



## Opinia nr 100/2020

z dnia 4 września 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Hyrimoz (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/0,8 ml, we wskazaniu: osutka grudkowo-złuszczająca związana z CARD14 (ICD-10: L40.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

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), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/0,8 ml, we wskazaniu: osutka grudkowo-złuszczająca związana z CARD14 (ICD-10: L40.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Hyrimoz (adalimumab), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, we wskazaniu: osutka grudkowo-złuszczająca związana z CARD14 (CAPE).

Oceniane wskazanie jest nowo rozpoznaną jednostką chorobową, dla której nie istnieją jeszcze wytyczne postępowania klinicznego. Odnalezione dowody naukowe są również ograniczone – do analizy włączono opis serii przypadków pacjentów z CAPE, z czego tylko jeden z 15 pacjentów przyjmował adalimumab i uzyskał minimalną odpowiedź na leczenie. Mając jednak na uwadze fakt, że adalimumab okazał się skuteczny we wnioskowanym przypadku, należy kontynuować rozpoczęte leczenie i monitorować jego efekty.

#### Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Hyrimoz (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/0,8 ml, we wskazaniu: osutka grudkowo-złuszczająca związana z CARD14 (ICD-10: L40.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art.



47f ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu określono dotychczasowe leczenie populacji docelowej, obejmujące stosowanie acytretyny, metotreksatu, fumaranu dimetylu i aktualnie adalimumabu (z dobrym skutkiem).

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

Osutka grudkowo-łuszczająca związana z CARD14 (ang. CARD14–Associated Papulosquamous Eruption; CAPE) to nowo rozpoznana jednostka chorobowa, rozpoczynająca się we wczesnym dzieciństwie, łącząca cechy łuszczycy i łupieżu czerwonego mieszkowego. Choroba jednak źle odpowiada na konwencjonalne terapie miejscowe i leki przeznaczone do stosowania ogólnego w łuszczycy (leki przeciwhistaminowe, glikokortykosteroidy, retinoidy, analogi witaminy D, cyklosporynę). Tym samym kod ICD-10 w zleceniu Ministra Zdrowia, tj. L40.8 – inna łuszczycy, nie do końca odpowiada ocenianej chorobie. Nowsza klasyfikacja ICD-11 również nie opisuje tej jednostki chorobowej.

W odnalezionej literaturze brak jest danych dotyczących epidemiologii CAPE. Niemniej od 2018 r. opisano około 20 przypadków choroby. Zgodnie z danymi uzyskanymi z MZ obecnie analizowany wniosek dotyczy drugiego pacjenta z osutką grudkowo-łuszczającą związaną z CARD14. Jak wskazano w dodatkowych informacjach do wniosku, występujące objawy skórne uniemożliwiają prawidłowe funkcjonowanie, prowadzą do nerwowości i nadpobudliwości.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Nie odnaleziono żadnych wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia osutki grudkowo-łuszczającej związanej z mutacją CARD14, ani do leczenia łuszczycy lub łupieżu czerwonego u pacjentów z mutacją CARD14, przez co nie jest możliwe określenie technologii nier refundowanych, które mogłyby stanowić alternatywę dla adalimumabu. Ze względu na mechanizm działania jako ewentualne komparatory można uznać inne leki z grupy inhibitorów TNF- $\alpha$ , które są wskazane i zarejestrowane w terapii dzieci z łuszczycą – etanercept. Z grona komparatorów wykluczono ustekinumab, który jest wskazany do stosowania u dzieci z łuszczycą powyżej 12 r.ż., ponieważ pacjent, którego dotyczy wniosek ma 9 lat.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Adalimumab wiąże się swoiście z TNF 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) Hyrimoz wskazania zarejestrowane obejmują stosowanie adalimumabu w leczeniu:

- reumatoidalnego zapalenia stawów;
- młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów;
- osiowej spondyloartropatii;
- łuszczycowego zapalenia stawów;
- łuszczycy;
- łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży (produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci

i młodzieży od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapie lub nie kwalifikują się do takiego leczenia);

- ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS);
- chorobie Leśniowskiego-Crohna;
- chorobie Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży;
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego;
- zapaleniu błony naczyniowej oka;
- zapaleniu błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży.

Wskazanie oceniane nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych (off-label).

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

W ramach przeglądu nie odnaleziono badań, w których wskazano, iż w badaniu leczeniem objęto pacjentów pediatrycznych.

Odnaleziono 1 badanie (Craiglow 2018) prezentujące serię 15 przypadków, spośród których jeden pacjent z osutką grudkowo-złuszczającą związaną z CARD14 otrzymywał adalimumab. W badaniu nie przedstawiono informacji o wieku pacjentów, w jakim rozpoczęto terapię.

W odnalezionym badaniu część pacjentów (9 osób) stosowała również etanercept. Nie odnaleziono badań dotyczących stosowania u pacjentów wyłącznie etanerceptu.

#### *Skuteczność*

U pacjenta rozpoznano CAPE w 6 mies. życia. Występowały u niego zmiany skórne na twarzy, charakterystyczne rezerwy skóry niezmienionej oraz rogowiec dłoni i stóp. U pacjenta nie występowały grudki przymieszkowe.

U pacjenta początkowo zastosowano adalimumab uzyskując minimalną odpowiedź na leczenie. Następnie pacjent otrzymał ustekinumab (1,2 mg/kg co 8 tyg.) uzyskując prawie całkowitą odpowiedź. Kolejną terapię stanowił iksekizumab, na który pacjent uzyskał częściową odpowiedź. Następnie zastosowano guselkumab – odpowiedź nieznana.

W przypadku etanerceptu, który był stosowany u 9 pacjentów w badaniu 1 pacjent uzyskał prawie całkowitą odpowiedź na leczenie, 2 częściową, 5 minimalną, natomiast u 1 pacjenta wystąpiło pogorszenie.

