

Opinia nr 174/2020

z dnia 31 grudnia 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Enbrel (etanercept) we wskazaniu: deficyt deaminazy adenozyny typu 2 (ICD-10 D84.8) 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. 2020 poz. 357 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Enbrel (etanercept) we wskazaniu: deficyt deaminazy adenozyny typu 2 (ICD-10 D84.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Enbrel (etanercept) we wskazaniu: deficyt deaminazy adenozyny typu 2 (ICD-10 D84.8).

Ze względu na rzadki charakter choroby, a tym samym niewielką liczbę dostępnych dowodów naukowych dotyczących analizowanego wskazania i populacji pediatrycznej, ocenę skuteczności leku oparto na podstawie opisu jednego przypadku.

U analizowanego, w badaniu Sahin 2019, pacjenta pediatrycznego ze zdiagnozowanym deficytem deaminazy adenozyny typu 2 (DADA2) po włączeniu leczenia etanerceptem zaobserwowano u chorego ustąpienie objawów klinicznych, a także nadciśnienia i niedowładu połowiczego z utratą wzroku.

W procesie opiniowania wzięto także pod uwagę, że na podstawie wytycznych klinicznych nie zidentyfikowano technologii alternatywnej możliwej do zastosowania w analizowanym wskazaniu. Jednocześnie odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie inhibitorów TNF-alfa w stanach takich jak zapalenia związane z niedoborem deaminazy adenozyny 2.

Uwzględniono również fakt, że pacjent rozpoczął już leczenie ocenianym lekiem, tym samym opiniowane wskazanie stanowi kontynuację dotychczasowej terapii i ze względu na wykazaną poprawę, kontynuacja tego leczenia jest zasadna.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Enbrel, etanercept, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, ampułki, 25 mg we wskazaniu: deficyt deaminazy adenozyiny typu 2 (ICD-10 D84.8) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Kod ICD-10: D84.8 – deficyt deaminazy adenozyiny typu 2

Niedobór deaminazy adenozyinowej typu 2 (DADA2) jest chorobą autosomalną recesywną wynikającą z mutacji utraty funkcji w genie ADA2, dawniej nazywany genem CECR1 (region chromosomu kociego oka). Początkowo uznano to za syndrom objawiający się gorączką, guzkowym zapaleniem tętnic, sinicą racemiczną, wczesnym początkiem udaru i łagodnym niedoborem odporności. Obraz kliniczny i wiek zachorowania różnią się znacznie nawet u powiązanych pacjentów, a najpoważniejsze objawy obejmują aplazję szpiku, PRCA, neutropenię, choroby wątroby i zaburzenia neurologiczne.

Niedobór deaminazy adenozyiny 2 (DADA2) jest złożonym układowym schorzeniem autozapalnym, w którym może dominować waskulopatia, rozregulowana funkcja odpornościowa i/lub zaburzenia hematologiczne. Objawy zapalne obejmują okresowe gorączki, wysypkę i zajęcie układu mięśniowo-szkieletowego (ból mięśni, zapalenie stawów, zapalenie mięśni). Zapalenie naczyń, które zwykle rozpoczyna się przed dziesiątym rokiem życia, może objawiać się udarem niedokrwiennym (lakunarnym) i/lub krwotocznym o wczesnym początku lub guzkowym zapaleniem tętnic skórnym lub układowym. Często stwierdza się nadciśnienie i powiększenie wątroby i śledziony.

Stwierdzono ponad 170 przypadków niedoboru deaminazy adenozyinowej typu 2 na świecie. Nie znaleziono informacji na temat liczby stwierdzonych przypadków w Polsce.

Z powodu tej choroby 8% pacjentów umiera przed ukończeniem 30 lat. Wiek, w którym występują pierwsze objawy jest zmienny: 25% przypadków zgłoszono u pacjentów przed ukończeniem 1. roku życia, zdecydowaną większość przed 10 rokiem życia. Opisano również pojawienie się choroby u dorosłych.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

W związku z powyższym, uwzględniając wytyczne kliniczne oraz informacje dołączone do zlecenia, można stwierdzić, że alternatywą dla leczenia etanerceptem będzie najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które co do zasady jest refundowane w Polsce.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Enbrel zawiera substancją czynną etanercept, którego mechanizm działania polega na kompetywnym hamowaniu łączenia się TNF z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi TNFR i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteinazy), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Enbrel to lek o działaniu przeciwzapalnym, który stosuje się w leczeniu następujących chorób:

