2 lat;
  - typ IV ograniczony – cechuje się występowaniem zmian ograniczonych do lokalizacji nad stawami oraz przewlekłym przebiegiem;
  - typ V atypowy - cechuje się występowaniem zmian w obrębie dłoni i podeszw.

Ponadto rozpoznaje się typ VI, związany z zakażeniem HIV.

Odmiana klasyczna łupieżu czerwonego mieszkowego u dorosłych stanowi 55% wszystkich przypadków choroby, natomiast w postaci atypowej 5%. U dzieci typ III klasyczny stanowi 10% wszystkich przypadków, typ IV ograniczony 25 %, zaś typ V atypowy 5% przypadków.

Przewlekłe choroby dermatologiczne wpływają niekorzystnie na jakość życia pacjentów. Chorzy bardzo często odczuwają stres i poczucie stygmatyzacji oraz częściej niż populacja ogólna cierpią na różne zaburzenia Obecność choroby ma negatywny wpływ nie tylko na życie rodzinne, ale również zawodowe.

## Alternatywne technologie medyczne

W odnalezionych publikacjach Wang 2018 oraz Roenneberg 2018 wskazano, iż stosowanie infliksymabu lub etanerceptu, obok adalimumabu są opcjami terapeutycznymi w leczeniu PRP w przypadku niepowodzenia wcześniejszymi terapiami. Wskazane technologie nie są objęte refundacją w omawianym wskazaniu.

## 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).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Humira jest wskazana w leczeniu:

- reumatoidalne zapalenie stawów u dorosłych (RZS);
- wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów w wieku od 2 lat;
- zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych;
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) u dorosłych;
- osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK u dorosłych;
- łuszczykowe zapalenie stawów u dorosłych;
- łuszczyca u dorosłych;
- łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży;
- ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych u dorosłych i młodzieży;
- choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży oraz dorosłych;
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych;
- zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży oraz dorosłych.

Wnioskowane wskazanie nie znajduje odzwierciedlenia we wskazaniach zarejestrowanych dla ocenianego leku, tym samym jego zastosowanie będzie odbywać się poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label).

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

Nie odnaleziono randomizowanych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Humira w leczeniu łupieżu czerwonego mieszkowego.

Do analizy włączono 1 przegląd systematyczny Napolitano 2018 oceniający terapie biologiczne w leczeniu pacjentów z PRP. Badania włączone do przeglądu obejmowały 20 pacjentów, w tym 9 pacjentów z typem I, 2 z typem II, 1 z typem IV oraz 8 z nieokreślonym typem PRP, opornych na uprzednio stosowane leczenie. Wszystkim pacjentom podawano adalimumab podskórnym, w większości przypadków w dawce 80 mg w pierwszym tygodniu, a następnie 40 mg dwa razy w miesiącu przez kilka tygodni do kilku miesięcy. Siedmiu pacjentom podawano adalimumab w skojarzeniu z innymi terapiami, głównie z acetretyną lub metotreksatem (MTX). Średni wiek pacjentów wynosił 52 lata (jeden pacjent poniżej 18 r.ż.).

W ramach wymienionego przeglądu oceniano następujące punkty końcowe:

- MR/CR – (ang. *marked response / complete remission*) wyraźna/całkowita remisja;
- PR – ang. *partial response*, częściowa odpowiedź na leczenie.

### Skuteczność

Zgodnie z wynikami przeglądu Napolitano 2018, w ciągu kilku tygodni od rozpoczęcia leczenia adalimumabem stwierdzono:

- u 10 (50%) pacjentów wyraźną/całkowitą remisję (MR/CR);

- u 5 (25%) pacjentów częściową odpowiedź (PR);
- u 5 (25%) pacjentów brak lub słabą odpowiedź.

U 3 (15%) pacjentów stwierdzono nawrót choroby:

- u pierwszego pacjenta po 2 miesiącach od uzyskania PR;
- u drugiego pacjenta 3 miesiące po odstawieniu adalimumabu, jednakże po ponownym wprowadzeniu leku pacjent uzyskał PR;
- u trzeciego pacjenta, który uzyskał CR w 14 tygodniu nastąpił nawrót i był on poprzedzony przerwaniem fototerapii i odstawieniem steroidów.

