



Opinia nr 69/2020

z dnia 19 czerwca 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu: hidradenitis suppurativa (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 2020 r., poz. 357.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu: hidradenitis suppurativa (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 we wskazaniu hidradenitis suppurativa (ICD-10 L73.2).

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

Warto także wskazać, że substancja czynna adalimumab, była dotychczas dwukrotnie pozytywnie oceniana w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, we wskazaniach tożsamy: ropne zapalenie gruczołów potowych apokrynowych i hidradenitis suppurativa.

Analiza kliniczna została oparta na między innymi przeglądzie systematycznym Ingram 2015 oraz jego aktualizacji z 2017 roku, do których włączono badania będące dowodami wysokiej jakości. Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje, że zastosowanie adalimumabu w odstępach cotygodniowych, w ocenianym wskazaniu, wykazuje poprawę jakości życia pacjentów, jak również zmniejszenie bólu, czy też wyższą odpowiedź kliniczną (definiowaną jako 50% redukcja wyjściowej liczby ropni i guzków zapalnych, bez wzrostu liczby ropni).



Niemniej, należy mieć na uwadze, że badania te dotyczyły jedynie porównania stosowania adalimumabu (co tydzień lub co dwa tygodnie) z placebo.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje, że u większości badanych pacjentów występowały działania niepożądane, natomiast odsetek ciężkich działań niepożądanych był nieznaczny. Najczęściej identyfikowano u pacjentów działania niepożądane związane z infekcjami.

Wytyczne kliniczne wskazują na adalimumab jako technologię lekową stosowaną we wnioskowanym wskazaniu.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu: hidradenitis suppurativa (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 2020 r., poz. 357).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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 (definicja z Dessau, 1. Międzynarodowa konferencja nt. hidradenitis suppurativa/trądziku odwróconego, 30 marca – 1 kwietnia 2006 r., Dessau, Niemcy).

W świetle najnowszych danych z piśmiennictwa USA i Europy wydaje się, że dotychczasowe szacunki dotyczące występowania HS (ok. 1%) były znacznie zawyżone. Można przypuszczać, że prawdziwa częstość występowania HS jest na poziomie $\leq 0,1\%$, zwłaszcza w krajach europejskich. Oszacowana na podstawie danych z NFZ częstość występowania HS w Polsce wynosząca 0,001% pozwala uważać HS za chorobę rzadką, gdyż zgodnie z definicją zalecaną w Unii Europejskiej chorobę uznaje się za rzadką, jeśli dotyka nie więcej niż 5 na 10 000 osób. Znajduje to potwierdzenie w codziennej praktyce lekarskiej, gdzie pacjentów z HS widuje się o wiele rzadziej niż pacjentów z łuszczycą, której częstość występowania ocenia się na 0,09% (Tanzania) do 11,4% (Norwegia).

Według ekspertów klinicznych choroba ma charakter przewlekły i nawrotowy, jednak przy prawidłowym leczeniu farmakologicznym daje możliwość długotrwałej remisji.

Alternatywne technologie medyczne

W wytycznych europejskich EADV z 2015 r. i BAD z 2018 r. wskazuje się, że na podstawie obecnych dowodów adalimumab i infliksimab są skuteczne w terapii umiarkowanej i ciężkiej HS oraz podnoszą jakość życia pacjentów, natomiast adalimumab wskazywano jako lek o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa. Stosowanie infliksymabu należy zaś rozważyć po niepowodzeniu terapii adalimumabem (BAD 2018).

DDG w wytycznych z 2018 roku, dotyczących rozpoznania i leczenia chorób, którym towarzyszy zastój limfy, wskazuje na możliwość stosowania, w przypadku pacjentów cierpiących na ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (stopień II wg klasyfikacji Hurley): antybiotykoterapii systemowej (klindamycyna), leków biologicznych (infliksymab, adalimumab) oraz leczenia chirurgicznego.

Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że infliksymab należy do tej samej grupy leków co adalimumab, jako komparator uznano infliksymab.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Hyrimoz zawiera substancję czynną adalimumab we postaci roztworu do wstrzykiwań w dawce 40 mg/0,8 ml.

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje jego biologiczną czynność, 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 odpowiadającej za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) zarejestrowane wskazania produktu leczniczego Hyrimoz obejmują:

- Reumatoidalne zapalenie stawów;
- Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów;
- Osiowa spondyloartropatia;
- Łuszczycowe zapalenie stawów;
- Łuszczycyca;
- Łuszczycyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży;
- Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS); leczenie czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, acne inversa) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS;
- Choroba Leśniowskiego-Crohna;
- Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży;
- Wrzodziejące zapalenie jelita grubego;
- Zapalenie błony naczyniowej oka;
- Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży.

