

Rekomendacja nr 50/2021

z dnia 11 maja 2021 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie oceny leku Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu:**

umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Hyrimoz (adalimumabum), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 wstrzykiwacze 0,8 ml, kod EAN: 07613421020880,
- Hyrimoz (adalimumabum), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml z zabezpieczeniem igły, kod EAN: 07613421020897,

we wskazaniu:

umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego, w ramach refundacji aptecznej, pod warunkiem ustalenia instrumentu dzielenia ryzyka dającego możliwość kontroli całkowitych wydatków płatnika.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem ustalenia instrumentu dzielenia ryzyka dającego możliwość kontroli całkowitych wydatków płatnika.

Ocena skuteczności wnioskowanej technologii została przeprowadzona głównie w oparciu o badanie RCT CHAMPION, bezpośrednio porównujące adalimumab (ADA) z jednym z przyjętych komparatorów – metotreksatem (MTX). Należy zaznaczyć, że nie zidentyfikowano badań porównujących ADA bezpośrednio z innymi dostępnymi opcjami terapeutycznymi, tj. cyklosporyną (CIC) i acytretyną (ACI).

Zgodnie z wynikami badania CHAMPION, w 16. tygodniu terapii w grupie stosującej ADA względem grupy stosującej MTX wykazano statystycznie istotnie większy odsetek pacjentów

osiągających PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100 oraz PGA 0 1. Odnotowano także większy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę PASI w grupie stosującej ADA w porównaniu do grupy stosującej MTX. Istotnie statystycznie na korzyść ADA vs MTX odnotowano także w zakresie oceny jakości życia.

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego Sibidian 2020 porównanie pośrednie wykazało istotne statystycznie różnice w zakresie PASI na korzyść terapii ADA względem kLMPCh. Wyniki badań obserwacyjnych są spójne z wynikami z badania RCT oraz opracowań wtórnych.

W odniesieniu do oceny profilu bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ADA i komparatorami zarówno w badaniach pierwotnych i wtórnych, jak również w badaniach efektywności praktycznej. Do najczęściej występujących działań niepożądanych (AEs) zaliczono zapalenie nosogardzieli i ból głowy, co jest zbieżne z informacjami zamieszczonymi w ChPL Hyrimoz.

Odnalezione wytyczne kliniczne zalecają stosowanie adalimumabu w analizowanym wskazaniu, przy czym jedynie dwie odnoszą się do liczby wcześniej stosowanych terapii systemowych. Francuskie zalecają adalimumab po niepowodzeniu dwóch metod terapii systemowej, w tym metotreksatu i cyklosporyny lub fototerapii, lub wystąpienia przeciwwskazań. Podobna rekomendacja znajduje się w wytycznych brytyjskich, jednak dodatkowo dopuszcza się zastosowanie adalimumabu już po pierwszym leczeniu systemowym, u pacjentów, którzy spełniają kryteria dotyczące zaawansowania choroby i jednocześnie cierpią na łuszczycowe zapalenie stawów, lub cierpią na nawrotową postać łuszczycy (np.: objawy szybko powracają po odstawieniu terapii, która nie może być kontynuowana).

Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio, ICUR) dla porównania adalimumab vs leczenie standardowe, z perspektywy NFZ wynosi odpowiednio:

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

Należy zaznaczyć, że obecnie adalimumab refundowany jest w 3. linii leczenia (po niepowodzeniu terapii dwoma klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, kLMPCh) w ramach programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Wnioskowane wskazanie zakłada stosowanie produktu leczniczego Hyrimoz w ramach refundacji aptecznej. Tym samym aktualny wniosek, w którym obecnie refundowany jest produkt leczniczy Hyrimoz. W związku z powyższym,

, co może

przełożyć się na zmianę zakresu realizacji programu lekowego B.47. Należy zatem zwrócić uwagę na ewentualną potrzebę modyfikacji zapisów programu lekowego B.47.

Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia oceny skuteczności klinicznej oraz wyniki analizy ekonomicznej i finansowej i związane z nimi wątpliwości, objęcie refundacją ocenianej technologii można uznać za zasadne pod warunkiem ustalenia [redacted] instrumentu dzielenia ryzyka dającego możliwość kontroli całkowitych wydatków płatnika.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Hyrimoz (adalimumabum), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 wstrzykiwacze 0,8 ml, kod EAN: 07613421020880, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted],
- Hyrimoz (adalimumabum), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml z zabezpieczeniem igły, kod EAN: 0761342102089, proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted],

we wskazaniu: [redacted]

[redacted] umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: w aptece na receptę, [redacted]

Obecnie adalimumab refundowany jest w 3. linii leczenia (po niepowodzeniu terapii dwoma klasycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby, kLMPCh) w ramach programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Wnioskowane wskazanie zakłada stosowanie produktu leczniczego Hyrimoz w [redacted] w ramach refundacji aptecznej. Tym samym aktualny wniosek [redacted], w którym obecnie refundowany jest produkt leczniczy Hyrimoz. W związku z powyższym, [redacted]

Problem zdrowotny

Łuszczyca (ang. psoriasis) (ICD-10 L 40.0) jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry o przewlekłym i nawrotowym przebiegu. Cechuje się zwiększoną proliferacją naskórka, a klinicznie – złuszczać się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia trwałego śladu (żywoczerwone blaszki pokryte srebrzystymi łuskami). Łuszczyca jest chorobą niezakaźną i należy do chorób o wieloczynnikowej etiologii, co oznacza, że za jej ujawnienie się odpowiada współdziałanie wielu genów i czynników środowiskowych.

Według badania przekrojowego na 210 polskich pacjentach pierwsze objawy łuszczycy występują średnio w wieku 28,5 lat, a chorobę diagnozuje się średnio w wieku 29,5 r.ż. Przebieg łuszczycy zwyczajnej jest przewlekły z epizodami zaostrzeń i stabilności. Zakres zmian chorobowych waha się od lekkich postaci z kilkoma subtelnymi grudkami do ciężkiej choroby pokrywającej prawie całe ciało.

W Polsce, wg szacunków, łuszczyca występuje u około 2% populacji. Choroba może się ujawnić w każdym wieku, a w 75% przypadków choroba pojawia się przed ukończeniem 45 r.ż., występuje z taką samą częstością u obu płci. U ok. 2/3 chorych łuszczyca ma przebieg łagodny, u pozostałych rozwijają się jej cięższe postaci. Łuszczyca stawowa może współistnieć z łuszczyką zwykłą w 5-30%

przypadków. Częstość występowania umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej wynosi ok. 1-1,5% (wszystkich postaci: 1-3%), natomiast zapadalność wynosi 1000-1500 przypadków rocznie.

Ciężka łuszczycza i łuszczycza stawowa są związane ze wzrostem standaryzowanego wskaźnika śmiertelności. W brytyjskim badaniu wykazano, że mężczyźni z ciężką łuszczycą umierali średnio 3,5 lat wcześniej niż mężczyźni bez tej choroby (95% CI: 1,2; 5,8, $p < 0,001$), natomiast kobiety 4,4 lata wcześniej (95% CI: 2,2; 6,6, $p < 0,001$).

Alternatywna technologia medyczna

Odnalezione wytyczne zalecają stosowanie adalimumabu w przebiegu łuszczycy pospolitej, przy czym jedynie dwie odnoszą się do liczby wcześniej stosowanych terapii systemowych. Francuskie zalecają adalimumab po niepowodzeniu dwóch metod terapii systemowej, w tym metotreksatu i cyklosporyny lub fototerapii, lub wystąpienia przeciwwskazań. Podobna rekomendacja znajduje się w wytycznych brytyjskich, jednak dodatkowo dopuszcza się zastosowanie adalimumabu już po pierwszym leczeniu systemowym, u pacjentów, którzy spełniają kryteria dotyczące zaawansowania choroby i jednocześnie cierpią na łuszczycowe zapalenie stawów, lub cierpią na nawrotową postać łuszczycy (np.: objawy szybko powracają po odstawieniu terapii, która nie może być kontynuowana).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 12), obecnie finansowane ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu w Polsce są: metotreksat, cyklosporyna, acytretyna oraz metoksalen.

Wybór komparatorów uznano za zasadny. Wybrane komparatory stanowią aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych, opinii ekspertów oraz są technologią medyczną refundowaną obecnie w Polsce.

Opis wnioskowanego świadczenia

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 zarejestrowane wskazanie do stosowania związane z analizowanym problemem zdrowotnym to:

- łuszczycza zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapie lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.