### *Bezpieczeństwo*

Zgodnie z wynikami przeglądu Napolitano 2018 zdarzenia niepożądane lub nowo zdiagnozowane choroby wystąpiły u trzech pacjentów i były to działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, grudkowy chłoniak nieziarniczy (NH) i zespół wstrząsu toksycznego.

Zgodnie z ChPL Humira do bardzo często występujących działań niepożądanych należy: 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 złuszcząca się wysypka), bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia).

Na stronie Agencji ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration – FDA*) odnaleziono dokument FPI 2017 (ang. *Full Prescribing Information – FPI*) dotyczący bezpieczeństwa stosowania ocenianego leku. Odnaleziony dokument FPI 2017 wskazuje na ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń prowadzących do hospitalizacji lub zgonu, w tym gruźlicy, posocznicy bakteryjnej, inwazyjnego zakażenia grzybiczego (np. histoplazmozy) lub innego zakażenia oportunistycznego. Zgłaszano przypadki chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, a w badaniach postmarketingowych obserwowano przypadki wątrobowo-śledzionowego chłoniaka T-komórkowego u młodzieży i młodych dorosłych z chorobami zapalnymi jelit.

### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Humira. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka i pozostaje ona nieznaną.

### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- nie odnaleziono badań dotyczących pacjentów pediatrycznych z łupieżem czerwonym mieszkowym. W odnalezionym przeglądzie włączono jeden opis przypadku pacjenta w wieku 17 lat, pozostałe włączone prace dotyczyły pacjentów powyżej 18 r.ż.;
- badania włączone do przeglądu dotyczyły głównie opisów przypadków, które są nisko klasyfikowane w hierarchii dowodów naukowych;
- w badaniach włączonych do przeglądu pacjenci stosowali różne dawki adalimumabu, a także stosowali różne terapie przed zastosowaniem adalimumabu. Ponadto okres trwania choroby, okres obserwacji, szczegółowy schemat terapeutyczny leczenia były różne dla różnych badań/opisów przypadków, co ogranicza możliwość wnioskowania na tej podstawie.

### *Efektywność technologii alternatywnych*

Efektywność komparatorów (infliksymbab oraz etanercept) przedstawiono na podstawie odnalezionych publikacji Wang 2018 oraz Roenneberg 2018.

#### Wang 2018

Zgodnie z publikacją Wang 2018 infliksymbab jest najczęściej raportowaną substancją stosowaną w leczeniu PRP. Przegląd literatury wykazał, że wśród 39 pacjentów leczonych infliksymbabem (31 z typem I, 1 pacjent z typem II, 2 z typem III oraz 5 z niesprecyzowanym typem PRP) tylko jeden pacjent nie uzyskał odpowiedzi na leczenie. Większość przypadków wskazuje na uzyskiwanie odpowiedzi klinicznej w ciągu 1-6 tygodni. Dwie odrębne serie przypadków obejmujące siedmiu pacjentów nie wykazały występowania nawrotów choroby po zaprzestaniu leczenia. Dwóch pacjentów zostało przeniesionych na terapię etanerceptem lub adalimumabem, z utrzymaniem odpowiedzi klinicznej.

Ponadto w publikacji opisano przypadki 15 pacjentów z PRP stosujących etanercept (10 z typem I, 2 z typem II, 1 z typem III, 1 z typem V oraz 1 z niesprecyzowanym typem PRP), w tym dwa przypadki oporności na leczenie. U większości pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź kliniczna, wystąpiła ona w ciągu 6-8 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Wystąpiły trzy udokumentowane przypadki nawrotu - od 1 do 6 miesięcy po zaprzestaniu leczenia.