- reumatoidalne zapalenie stawów o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego, u osób dorosłych. Lek Enbrel stosuje się w połączeniu z metotreksatem (lek oddziałujący na układ odpornościowy) u osób dorosłych, u których choroba ma przebieg umiarkowany lub ciężki, i u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na inne metody leczenia, lub w monoterapii w przypadku, gdy pacjent nie może przyjmować metotreksatu. Lek Enbrel można także stosować u pacjentów z ciężkim reumatoidalnym zapaleniem stawów, którzy nie byli wcześniej leczeni metotreksatem;
- niektóre formy idiopatycznego młodzieńczego zapalenia stawów (rzadka choroba dziecięca powodująca zapalenie stawów) w następujących grupach:
 - pacjenci w wieku od 2 do 17 lat z zapaleniem wielostawowym (czynnik reumatoidalny dodatni lub ujemny) i z rozszerzającym zapaleniem z zajęciem niewielu stawów, u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na metotreksat lub którzy nie mogą przyjmować metotreksatu;
 - młodzież w wieku od 12 do 17 lat z łuszczycowym zapaleniem stawów (choroba powodująca występowanie czerwonych łuszczących się plam na skórze oraz stan zapalny stawów), u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na metotreksat lub którzy nie mogą przyjmować metotreksatu;
 - młodzież w wieku od 12 do 17 lat chorująca z zapaleniem stawów z zapaleniem przyczepów ścięgnistych, u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na leczenie standardowe lub którzy nie mogą być poddawani standardowemu leczeniu;
- łuszczycowe zapalenie stawów u osób dorosłych, u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na inne metody leczenia;
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (choroba powodująca stan zapalny stawów kręgosłupa) o ciężkim przebiegu u osób dorosłych, u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na inne metody leczenia;
- łuszczycyca plackowata (choroba powodująca występowanie czerwonych łuszczących się plam na skórze) u osób dorosłych z chorobą o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego i u pacjentów od 6. roku życia z długoterminową, ciężką postacią choroby. Lek Enbrel stosuje się u pacjentów, u których nie wystąpiła wystarczająca odpowiedź na inne leki lub którzy nie mogą przyjmować innych leków stosowanych w leczeniu tej choroby;
- zeszywniające osiowe zapalenie stawów kręgosłupa (przewlekła zapalna choroba kręgosłupa) o ciężkim przebiegu bez zmian radiologicznych, gdy występują obiektywne objawy zapalenia, lecz bez nieprawidłowości widocznych na zdjęciu rentgenowskim.

W związku z powyższym analizowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych leku (wskazanie off-label).

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jeden opis przypadku – publikacja Sahin 2019.

Opisywany chory wykazywał objawy takie jak: wysoka gorączka, siność siatkowata (livido reticularis), niedrożność tętnicy nerkowej oraz ciężkie nadciśnienie (leczenie: esmolol i amlodypina, enalapril, minoksydył). Zdiagnozowano guzkowe zapalenie tętnic (PAN) oraz deficyt deaminazy adenozyiny typu

2 (DADA2). Rozpoczęto leczenie za pomocą inhibitora TNF (etanercept w dawce 0,8 mg/kg, dwa razy w tygodniu). Obserwacja pacjenta trwała 9 miesięcy.

Skuteczność kliniczna

Sahin 2019

Po włączeniu leczenia etanerceptem:

- zaobserwowano ustąpienie objawów klinicznych (tj. gorączki, nadciśnienia, zwiększonego stężenia reagentów ostrej fazy);
- po 2 miesiącach leczenia nie było potrzeby stosowania leków przeciwnadciśnieniowych.
- prawostronny niedowład połowiczny i utrata wzroku całkowicie ustąpiły, nie stwierdzono dalszych ataków.

Bezpieczeństwo kliniczne

Sahin 2019

W opisie nie odniesiono się do występowania działań niepożądanych podczas leczenia entarceptem.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według charakterystyki produktu leczniczego Enbrel do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych leczenia należą: infekcja (w tym infekcja górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie pęcherza, infekcja skórna) oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból, obrzęk).

Antagoniści TNF, w tym etanercept, działają na układ immunologiczny i ich stosowanie może wpływać na siły obronne organizmu przeciw infekcjom i nowotworom. Ciężkie zakażenia występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów leczonych produktem Enbrel.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioski nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Enbrel. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest, że wnioskowanie opiera się na jednym opisie przypadku. Jakość dowodu oceniono na bardzo niską, obciążoną dużym ryzykiem niepewności. Ponadto objawy opisane u pacjenta nie są w pełni zgodne z przedstawionymi w zleceniu, a proces i sposób leczenia różnił się od wnioskowanego (mniejsza dawka etanerceptu w stosunku do masy ciała pacjenta).

Efektywność technologii alternatywnych

W procesie analizy badań i wytycznych klinicznych nie znaleziono technologii alternatywnej możliwej do zastosowania w ocenianym wskazaniu.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze Zleceniem Ministra Zdrowia wartość brutto 3 miesięcy terapii entarceptem (12 ampulek po 25 mg) wynosi ██████ zł.

Wnioskowany sposób dawkowania to 1 ampułka w tygodniu. Określona we wniosku liczba opakowań ma pokrywać zapotrzebowanie w okresie 3 miesięcy terapii.

W ocenianym wskazaniu brak jest technologii alternatywnej dla entraceptu.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

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

Z uwagi na fakt, że do 2018 roku odnotowano 170 przypadków chorych z deficytem deaminazy adenozyntypu 2 na świecie, wpływ na budżet płatnika publicznego najprawdopodobniej będzie wiązał się z finansowaniem analizowanej terapii w ramach RDTL dla jednego pacjenta.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono jedną rekomendację odnoszącą się do leczenia objawów deficytu deaminazy adenozyntypu 2 zamieszczoną w serwisie UpToDate 2020 zawierającym recenzowane materiały oparte na dowodach naukowych.

W wytycznych wskazano, że antagoniści TNF są szczególnie skuteczni w stanach m.in. takich jak zapalenie związane z niedoborem deaminazy adenozyntypu 2 (DADA2).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.11.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3694.2020.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Enbrel (etanercept) we wskazaniu: deficyt deaminazy adenozyntypu 2 (ICD-10 D84.8) 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. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 351/2020 z dnia 28 grudnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Enbrel (etanercept) we wskazaniu: deficyt deaminazy adenozyntypu 2 (ICD-10 D84.8) oraz raportu nr OT.422.164.2020 Enbrel (etanercept) we wskazaniu: deficyt deaminazy adenozyntypu 2 (ICD-10 D84.8) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 21 grudnia 2020 r.