Wnioskowane wskazanie jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego leku Hyrimoz. Oceniany wiosek dotyczy

umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy uwzględniono:

- jedno badanie pierwotne z randomizacją (RCT), porównujące adalimumab (ADA) z metotreksatem (MTX) i placebo (PLC) w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą – CHAMPION (włączono 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do opracowania: Navarini 2014, Saurat 2008, Revicki 2008) – wieloośrodkowe, trójramienne, podwójnie zaślepione. Hipotezy: superiority vs PLC, non-inferiority vs MTX. Czas obserwacji: 16 tygodni + 70 dni follow-up. Liczba pacjentów: 271 (zgodnie z intencją leczenia, ang. intention to treat, ITT): Grupa A (ADA): 108, Grupa B (MTX): 110, Grupa C (PLC): 53. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych domenach. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla porównania względem MTX;
- dwa opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z meta-analizą) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leków konwencjonalnych i biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego: Sbidian 2020 (51 749 pacjentów, 140 badań RCT), Schmitt 2014 (16 696 pacjentów, 48 badań RCT). Jakość przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 oceniono jako wysoką dla Sbidian 2020 oraz umiarkowaną w przypadku Schmitt 2014;
- 13 badań obserwacyjnych opisanych w 19 publikacjach, dotyczących zastosowania ADA w populacji dorosłych pacjentów łuszczycą, zakwalifikowanych do terapii systemowej, w tym:
 - 9 badań dotyczących skuteczności praktycznej (opisanych w 10 publikacjach):
 - ✓ badania prospektywne: DermaReg (Svedbom 2020, 524 pacjentów, okres obserwacji: 2008-2018); Leman 2019 (143 pacjentów, okres badania: 04.2011 do 06.2014); ESPRIT (Menter 2017, Menter 2015, 6059 pacjentów, planowany okres obserwacji 10 lat); PSOLAR (Strober 2016, 2076 pacjentów, okres obserwacji 20.06.2007-23.08.2013); Khobzey 2017 (501 pacjentów, okres obserwacji: 12 mies.);
 - ✓ badania retrospektywne: Chiricozzi 2017 (316 pacjentów, okres obserwacji: 01.2005-06.2014); PsoRA (Inzinger 2016, 827 pacjentów, okres obserwacji 10.2004-09.2013); Armesto 2015 (100 pacjentów, okres obserwacji 31.01.2009-31.01.2011); Lopez-Ferrer 2013 (119 pacjentów, okres leczenia 01.2008-03.2013);
 - 9 badań dotyczących bezpieczeństwa (opisanych w 13 publikacjach):
 - PSOLAR (Papp 2015, Kalb 2015, Gottlieb 2014); Khobzey 2017; Chiricozzi 2017; Armesto 2015; Lopez Ferrer 2013; BIOBADADERM (Dauden 2020, Davila-Seijo 2017); Iannone 2020; Roche 2019; BADBIR (Yiu 2018, Iskandar 2017).

Ponadto, w wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego Agencji odnaleziono 4 badania odnoszące się do efektywności praktycznej: Topaloglu 2020, Ozcelik 2020, Mahil 2020 oraz Karpińska-Mirecka 2020 opublikowane po dacie złożenia wniosku.

W badaniach włączonych do analizy wykorzystano następujące skale medyczne:

- PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index);
- DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index);
- BSA (ang. Body Surface Area) ;
- EQ-5D (ang. The European Quality of Life – 5 Dimensions; kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem);
- PGA – (ang. Physician’s Global Assessment).

W ocenie zastosowano m.in. następujące parametry statystyczne:

- RR – ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio);
- RD – różnica ryzyka (ang. risk difference);
- RB – korzyść względna (relative benefit);
- NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional beneficial endpoint);
- MD – różnica średnich (ang. mean difference).

Skuteczność

Wyniki badania RCT

CHAMPION

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu CHAMPION był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli PASI 75 w 16. tygodniu terapii.