#### Roenneberg 2018

Przegląd literatury przedstawiony w publikacji Roenneberg 2018 wykazał, że przy pierwszym udokumentowanym zastosowaniu infliksymbabu, jako leczenia PRP, przez Drosou et al. w 2003 r. uzyskano odpowiedź kliniczną poniżej 75% w ciągu 3 dni do 2 tygodni po pierwszej infuzji infliksymbabu, stosując dawkę 5 mg / kg m.c. Na podstawie kilku opisów przypadków, małych serii przypadków i przeglądów piśmiennictwa, szczególnie w ciężkich przypadkach PRP lub gdy inne opcje terapeutyczne już nie przyniosły żadnych korzyści, raportowano, iż infliksymbab jest skutecznym leczeniem alternatywnym. Ponadto połączenie infliksymbabu z metotreksatem lub acytretyną zostało opisane jako dodatkowa opcja terapeutyczna. Zgodnie z systematycznym przeglądem piśmiennictwa Petrof i wsp., najlepsze dowody spośród wszystkich inhibitorów TNF- $\alpha$  w PRP istnieją dla infliksymbabu w połączeniu z acytretyną, z połową pacjentów, którzy otrzymali infliksymbab wykazujących całkowitą odpowiedź na leczenie.

Analiza 16 przypadków pacjentów z PRP leczonych etanerceptem w dawce 25-50 mg dwa razy w tygodniu, w tym co najmniej 7 leczonych etanerceptem w skojarzeniu acytretyną, metotreksatem lub UVA1 wykazała:

- u dwóch z czterech pacjentów opisanych przez Garcovich i wsp. nastąpił nawrót choroby podczas leczenia lub obserwacji,
- u jednego z czterech pacjentów opisanych przez Eastham et al. osiągnięto jedynie częściową odpowiedź kliniczną.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Informacje kosztowe dla komparatorów zaczerpnięto z danych NFZ. W przypadku wnioskowanej interwencji dane kosztowe zaczerpnięto z omawianego zlecenia, danych NFZ oraz obwieszczenia MZ.

Przyjęto dawkowanie zgodne ze zleceniem oraz zgodne z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych (ChPL Humira - adalimumab, ChPL Enbrel - etanercept, ChPL Remicade - infliksymbab) - dawkowanie zgodne z tym stosowanym w łuszczycy w populacji pediatrycznej za pracą Wang 2018.

Biorąc pod uwagę powyższe założenia koszt 3-miesięcznej terapii wynosi:

- Adalimumab:
  - [REDACTED] (zlecenie MZ);

- 3 679,67 PLN (obwieszczenie MZ);
- 5 813,87 PLN (dane NFZ);
- Etanercept – 2 160,12 PLN (dane NFZ);
- Infliksymab – 3 142,99 PLN (dane NFZ).

Dodatkowo oszacowano 3-miesięczny koszt terapii adalimumabem uwzględniając cenę hurtową brutto (CHB) preparatu Humira z Obwieszczenia MZ oraz z ChPL Humira zgodne z tym stosowanym w łuszczycy za pracą Wang 2018. Oszacowany koszt ma podstawie CHB wynosi 7 636,35 PLN.

Należy mieć na uwadze fakt, że wyższy koszt terapii uwzględniony w zleceniu MZ może wynikać z założenia, że podczas przygotowania leków może dochodzić do strat związanych z odmierzaniem.

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

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego populacja pacjentów z rozpoznaniem łupieżu czerwonego mieszkowego i wskazaniami do leczenia adalimumabem obejmuje około 10-20 pacjentów rocznie.

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 10 do 20 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnej z wnioskiem (3 mies.), wydatki płatnika publicznego będą wynosić od [REDACTED] netto do [REDACTED] netto.

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

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej towarzystw naukowych dotyczących leczenia łupieżu czerwonego mieszkowego.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.01.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.32.2019.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Humira (adalimumab) we wskazaniu: łupież czerwony mieszkowy (ICD-10: L44.0), 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 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 40/2019 z dnia 18 lutego 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Humira (adalimumab) we wskazaniu: łupież czerwony mieszkowy (ICD-10: L44.0) oraz raportu nr OT.422.7.2019 „Humira (adalimumab) we wskazaniu: łupież czerwony mieszkowy (ICD-10: L44.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 13 lutego 2019 r. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.