



Rekomendacja nr 240/2014

z dnia 17 listopada 2014 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira
(adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz., Humira
(adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 fiołki, w ramach
programu lekowego „Leczenie adalimumabem młodzieńczego
idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym
(ICD-10 M 08)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz., Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 fiołki, w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 08)”.

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz., Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 fiołki, w ramach zmodyfikowanego istniejącego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawania go pacjentom bezpłatnie.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, iż odnalezione dowody naukowe wskazują na skuteczność kliniczną rozpatrywanej technologii.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność adalimumabu względem aktywnej terapii w populacji chorych na MIZS. Na podstawie porównania pośredniego wyników 3 randomizowanych badań klinicznych (Lovell 2000, Lovell 2008, Wallace 2012) nie wykazano różnicy pomiędzy skutecznością adalimumabu i etanerceptu. Należy mieć jednak na uwadze, że badania wykazały się średnią homogenicznością, a zatem wnioskowanie na podstawie powyższego porównania może być obarczone błędem.

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie inhibitorów TNF-alfa, w tym adalimumabu w monoterapii lub skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu skąpostawowej, wielostawowej oraz układowej postaci MIZS, nie wskazując



przy tym na konkretny lek o tym mechanizmie działania, uznając skuteczność adalimumabu i etanerceptu za podobną.

Uzgodniony projekt programu lekowego „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” dotyczy stosowania jednego leku - adalimumabu we wnioskowanej populacji. W ocenie Prezesa wskazane jest funkcjonowanie jednego programu lekowego, uwzględniającego możliwość stosowania zarówno adalimumabu, jak i etanerceptu. Wobec powyższego konieczna jest modyfikacja istniejącego programu lekowego pod tym względem.

Przedmiot wniosku

Wnioskodawca, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz., kod EAN 5909990005055, Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 fiołki, kod EAN 5909990005031 we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 08)”, wnioskuje o kategorię dostępności refundacyjnej: lek stosowany w ramach programu lekowego, z deklarowanym poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, oraz zaproponował cenę zbytu netto [redacted] dla obu postaci wnioskowanego produktu leczniczego. Wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS; ICD-10: M08) jest najczęstszą przewlekłą układową chorobą tkanki łącznej wieku rozwojowego o podłożu autoimmunologicznym. Według kryteriów przyjętych przez Międzynarodową Ligę ds. Walki z Reumatyzmem (ILAR - *International League Against Rheumatism*), MIZS dotyczy heterogennej grupy zapaleń stawów rozpoczynających się przed 16. r.ż. i trwających co najmniej 6 tyg. Szczyt zachorowań stwierdza się między 1. a 3. r.ż., częściej u dziewczynek.

MIZS jest chorobą rzadką, może rozpocząć się u dzieci przed 16. r.ż. i dotyczy 80-100 zachorowań/100 tys. dzieci. Postać wielostawowa ma dwa szczyty zachorowań: między 2. i 4. r.ż. oraz między 6. i 12. r.ż. Zdaniem zapytanych ekspertów klinicznych zapadalność wynosi około 5/100 000, natomiast chorobowość około 100/100 000.

MIZS o początku uogólnionym (postać układowa, uMIZS) ma najcięższy przebieg kliniczny i najpoważniejsze następstwa. Stanowi 10-20% wszystkich postaci MIZS, występuje z jednakową częstością u obu płci. Choroba ma charakterystyczne objawy, do których zalicza się: nawracająca gorączka, wysypka skórna najczęściej na tułowie, zapalenie stawów, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych lub/oraz wątroby/śledziona. Wskaźniki laboratoryjne mogą być znacznie podwyższone. Obecnie można wyróżnić 2 podgrupy choroby: z dominującymi objawami układowymi lub stawowymi.

MIZS o początku wielostawowym (co najmniej 5 stawów, wMIZS) występuje u 20-30% chorych. Rozpoczyna się na ogół w wieku dojrzwania, może mieć ostry początek ze stanami podgorączkowymi, sztywnością poranną oraz znacznie podwyższonymi czynnikami zapalnymi.

Celem postępowania farmakologicznego w MIZS jest zmniejszenie aktywności zapalnej i immunologicznej choroby, aby nie dopuścić do postępującej dysfunkcji narządu ruchu.