W 16. tygodniu terapii w grupie stosującej ADA w porównaniu do grupy stosującej MTX wykazano istotny statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100 oraz PGA 0-1:

- PASI 50 – 95/108 (88,0%) pacjentów w grupie ADA vs 68/110 (61,8%) w grupie MTX; RR=1,42 95%CI (1,21; 1,67);
- PASI 75 – 86/108 (79,6%) pacjentów w grupie ADA vs 39/110 (35,5%) w grupie MTX; RR=2,25 95%CI (1,72; 2,94);
- PASI 90 – 55/108 (50,9%) pacjentów w grupie ADA vs 15/110 (13,6%) w grupie MTX; RR=3,73 95%CI (2,25; 6,19);
- PASI 100 – 18/108 (16,7%) pacjentów w grupie ADA vs 8/110 (7,3%) w grupie MTX; RR=2,29 95%CI (1,04; 5,05);
- PGA 0-1 – 73,1/108 (67,7%) pacjentów w grupie ADA vs 30/110 (27,3%) w grupie MTX; RR=2,48 95%CI (1,78; 3,46).

Odnotowano również znamienne statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę PASI w grupie stosującej ADA w porównaniu do grupy stosującej MTX – 80,8/108 (74,8%) pacjentów w grupie ADA vs 54,3/110 (49,4) w grupie MTX; RR=1,52 95%CI (1,22; 1,89).

W 16. tygodniu terapii w grupie stosującej ADA w porównaniu do grupy stosującej MTX wykazano istotną statystycznie większą średnią bezwzględną zmianę PASI – MD=-5,80 95%CI (-8,07; -3,53).

W zakresie oceny jakości życia odnotowano istotną statystycznie większą różnicę w grupie stosującej ADA, w porównaniu do grupy stosującej MTX, w obu opisanych skalach:

- DLQI – MD=-3,40 95%CI (-5,75; -1,05);
- EQ-5D-VAS – MD=9,90 95%CI (2,93; 16,87).

Wyniki opracowań wtórnych

Sbidian 2020 (przegląd systematyczny Cochrane)

Celem przeglądu było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii systemowych stosowanych w leczeniu łuszczycy oraz opracowanie rankingu tych terapii w zależności od ich skuteczności i bezpieczeństwa. We włączonych do przeglądu badaniach oceniano łącznie 20 leków z 6 klas.

Populację opisywaną w publikacji stanowiło 51 749 pacjentów poddanych randomizacji w 140 badaniach. Średni wiek uczestników wynosił 45 lat (27 – 56,6 lat), większość stanowili mężczyźni (34 624). Średnia waga pacjentów wynosiła 85,5 kg (64 – 95 kg), a średnia wartość PASI na początku badania 20 (9,5 – 39). Większość włączonych badań obejmuje etap indukcji – od 8 do 24 tygodni od momentu rozpoczęcia analizowanej terapii.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby przeglądu Cochrane odnaleziono jedno badanie bezpośrednio porównujące ADA z konwencjonalnymi terapiami (MTX) – opisane wcześniej badanie CHAMPION.

Dla pierwszorzędowych punktów końcowych analiza wykazała istotne statystycznie różnice w zakresie skuteczności na korzyść ADA w porównaniu do MTX dla zmiany wartości PASI 90 (RR=3,73; 95% CI: 2,25; 6,19).

Dla drugorzędowych punktów końcowych analiza wykazała istotne statystycznie różnice w zakresie skuteczności na korzyść ADA w porównaniu do MTX dla zmiany wartości PASI 75 (RR=2,25; 95% CI: 1,72; 2,94), PGA 0-1 (RR=2,44; 95% CI: 1,79; 3,32) oraz DLQI (RR=-3,40; 95% CI: -5,75; -1,05).

Metaanaliza sieciowa

Na podstawie opracowanego porównania pośredniego dla skuteczności praktycznej w fazie indukcji wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść ADA względem MTX, CIC i ACI dla PASI 90, dla ADA względem ACI dla PASI 75 oraz dla ADA względem MTX i ACI dla PGA 0 1. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie jakości życia dla porównywanych interwencji.

Schmitt 2014

Publikacja Schmitt 2014 stanowi przegląd systematyczny z metaanalizą badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii systemowych stosowanych w leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Włączono 4 badania dotyczące stosowania ADA, z czego jedno dotyczyło porównania z MTX (badanie CHAMPION, opisane powyżej), zaś pozostałe porównania z PLC. Zgodnie z przedstawionymi wcześniej wynikami, wykazano wyższą skuteczność ADA nad PLC i MTX, z odsetkiem odpowiedzi PASI 75 na poziomie 53%-80%.