U 6 pacjentów zastosowano ustekinumab (zarejestrowany do stosowania od 12 r.ż.) – 5 pacjentów uzyskało prawie całkowitą odpowiedź na leczenie, a 1 częściową.

#### *Bezpieczeństwo*

W publikacji Craiglow 2018 nie odniesiono się do punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem terapii.

W ChPL Hyrimoz podano, że sumaryczny profil bezpieczeństwa leku oparty jest na danych pochodzących od 9 506 pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów o krótkim i długim przebiegu choroby, młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów (wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów i zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniastych) oraz pacjentów z osiową spondyloartropatią (zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa i osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa), łuszczykowym zapaleniem stawów, chorobą

Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, łuszczycą, ropnym zapaleniem apokrynowych gruczołów potowych oraz zapaleniem błony naczyniowej oka.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 1/10$ ) u pacjentów otrzymujących produkt Hyrimoz były 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).

Zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących adalimumab były powodujące zgon i zagrażające życiu zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne i gruźlica), reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B i rozmaite nowotwory złośliwe (w tym białaczka, chłoniaki i chłoniak T – komórkowy wątrobowo-śledzionowy). Zgłaszano również u pacjentów ciężkie zaburzenia hematologiczne, neurologiczne i autoimmunologiczne.

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

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

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Hyrimoz. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. W związku z tym, relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie jest możliwa do oceny.

#### *Ograniczenia*

- Odnaleziono tylko jeden opis przypadku, w którym u pacjenta stosowano adalimumab. Większość dowodów (w postaci serii przypadków) dotyczy stosowania ustekinumabu, który zgodnie z ChPL nie jest wskazany do stosowania u dzieci poniżej 12 r.ż. Nie wiadomo, w jakim wieku był pacjent stosujący adalimumab.
- Nie wiadomo, jaki typ polimorfizmu w genie CARD14 występuje u pacjenta, którego dotyczy wnioszek, stąd trudno jednoznacznie ocenić, czy odpowiada on przypadkowi opisanemu w publikacji Craiglow 2018 (gdzie stwierdzono c.467T>C, p.L156P).
- W publikacji Craiglow 2018 nie zdefiniowano kryteriów minimalnej – całkowitej odpowiedzi na leczenie, tym samym trudno ocenić efekty terapii adalimumabem wykazane w badaniu. Jednocześnie odpowiedź na leczenie to jedyny punkt końcowy, który został omówiony w publikacji Craiglow 2018. Nie ma natomiast informacji o jakości życia, która jest istotna w kontekście uciążliwości objawów osutki grudkowo-złuszczającej dla pacjenta.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Wyniki dot. efektywności potencjalnego komparatora przedstawiono łącznie z wynikami dla ocenianej technologii.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Koszt 3 miesięcy terapii adalimumabem (produkt Hyrimoz) wynosi:

- ██████████ - przy uwzględnieniu ceny według wniosku załączonego do zlecenia Ministra Zdrowia (MZ);
- 6 123,60 PLN - przy uwzględnieniu ceny wg Obwieszczenia MZ.

Natomiast koszt analogicznej terapii z wykorzystaniem etanerceptu (produkt Benepali) wynosi 3 582,30 PLN.

#### *Ograniczenia*

Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewność związaną z dawkowaniem komparatora, jak również ceną ocenianego leku. Należy zauważyć, że w przypadku adalimumabu proponowana we wniosku cena leku Hyrimoz jest prawie 3-krotnie niższa niż cena wynikająca z Obwieszczenia MZ.

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

Zgodnie z danymi uzyskanymi z Ministerstwa Zdrowia obecny wniosek stanowi drugie zlecenie w analizowanym wskazaniu – poprzednie zlecenie dotyczyło innego pacjenta. Uwzględniając te informacje, jak również fakt, iż analizowane wskazanie stanowi nowe rozpoznanie i brak jest niezbędnych danych epidemiologicznych, pozwalających na określenie liczby pacjentów w Polsce z analizowanym rozpoznaniem (odnaleziono jedynie pojedyncze opisy przypadków pacjentów), w obliczeniach przyjęto liczebność populacji docelowej wynoszącą 2 pacjentów.

W przypadku pozytywnej decyzji, koszt brutto 3 miesięcznej terapii adalimumabem (produkt Hyrimoz) dla 2 pacjentów wyniósłby:

- ██████████ przy uwzględnieniu ceny według wniosku załączonego do zlecenia Ministra Zdrowia (MZ);
- 12 247,20 PLN- przy uwzględnieniu ceny wg Obwieszczenia MZ.

Natomiast koszt analogicznej terapii z wykorzystaniem etanerceptu (produkt Benepali) wyniósłby 7 164,60 PLN.

#### *Ograniczenia*

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej liczby pacjentów, ceny leku oraz dawkowania komparatora.

#### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Nie odnaleziono wytycznych praktyki klinicznej towarzystw naukowych odnoszących się do leczenia omawianej jednostki chorobowej, a także łuszczycy i łupieżu czerwonego mieszkowego z obecnością mutacji CARD14. Przełożenie wytycznych odnoszących się do leczenia łuszczycy wydaje się nie być możliwe, ze względu na wykazanie oporności na klasyczne formy terapii stosowane w łuszczycy w analizowanym wskazaniu.

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 4.08.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1269.2020.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Hyrimoz (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg/0,8 ml, we wskazaniu: osutka grudkowo-łuszczająca związana z CARD14 (ICD-10: L40.8), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach

opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 205/2020 z dnia 31 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu: osutka grudkowo-złuszczająca związana z CARD14 (ICD-10: L40.8).

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*