W ramach I linii leczenia w przebiegu wMIZS oraz u pacjentów z uMIZS z dominacją objawów stawowych stosuje się: metotreksat (MTX), inne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. *disease-modifying antirheumatic drugs* DMARDs), niebiologiczne (leflunomid, sulfasalazyna, chlorochina cyklosporyna A, azatiopryna), niesteroidowe leki przeciwzapalne (ang. *non-steroid anti-inflammatory*

drugs NLPZ), iniekcje dostawowe glikokortykosteroidów (GKS), systemowe leczenie GKS (głównie w uMIZS) i czynnik reumatoidalny (ang. rheumatoid factor RF wMIZS). Natomiast w przebiegu uMIZS z dominacją objawów narządowych stosuje się: NLPZ, systemowe leczenie GKS. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi na terapię I linii lub nietolerancji leczenia wytyczne wskazują na stosowanie terapii DMARDs biologicznej – w przebiegu wMIZS i uMIZS z dominacją objawów stawowych: antagonistów TNF- α (etanercept, adalimumab); w przebiegu uMIZS z dominacją objawów narządowych: anakinra, tocilizumab.

Opis wnioskowanego świadczenia

Adalimumab (ADA) wiąże się swoiście z TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki, co w rezultacie prowadzi do zahamowania jego biologicznej czynności.

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).

Adalimumab zwykle stosuje się łącznie z metotreksatem w maksymalnej zalecanej lub tolerowanej przez chorego dawce lub w monoterapii w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do stosowania metotreksatu. W takim przypadku adalimumab należy podawać z innymi wymienionymi w programie lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh), wyjątkowo w monoterapii.

Wnioskowane jest stosowanie adalimumabu w ramach nowego programu lekowego: "*Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 08)*", przy czym należy zaznaczyć, że wniosek dotyczy populacji dzieci od 2 roku życia, natomiast aktualnie ADA jest refundowany w ramach istniejącego programu lekowego u chorych w wieku 13 lat i powyżej.

Alternatywna technologia medyczna

Jako komparator dla adalimumabu (ADA) w populacji z chorych z MIZS wybrano inny inhibitor TNF-alfa – etanercept (ETN). Wskazana technologia alternatywna jest zalecana jako standard leczenia w świetle odnalezionych rekomendacji klinicznych polskich oraz zagranicznych, zarówno w terapii wielostawowej, jak i skąpostawowej postaci MIZS. Według opinii ekspertów stanowi ona również aktualną praktykę kliniczną w Polsce. Ponadto jest ona finansowana ze środków publicznych.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ADA w leczeniu MIZS o przebiegu agresywnym. Do AKL wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją:

- 1 (porównujące ADA+/-MTX względem braku terapii (PLC+/-MTX w populacji wMIZS w wieku 4-17 lat *Lovell 2008*);
- 2 badania porównujące ETN+MTX względem PLC + MTX w populacji wMIZS w wieku 4-17 lat (*Lovell 2000*) lub w wieku 2–17 lat (*Wallace 2012*);

a także jednoramienne badanie kliniczne (*Kingsbury 2014*), do którego włączano chorych w wieku 2-4 lata lub starszych o masie ciała nieprzekraczającej 15 kg oraz badanie eksperymentalne *Magli 2013*. Do oceny skuteczności praktycznej oraz bezpieczeństwa ADA włączono 4 badania jednoramienne (*Tynjala 2008, Biester 2007, Kotaniemi 2012, Trachana 2011*) oraz 2 publikacje rejestrów chorych z MIZS (*Otten 2013 oraz Zannin 2013*). Populację badaną w próbach *Magli 2013* oraz *Zannin 2013* stanowili odpowiednio chorzy z wielostawową i skąpostawową postacią MIZS oraz tylko ze skąpostawową postacią MIZS.

Do analizy weryfikacyjnej Agencji włączono wszystkie odnalezione przez wnioskodawcę RCT oraz badania jednoramienne *Kingsbury 2014*, *Zannin 2013*, *Magli 2013*, co było podyktowane przede wszystkim oceną jakości dowodów naukowych, opisem metodyki oraz zgodnością tematyki z ocenianym problemem decyzyjnym.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE ADA vs PLC

Skuteczność ADA w populacji pacjentów w wieku 2-17 lat

Analiza wyników badania *Lovell 2008* wykazała, iż kontynuacja monoterapii ADA vs odstawienie leczenia (PLC) istotnie statystycznie nie zwiększała szansy wystąpienia odpowiedzi PedACR30, PedACR50, PedACR70 oraz PedACR90 ocenianej po 32 tyg. trwania fazy randomizowanej. Natomiast w przypadku ADA+MTX stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej technologii odnośnie uzyskania odpowiedzi PedACR30, PedACR50 oraz PedACR70.

Terapia ADA zarówno w monoterapii jak i w skojarzeniu z MTX vs zaprzestanie terapii (PLC+/-MTX) nie poprawiała istotnie statystycznie parametrów składowych odpowiedzi PedACR, tj. ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza oraz rodziców lub chorego, stężenia białka C-reaktywnego, za wyjątkiem istotnie statystycznego obniżenia poziomu białka CRP po leczeniu ADA+MTX.