Wyniki dla skuteczności praktycznej

W badaniach skuteczności praktycznej odnotowano wyniki dla następujących punktów końcowych:

- PASI 100

Chiricozzi 2017

- 24 tydz. - 46,5% (n=99) pacjentów;
- 5. rok - 52,2% (n=23) pacjentów;

PsoRA (Inzinger 2016)

- 4 mies. - całkowita remisja (ang. complete remission) CR: 49/406 (12,7%) pacjentów;
- Armesto 2014
- 16 tydz. - 39% (naiwni: 40,4%) pacjentów;
- PASI 90
- Chiricozzi 2017
- 24 tydz. - 66,7% (n=99) pacjentów;
 - 5. rok - 82,6% (n=23) pacjentów;
- PsoRA (Inzinger 2016)
- 4 mies. - 140/406 (36,6%) pacjentów;
- Armesto 2014
- 16 tydz. - 76% (naiwni: 78,7%) pacjentów;
- Lopez-Ferrer 2013
- 16 tydz. - 49% (58/119) pacjentów, 30/49 (naiwni) vs. 28/70 (leczeni biologicznie), p=0,0226;
 - 6 mies. - 60% (62/103), 33/44 (naiwni) vs. 29/59 (leczeni biologicznie), p=0,0080;
 - 1. rok - 70% (59/84), 32/38 (naiwni) vs. 27/46 (leczeni biologicznie), p=0,0109;
 - 2. rok - 71% (47/66) pacjentów;
- PASI 75
- Chiricozzi 2017
- ✓ 24 tydz. - 76,8% (n=99) pacjentów;
 - ✓ 5. rok - 87,0% (n=23) pacjentów;
- PsoRA (Inzinger 2016)
- ✓ 4 mies. - 255/406 (66,1%) pacjentów;
- Armesto 2014
- ✓ 16 tydz. - 94% (naiwni: 95,7%) pacjentów;
- Lopez-Ferrer 2013
- ✓ 16 tydz. - 64% (76/119), 42/49 (naiwni) vs. 34/70 (leczeni biologicznie), p<0,0001;
 - ✓ 6 mies. - 67% (71/106), 37/46 (naiwni) vs. 34/60 (leczeni biologicznie), p=0,0178;
 - ✓ 1. rok - 76% (64/84), 34/38 (naiwni) vs. 30/46 (leczeni biologicznie), p=0,0093;
 - ✓ 2. rok - 83% (55/66) pacjentów;
- PASI 50
- PsoRA (Inzinger 2016)
- ✓ 4 mies. - 321/406 (83,2%) pacjentów;

- PASI
 - DermaReg (Svedbom 2020)
 - ✓ podczas leczenia podtrzymującego, tj. po 16 tyg. leczenia - średnie PASI: - 2,04 (95% CI -2,56; -1,51) ADA vs MTX;
 - Khobzey 2017
 - ✓ 1. rok. - zmiana PASI: -91,0%;
- PGA 0-1
 - ESPRIT (Menter 2017, Menter 2015)
 - ✓ 1. rok - 2630/4622 (56,9%) pacjentów;
 - ✓ 3. rok - 2044/3454 (59,2%) pacjentów;
 - ✓ 5. rok - 1150/1814 (63,4%) pacjentów;
 - ✓ 7. rok - 18/22 (81,8%) pacjentów;
 - PSOLAR (Strober 2016)
 - ✓ 6. mies. - średni spadek: - 298/595 (50,1%);
 - ✓ 12. mies. - średni spadek: - 238/421 (56,5%);
- %BSA
 - PSOLAR (Strober 2016)
 - ✓ 6. mies. - średni spadek: -10,6 ± 18,74 (n=570);
 - ✓ 12. mies. - średni spadek: -12,3 ± 19,14 (n=406);
- DLQI
 - DermaReg (Svedbom 2020)
 - ✓ podczas leczenia podtrzymującego, tj. po 16 tyg. leczenia - średnie DLQI: - 0,91 (95%CI -1,49; -0,34) ADA vs MTX;
 - Leman 2019
 - ✓ 16 tydz. - 90% (95%CI 80,8-94,6%) odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź definiowaną jako zmiana DLQI o ≥ 5 względem wyniku wyjściowego lub DLQI=0;
 - Khobzey 2017
 - ✓ 1. rok - zmiana DLQI: -91,2%;
 - ESPRIT (Menter 2017, Menter 2015)
 - ✓ 1. rok - średnia zmiana DLQI: -3,1 (+3,7; -9,1), n=2772;
 - ✓ 3. rok - średnia zmiana DLQI: -3,3 (+3,7; -10,1), n=1907;
 - ✓ 5. rok - średnia zmiana DLQI: -3,8 (+3,0; -10,5), n=779;
 - ✓ 7. rok - średnia zmiana DLQI: -10,2 (-2,9; -17,4), n=16;
 - PSOLAR (Strober 2016)
 - ✓ 6. mies. - DLQI 0-1: 222/510 (43,5%);
 - ✓ 12. mies. - DLQI 0-1: 176/352 (50,0%).