Wnioskowane wskazanie jest zatem wskazaniem rejestracyjnym produktu Hyrimoz.

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

Do analizy klinicznej w ramach oceny zastosowania adalimumabu we wnioskowym wskazaniu włączono:

- Ingram 2015 (aktualizacja 2017) – przegląd systematyczny z metaanalizą. Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa interwencji stosowanych w leczeniu HS, u pacjentów w każdym wieku; Kryterium selekcji badań: badania RCT dla interwencji stosowanych w leczeniu HS. W wyniku wyszukiwania do przeglądu systematycznego włączono 26 publikacji, w których raportowano wyniki z 12 badań dla łącznie 615 pacjentów. Odnaleziono 4 badania dotyczące inh. TNF- α , z czego 2 badania dotyczyły stosowania adalimumabu w leczeniu HS:
 - Kimball 2012 – liczba pacjentów: ADA EOW (otrzymujących lek co drugi tydzień, ang. *every other week*) – 52, ADA EW (otrzymujących lek co tydzień, ang. *every week*) – 51, PLC – 51; wyniki oceniano po 16 tygodniach terapii. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wg narzędzia Cochrane oceniono na niskie we wszystkich domenach;

- Miller 2011 – liczba pacjentów: ADA – 15, PLC – 6; wyniki oceniano po 12 tygodniach terapii. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego wg narzędzia Cochrane oceniono jako nieznanne w domenie ukrycia kodu randomizacji oraz selektywnego raportowania. W ramach oceny domeny inne możliwe do popełnienia błędów systematycznych, uznano ryzyko za wysokie ze względu na fakt, że w grupie otrzymującej adalimumab wyjściowy stopień zaawansowania choroby był większy, co może wpływać na porównanie wyników badanych ramion. W ramach pozostałych ocenianych domen, ryzyko oceniono na niskie;
- PIONEER I i PIONEER II (publikacja: Kimball 2016) – badania randomizowane z grupą kontrolną III fazy, podwójnie zaślepione; celem badań była ocena efektywności adalimumabu w leczeniu HS; w grupie kontrolnej pacjenci przyjmowali placebo (PLC); liczba pacjentów w PIONEER I wyniosła 307 (ADA – 153, PLC – 154), natomiast w PIONEER II wyniosła 326 (ADA – 163, PLC – 163); okres leczenia: I faza – 12 tygodni, II faza – 24 tygodni. Ocenę wiarygodności badań klinicznych PIONEER I i PIONEER II, z zastosowaniem narzędzia Cochrane Handbook, przedstawiono na podstawie NICE Committee Papers, wg ERG (ang. *Evidence Review Group*). Umiarkowane ryzyko popełnienia błędu systematycznego wskazano dla:
 - randomizacji, ukrycia kodu randomizacji oraz nieadekwatnych danych zaadresowanych (w obu badaniach w ich II fazach);
 - selektywnego raportowania oraz innych błędów (ze względu na finansowanie przez producenta; w obu badaniach w ich I i II fazach);Niskie/umiarkowane ryzyko popełnienia błędu systematycznego wskazano dla:
 - Zaślepienia badaczy i pacjentów (w obu badaniach w ich II fazach);
 - Niekompletnych danych zaadresowanych (w obu badaniach w ich I fazach).Niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego wskazano dla:
 - Randomizacji i zaślepienia badaczy i pacjentów (w obu badaniach w ich I fazach);
 - Zaślepienia oceny efektów (w obu badaniach w ich I i II fazach).
- SHARPS (NCT02808975) – badanie RCT IV fazy, zaślepione; czas trwania leczenia: 23 tygodnie; interwencja w grupie badanej: ADA, interwencja w grupie kontrolnej: PLC; liczebność pacjentów w grupie badanej: 103 oraz 103 w grupie kontrolnej;
- Scheinfeld 2016 – analiza *post hoc* badania RCT II fazy podwójnie zaślepionego (okres I) lub otwartego (okres II) (publikacje: NCT00918255, Kimball 2012); celem badania była ocena zależności pomiędzy bólem i objawami depresji u osób z HS leczonych adalimumabem; liczba pacjentów: 154 osoby (ADA 1 w tygodniu – 51 osób, ADA 1 na 2 tygodnie – 52 osoby, PLC – 51 osób); okres obserwacji dla analizy *post hoc*: od 1 do 15 tygodni;
- Zouboulis 2017 (PIONEER OLE (*open-label extension study*)) – przedłużona faza badań PIONEER do 108 tygodni. Liczba pacjentów: 88. Pacjenci otrzymywali adalimumab raz w tygodniu;
- Marasca 2019 – jednośrodkowe, retrospektywne; okres obserwacji: 10 tygodni; interwencja: grupa 1: ADA, grupa 2: antybiotyki; liczebność populacji: grupa 1 – 30 pacjentów, grupa 2 – 30 pacjentów.