W zakresie punktu końcowego: redukcja zaostrzeń choroby wg PedACR30, istotny statystycznie spadek liczby zaostrzeń choroby w grupie chorych przyjmujących ADA vs PLC obserwowano między 28-32 tyg. trwania fazy randomizowanej. Dla ADA stosowanego w skojarzeniu z MTX istotną statystycznie redukcję zaostrzeń choroby względem grupy PLC+MTX zaobserwowano dopiero w 32 tyg., pod koniec fazy randomizowanej.

Skuteczność ADA w populacji pacjentów w wieku 2-4 lat oraz powyżej 4 lat o masie ciała nieprzekraczającej 15 kg

Wyniki na podstawie NCT00775437 (publikacja *Kingsbury 2014*, raport EMA 2013) dla punktu końcowego: odpowiedź PedACR30/50/70/90, mierzonego w 3 miesięcznych odstępach czasu wskazują, iż po 12 tyg. terapii odpowiedź PedACR30/50 uzyskało 90-93% chorych, natomiast odpowiedź wg PedACR70 i 90 odpowiednio około 60% i 38% chorych. W trakcie kolejnych obserwacji (co 3 miesiące), odpowiedź PedACR30 utrzymała się u około 80-90% chorych oraz obserwowano nieznaczny wzrost odsetka chorych z PedACR50/70/90, za wyjątkiem punktu czasowego 60 tygodni.

W wyniku leczenia ADA obserwowano istotną klinicznie poprawę już po 12 tygodniach terapii we wszystkich ocenianych parametrach za wyjątkiem poziomu białka C-reaktywnego. W trakcie terapii ADA obserwowano postępującą redukcję aktywności choroby w ocenie lekarza, jak też pacjenta/opiekunów (\downarrow PaGA/PhGA), natężenia bólu w ocenie pacjenta (skala VAS) oraz redukcję niepełnosprawności (\downarrow DICHAQ). Ocena parametrów dotyczących kondycji stawów dotkniętych chorobą wskazuje, iż w trakcie terapii ADA występuje utrzymująca się poprawa ruchomości stawów (\downarrow LOM6) z towarzyszącą jej redukcją bolesności (\downarrow TJC75) oraz opuchnięcia (\downarrow SJC66).

Wyniki odnośnie jakości życia mierzonej w skali CHQ-PF50 (ang. Child Health Questionnaire 50-item Parent Form) zaprezentowane w raporcie EMA 2013 wskazują, że odnotowana poprawa utrzymywała się na zbliżonym poziomie po 12 i 24 tyg. obserwacji lub następowała dalsza poprawa odpowiedzi ocenianej w poszczególnych komponentach kwestionariusza użytego do oceny. W odniesieniu do wszystkich ocenianych parametrów obserwowano poprawę przekładającą się na jakość życia pacjentów (wyrażoną średnią zmianą \pm SD), a zwłaszcza w zakresie funkcjonowania fizycznego, ograniczeń fizycznych i społecznych, odczuwania bólu lub dyskomfortu, ogólnym poczuciu zdrowia.

PORÓWNANIE POŚREDNIE ADA vs ETN

Ponieważ nie odnaleziono badań porównujących ADA z aktywnym leczeniem, w tym wybranym komparatorem – etanerceptem (ETN), wnioskodawca dla wybranych punktów końcowych przeprowadził porównanie pośrednie metodą Bucher'a poprzez wspólną grupę referencyjną

(PLC lub PLC +/-MTX). Porównanie pośrednie ADA względem technologii opcjonalnej ETN, stosowanych w populacji chorych z wielostawową postacią MIZS nie wykazało istotnych statystycznie różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie redukcji zaostrzeń choroby według kryteriów PedACR30, w 12-16 tyg. fazy randomizowanej oraz w zakresie uzyskania punktu końcowego PedACR70 ok. 32 tygodnia fazy randomizowanej.

Wnioskowanie z porównania pośredniego może być oparte jedynie na dowodach naukowych spójnych pod względem metodyki i populacji badanej. Homogeniczność badania dla ADA względem obu badań dla ETN została oceniona jako średnia. Za główną różnicę między badaniami uznano długość fazy randomizowanej oraz długość trwania MIZS. Stwierdzono także występowanie kointerwencji (*Wallace 2012*). Oprócz ograniczeń wynikających z heterogeniczności badań interpretując wyniki porównania pośredniego, należy mieć na uwadze różnice, które obniżają jakość przeprowadzonej analizy, tj.: różnice pomiędzy badaniami w odniesieniu do odsetka pacjentów doświadczających pierwszorzędowego punktu końcowego w grupach kontrolnych (PLC, PLC+MTX); znaczące różnice w częstości występowania punktu końcowego – zaostrzenie choroby – między grupą PLC w badaniu *Lovell 2008* (ADA) a *Lovell 2000* (ETN); odmiennie zdefiniowane pierwszorzędowe punkty końcowe, co jest bezpośrednio związane z różnicami w obszarze założeń metodycznych obu badań; aspekt liczebności chorych w poszczególnych ramionach badania (mało liczne grupy pacjentów).