Bezpieczeństwo

Wyniki badania RCT

CHAMPION

Po 16 tygodniach terapii nie stwierdzono wystąpienia poważnych infekcji w żadnej z badanych grup. Zdarzenia niepożądane (AE), poważne zdarzenia niepożądane (SAE) i infekcje inne niż poważne występowały z podobną częstością w obu grupach, przy czym różnice nie były istotne statystycznie. AE prowadzące do przerwania leczenia występowały częściej w grupie MTX, jednak różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.

Wśród zdarzeń niepożądanych, jakie wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów, jedynie infekcje wirusowe występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie ADA w porównaniu do grupy MTX. Częstość zmian w wynikach parametrów wątrobowych między grupami była nieistotna statystycznie.

Wyniki opracowań wtórnych

Sbidian 2020 (przegląd systematyczny Cochrane)

Zgodnie z wynikami przeglądu nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie bezpieczeństwa między porównywanymi interwencjami, w tym ADA a MTX dla ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) oraz dla zdarzeń niepożądanych ogółem.

Schmitt 2014

W analizie bezpieczeństwa nie wykazano istotnych różnic między ADA a MTX w ocenie odsetka zdarzeń niepożądanych.

Wyniki analizy bezpieczeństwa z badań obserwacyjnych

W badaniach obserwacyjnych prowadzonych w rzeczywistych warunkach praktyki klinicznej (mniej rygorystyczne kryteria włączenia, większa liczba uczestników) wyniki odnoszące się do profilu bezpieczeństwa adalimumabu są porównywalne do wyników pochodzących z badania klinicznego CHAMPION.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Analiza wyników efektywności praktycznej

W wyniku wyszukiwania aktualizacyjnego Agencji odnaleziono 4 publikacje odnoszące się do efektywności praktycznej ocenianej technologii:

- Topaloglu 2020 – wielośrodkowe, retrospektywne badanie, którego celem było porównanie AE występujących podczas stosowania różnych terapii biologicznych (m.in. ADA) w leczeniu łuszczycy. Do badania włączono 464 pacjentów, u których zastosowano 635 cykli leczenia, z czego 249 było cyklami ADA.

Wśród pacjentów leczonych ADA odnotowano 154 (61,8%) AE, 11 (4,4%) SAE, 23 (9,2%) AE prowadzących do przerwania leczenia oraz 101 (40,7%) infekcji.

- Ozcelik 2020 – retrospektywne badanie obserwacyjne mające na celu zbadanie charakterystyki dorosłych pacjentów przyjmujących leczenie biologiczne w terapii łuszczycy. Do badania włączono 103 pacjentów (101 z łuszczycą plackowatą), z których 102 przyjmowało wcześniej terapie konwencjonalne, a 40 również terapie biologiczne (m.in. ADA, 18%). W momencie zakończenia obserwacji wszyscy pacjenci przyjmowali terapie biologiczne, z czego najwięcej, 27,2% ADA. Wśród 28 pacjentów stosujących ADA, 22 było naiwnych na leczenie biologiczne.

Zgodnie z wynikami po 6, 12, 24 i 52 tyg. obserwacji odpowiednio 63,6%, 95,2%, 95,2%, 100% pacjentów naiwnych uzyskało PASI 75, zaś odpowiednio 9,1%, 42,9%, 76,2%, 68,8% uzyskało PASI 90.

- Mahil 2020 Przegląd systematyczny z metaanalizą porównujący skuteczność i tolerowanie (bezpieczeństwo) terapii biologicznych w leczeniu łuszczycy.

Wg autorów przeglądu ADA należy do grupy skutecznych i dobrze tolerowanych leków. Oszacowano większą ok. 20 razy szansę na osiągnięcie PASI 90/PGA 0-1 po 10-16 tygodniach terapii względem PLC (OR: 20,88, 95%CI 14,46; 30,15). Średnia zmiana DLQI po 10-16 tygodniach terapii względem PLC wynosiła -7,27 (95%CI -8,40; -6,14). Niewielu pacjentów zrezygnowało ze stosowania ADA z powodu działań niepożądanych po 10-16 tygodniach terapii względem PLC (OR: 0,70, 95%CI 0,44; 1,09).