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania infliksymabu we wnioskowanym wskazaniu włączono badanie Grant 2010. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu HS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Badanie randomizowane, jednośrodkowe, prospektywne badanie kliniczne fazy II, liczba pacjentów: 38 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 nasilenia 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

Jakość życia

Ingram 2017 (metaanaliza badań: Kimball 2012 oraz PIONEER I i II)

Dla porównania ADA EW vs PLC odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść grupy stosującej ADA EW w porównaniu do grupy stosującej PLC w ramach wskaźnika jakości życia (wg skali DLQI) u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego HS: MD=-2,81 (95% CI: -3,67; -1,95).

W publikacji wskazano, iż różnica o 4 punkty w skali DLQI jest minimalną istotną klinicznie zmianą. Warto wskazać, że taką różnicę odnotowano w badaniu Kimball 2012 na korzyść grupy ADA EW: MD=-4,00 (95%CI: (-6,49; -1,51).

Ingram 2015 (metaanaliza badań: Kimball 2012 i Miller 2011)

Dla porównania ADA EOW vs PLC nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w ocenie jakości życia mierzonej za pomocą skali DLQI.

Pozostałe punkty końcowe

Kimball 2012

U pacjentów stosujących ADA EW wykazano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla:

- bólu mierzonego w skali VAS;
- wyników w zmodyfikowanej skali Sartoriusa dla nasilenia choroby;
- ogólnej ocena choroby dokonana przez lekarza.

Kimball 2016 (PIONEER I i II)

Odnotowano istotnie statystycznie wyższą odpowiedź kliniczną (definiowaną jako 50% redukcja wyjściowej liczby ropni i guzków zapalnych, bez wzrostu liczby ropni) w 12 tygodniu terapii:

- w badaniu PIONEER I u 41,8% pacjentów w grupie ADA EW vs 26,0% w grupie PLC;
- w badaniu PIONEER II u 58,9% pacjentów w grupie ADA EW vs 27,6% w grupie PLC.

W badaniu PIONEER II odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść grupy stosującej ADA EW w porównaniu do grupy stosującej PLC w 12 tygodniu obserwacji dla punktów końcowych:

- Zmiany liczby ropni i liczby guzków zapalnych o 0,1 lub 2 n/N: różnica=19,5% (95% CI: 4,7; 34,2);

- $\geq 30\%$ redukcja i ≥ 1 -jednostkowa redukcja oceny bólu n/N: różnica=25,1% (95% CI: 12,7; 37,6).

Scheinfeld 2016

Zgodnie z wnioskami autorów analizy, 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

Dla porównania ADA EOW vs PLC oraz ADA EW vs PLC, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie:

- częstości występowania poważnych działań niepożądanych;
- częstości przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych;
- odsetka uczestników, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zakażeniami.

PIONEER I i PIONEER II

W pierwszym okresie (12 tyg.) w badaniu:

- PIONEER I odnotowano:
 - jakiegokolwiek działania niepożądane u 58,6% (89/152) pacjentów w grupie PLC vs 50,3% (77/153) w grupie ADA EW. W tym poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 1,3% osób z obu grup;
 - infekcje u 28,3% (43/152) pacjentów w grupie PLC vs 24,8% (38/153) w grupie ADA EW, w tym poważne u 1 pacjenta w grupie ADA EW;
- PIONEER II odnotowano:
 - jakiegokolwiek działania niepożądane u 63,2% (103/163) pacjentów w grupie PLC oraz 57,1% (93/163) w grupie ADA EW. W tym poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 3,7% osób z grupy PLC oraz u 1,8% z grupy ADA EW;
 - infekcje u 32,5% (53/162) pacjentów w grupie PLC vs 25,2% (41/163) w grupie ADA EW, w tym poważne u 2 pacjentów w grupie PLC oraz u 1 pacjenta w grupie ADA EW.