- Karpińska-Mirecka 2020 – przegląd systematyczny z metaanalizą badań dotyczący wpływu wybranych terapii przeciw łuszczycy (leków biologicznych i małych cząsteczek) na jakość życia dorosłych pacjentów (DLQI) z uwzględnieniem rasy pacjenta, użytych komparatorów, dawki leków i czasu trwania terapii. Dla ADA odnaleziono 4 badania (łącznie 1 632 pacjentów, wśród których 80% było rasy kaukaskiej), w których dane były zbierane po 12, 16 lub 24 tygodniach.

We wszystkich badaniach wykazano pozytywny wpływ terapii na DLQI. Zgodnie z wynikami stosowanie ADA powoduje wzrost jakości życia mierzonej w skali DLQI – przed zastosowaniem ADA wartość DLQI wahała się od 11,3±6,6 do 14,6±7,1, a po leczeniu od 2,4+/-6,3 do 5,28+/-6,49 w zależności od badania.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- W ramach analizy odnaleziono jedynie badanie porównujące adalimumab z metotreksatem. Natomiast nie zidentyfikowano danych dotyczących porównania adalimumabu z pozostałymi komparatorami, tj. cyklosporyną i acytretyną.
- W przypadku zidentyfikowanych opracowań z zakresu efektywności praktycznej, w większości z nich uwzględniano także pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni biologicznie, co nie do końca odpowiada wnioskowanej populacji i może wpływać na uzyskane wyniki.
- Zidentyfikowane opracowania wtórne nie do końca odpowiadają kryteriom włączenia zdefiniowanym w niniejszej analizie, ponieważ w obu opracowaniach uwzględniano także inne terapie i porównania.
- W badaniu CHAMPION dopuszczone było stosowanie równocześnie z badanymi terapiami innych preparatów leczniczych, obejmujących: kortykosteroidy miejscowe, kwas foliowy, szampony lecznicze, substancje zmiękczające.
- W badaniu CHAMPION pacjenci nie mogli stosować wcześniejszego leczenia metotreksatem ani antagonistami TNF. Nie podano także informacji dot. stosowanych uprzednio terapii systemowych (klasycznych i/lub biologicznych), zarówno w zakresie liczby jak i rodzaju zastosowanych terapii.
- W większości włączonych do przeglądu systematycznego badań nie ma możliwości wyróżnienia subpopulacji pacjentów stosujących [redacted] przed włączeniem terapii ADA.
- Badanie pierwotne CHAMPION i część badań dotyczących skuteczności praktycznej (Leman 2019, Chiricozzi 2017, ESPRIT (Menter 2017, Menter 2015), Armesto 2015, Yiu 2017) były przeprowadzone dla innego produktu (lek Humira) zawierającego tę samą substancję czynną co lek wnioskowany. W pozostałych badaniach nie wskazano analizowanego produktu leczniczego.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523).

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z odnalezieniem badania RCT dowodzącego wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Celem analizy ekonomicznej (AE) jest ocena opłacalności stosowania adalimumabu (produkt leczniczy Hyrimoz) w

umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego. Dla porównania adalimumabu z

zastosowano analizę użyteczności kosztów (ang. cost utility analysis, CUA)

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta),
- horyzont czasowy 10-letni,
- uwzględnienie kosztów: interwencji i komparatorów, monitorowania leczenia, leczenia w PL B.47 w ramach 3. i kolejnych linii leczenia, leczenia standardowego.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie adalimumabu w miejsce [REDACTED]

Wyniki analizy przeprowadzonej w perspektywie wspólnej są zbliżone do wyników analizy przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED]

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości testując 14 możliwych scenariuszy oraz analizę probabilistyczną.

Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wnioskowanie z analizy podstawowej wykazując, iż ADA [REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo efektywności kosztowej ADA wyniosło w perspektywie NFZ [REDACTED]

¹ 155 514 zł/QALY

[redacted] natomiast [redacted]. Wyniki analizy z perspektywy wspólnej były zbliżone.

Ograniczenia

Należy zaznaczyć, że ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na niepewność oszacowań analizy ekonomicznej.

Źródło danych dotyczących skuteczności klinicznej w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie [redacted]

[redacted] Należy przy tym wskazać, że wyniki badania trwającego 16 tygodni ekstrapolowano na 10-letni horyzont czasowy. Czas trwania badania został skomentowany w opublikowanej publikacji Batchelor 2009, w którym wskazywano, że 16 tygodniowy okres obserwacji w przypadku choroby przewlekłej jaką jest łuszczyca, jest okresem zbyt krótkim. W tym kontekście dodatkowe wątpliwości budziły wyniki otrzymane dla ramienia komparatora (MTX), które w zakresie odpowiedzi PASI 75 były niższe niż w innych opublikowanych badaniach. Istotnym jest także, że populacja włączona do badania, nie odpowiada w [redacted]

Wartości użyteczności wykorzystane w modelu pochodzą z [redacted]

Istotnym założeniem wnioskodawcy jest [redacted]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania populacji oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

Należy również wskazać, że uwzględnione w analizie wnioskodawcy koszty pochodzą z analizy ekonomicznej i modelowane są w oparciu o wyniki skuteczności klinicznej ADA i komparatorów. Zatem ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej wnioskodawcy stanowią również ograniczenia BIA.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne PTD 2018 (polskie)
- French Society of Dermatology FSD 2018 (Francja)

- National Institute for Health and Care Excellence NICE Pathways - psoriasis 2019 (brytyjskie)
- American Academy of Dermatology - National Psoriasis Foundation AAD-NPF 2019 (amerykańskie)
- European Dermatology Forum / European Academy of Dermatology and Venereology / International Psoriasis Council EDF/EADV/IPC 2015/2017 (europejskie)
- British Association of Dermatologists BAD 2017 (brytyjskie)
- Australasian College of Dermatologists ACD 2017 (australijskie)
- Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis GRAPPA 2015 (międzynarodowe).

Podsumowując, wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie adalimumabu w przebiegu łuszczycy pospolitej. Przy czym jedynie wytyczne francuskie FSD 2018 i brytyjskie BAD 2017 odnoszą się do liczby wcześniej stosowanych terapii systemowych. Według FSD 2018 adalimumab zalecany jest po niepowodzeniu dwóch metod terapii systemowej, w tym metotreksatu i cyklosporyny lub fototerapii, lub wystąpienia przeciwwskazań. Analogiczne sformułowane są zalecenia BAD 2017, jednak dodatkowo dopuszczają one zastosowanie adalimumabu już po pierwszym leczeniu systemowym, u pacjentów którzy spełniają kryteria dotyczące zaawansowania choroby i jednocześnie cierpią na łuszczycowe zapalenie stawów, lub cierpią na nawrotową postać łuszczycy (np.: objawy szybko powracają po odstawieniu terapii, która nie może być kontynuowana). Wytyczne NICE 2019 oraz EDF/EADV/IPC 2015 zalecają zastosowanie adalimumabu po leczeniu miejscowym oraz po fototerapii i leczeniu systemowym, bez wyszczególnienia ile leków należy wykorzystać w leczeniu systemowym.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Hyrimoz, natomiast zidentyfikowano 4 rekomendacje pozytywne dla leku Humira – wszystkie wskazują na stosowanie adalimumabu u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie, u których występują przeciwwskazania lub nietolerancja leczenia PUVA, MTX i CIC:

- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2008 (Wielka Brytania)
- Scottish Medicines Consortium SMC 2008 (Szkocja)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2008 (Kanada)
- Zorginstituut Nederland ZN 2008 (Holandia).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Hyrimoz jest finansowany w [redacted] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19.02.2021 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.1777.2020, PLR.4500.1778.2020), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Hyrimoz (adalimumabum), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 wstrzykiwacze 0,8 ml, kod EAN: 07613421020880; Hyrimoz (adalimumabum), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml z zabezpieczeniem igły, kod EAN: 07613421020897, we wskazaniu: [redacted]

[redacted] umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 50/2021 z dnia 10 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu: [redacted]

[redacted] umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2021 z dnia 10 maja 2021 roku w sprawie oceny leku Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu: [redacted]
[redacted] umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.
2. Raport nr OT.4230.5.2021 „Wniosek o objęcie refundacją leku Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu: [redacted]
[redacted] umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego”. Data ukończenia: 28.04.2021 r.