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

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego do działań niepożądanych adalimumabu występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: 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).

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.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA; Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration - FDA) nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Hyrimoz. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez Europejską Agencję Leków na etapie rejestracji. Można zatem wnioskować, że korzyści ze stosowania produktu leczniczego Hyrimoz we wnioskowanym wskazaniu przeważają nad ryzykiem.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję relację korzyści do ryzyka stosowania leku określili jako: „Zdecydowaną korzyścią zdrowotną jest redukcja liczby guzków i ropni o 50% i brak pojawienia się nowych oraz redukcją bólu o 30% w skali VAS, a także powrót pacjentów do normalnego funkcjonowania w społeczeństwie. Ryzyko standardowe jak przy leczeniu anty TNF alfa. Doświadczenie własne i literatura”

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących adalimumab w dawce 40 mg ze schematem leczenia aktywnego.

Dodatkowym ograniczeniem jest fakt, że 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..

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 (ang. HS Severity Index).

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.

Ocena konkurencyjności cenowej

Lek Hyrimoz (adalimumab) jest obecnie refundowany w innych niż oceniane wskazaniach. Należy zaznaczyć, że zgodnie z dawkowaniem wg ChPL Hyrimoz 3-miesięczna (12-tygodniowa) terapia wymaga zużycia 15 ampułkostrzykawek leku.

Według zlecenia Ministra Zdrowia cena brutto produktu leczniczego Hyrimoz (adalimumab) za opakowanie jednostkowe wynosi [REDAKT] brutto. Mając na uwadze powyższe, koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Hyrimoz wynosi [REDAKT] zł netto ([REDAKT] zł brutto). Koszt ten jest [REDAKT] niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ.

Warto zauważyć, że oceniany produkt leczniczy Hyrimoz posiada leki biopodobne, które dopuszczono do obrotu centralnego w tym samym wskazaniu co oceniane. Ceny tych leków są wyższe w porównaniu do te ocenianego produktu leczniczego.

Koszt 12 tygodni terapii najtańszym lekiem wynosi: 2 551,5 PLN. Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano ceny leków pochodzące z aktualnego Obwieszczenia MZ.

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

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję wskazał, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie: 100. Warto jednak wskazać, że zgodnie z oszacowaniami eksperta klinicznego, ankietowanego na potrzeby raportu OT.422.17.2020 liczba pacjentów, u których dochodzi do odporności na kilka linii terapii może wynieść około 5 pacjentów, natomiast osób u których dochodzi do odporności po pierwszej linii terapii oszacował na około 10 pacjentów.

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 100 pacjentów przez 12 tygodni wyniesie: [REDAKT] PLN brutto na podstawie ceny leku zaczerpniętej z wniosku lub [REDAKT] PLN brutto na podstawie ceny leku zaczerpniętej z aktualnego Obwieszczenia MZ. Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego u pacjentów ze zdiagnozowanym ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych:

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

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie adalimumabu, jako terapię stosowaną w HS. W wytycznych europejskich EADV z 2015 r. i BAD z 2018 r. wskazuje się, że na podstawie obecnych dowodów adalimumab i infliksimab są skuteczne w terapii umiarkowanej i ciężkiej HS oraz podnoszą

jakość życia pacjentów, natomiast adalimumab jest lekiem korzystniejszym profilu bezpieczeństwa. Stosowanie infliksimabu należy zaś rozważyć po niepowodzeniu terapii adalimumabem (BAD 2018).

W wytycznych DDG 2018 wskazano na możliwość stosowania w HS o stopniu II wg Hurley między innymi adalimumabu oraz infliksymabu. Według wytycznych RACGP 2017 adalimumab powinien być stosowany w II linii leczenia – po niepowodzeniu doustnej antybiotykoterapii lub I linii u pacjentów z bardzo ciężką postacią HS w st. III w Hurley.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.05.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1372.2020.1.AB), odnośnie przygotowania opinii sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych Hyrimoz, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, we wskazaniu: hidradenitis suppurativa (ICD-10: L73.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357.), Opinii Rady Przejrzystości nr 143/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu: hidradenitis suppurativa (ICD 10: L73.2) oraz opracowania nr: OT.422.58.2020 Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu: hidradenitis suppurativa (ICD-10: L73.2) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 10 czerwca 2020 r.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/