Bezpieczeństwo stosowania

Poniżej zaprezentowano jedynie wyniki dla porównania ADA+/-MTX vs PLC+/-MTX ponieważ wyniki wykonanego przez wnioskodawcę porównania pośredniego ADA+/-MTX vs ETN+/-MTX w zakresie punktów końcowych związanych z oceną bezpieczeństwa, tj.: częstość występowania zgonów oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, nie wpływają na wnioski o bezpieczeństwie terapii adalimumabem.

Bezpieczeństwo ADA w populacji chorych w wieku 4-17 lat

Analizę bezpieczeństwa terapii ADA +/- MTX oparto o dane zawarte w publikacji *Lovell 2008*. W poszczególnych ramionach badania, gdzie pacjenci stosowali ADA w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX obserwowano wyższą liczbę jakichkolwiek działań niepożądanych (AE) w porównaniu do grupy PLC (odpowiednio ADA vs PLC: 171 vs 153 oraz ADA+MTX vs PLC + MTX: 234 vs 155). Ponadto, w przypadku terapii ADA obserwowano zbliżoną liczbę działań niepożądanych związaną z miejscem iniekcji niezależnie od tego czy chorzy przyjmowali dodatkowo MTX. Działania niepożądane takie jak zakażenia górnych dróg oddechowych oraz zakażenia wirusowe występowały w podobnym nasileniu w grupach aktywnie leczonych inhibitorem TNF-alfa, jak i PLC+/-MTX. Zgodnie z publikacją *Lovell 2008* w trakcie badania nie zaobserwowano ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem.

Bezpieczeństwo ADA w populacji pacjentów w wieku 2-4 lat oraz powyżej 4 lat o masie ciała nieprzekraczającej 15 kg

Zgodnie z protokołem badania I-rzędowy punkt końcowy badania *Kingsbury 2014* dotyczył oceny bezpieczeństwa terapii ADA. W czasie trwania badania odnotowano wystąpienie 133 zdarzeń niepożądanych, w tym 8 zdarzeń niepożądanych o co najmniej przypuszczalnym związku z leczeniem w ocenie badacza, ciężkie zdarzenia niepożądane związane lub prawdopodobnie niezwiązane z terapią ADA, AE związane z miejscem wstrzyknięcia oraz infekcje.

Bezpieczeństwo ADA w obserwacyjnych badaniach jednoramiennych

Zgodnie z informacjami zawartymi w publikacji *Zannin 2012*, w ramieniu ADA, dla średniego okresu obserwacji wynoszącego 18 miesięcy u chorych cierpiących na skąpostawową postać MIZS (łącznie liczba pacjentów N=43), nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie wystąpiły u 4,7% chorych (n=2).

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) Humira, najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią ADA są: zakażenia, odczyny w miejscu wstrzyknięcia, bóle głowy i bóle mięśniowo-szkieletowe. Ponadto w ChPL Humira zamieszczono informację o możliwości wystąpienia ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem preparatami z grupy inhibitorów TNF-alfa: zgonów i zagrażających życiu zakażeń (w tym posocznicy, zakażeniach oportunistycznych i gruźlicy), reaktywacji zapalenia wątroby typu B oraz rozmaitych nowotworów złośliwych. Typ i częstość występowania działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były podobne do obserwowanych u dorosłych chorych.

W wyniku wyszukiwania dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa na stronie internetowej EMA (komunikaty Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) odnaleziono informacje o powiązanych ze stosowaniem leku możliwym występowaniem nasilenia choroby wrzodowej, złośliwych nowotworów mózgu, zapalenie skórno-mięśniowego w ciągu 30 dni od rozpoczęcia terapii (zalecenie odnośnie uwzględnienia występowania powyższych działań w raporcie PSUR). Ponadto PRAC uznał za zasadne zbadanie zależności między występowaniem syndromu rekonstrukcji immunologicznej (ang. reconstitution inflammatory syndrome, IRIS), a odstawieniem terapii ADA.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zobowiązał się do zapewnienia, iż



Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem przedłożonej analizy ekonomicznej była ocena kosztów stosowania adalimumabu (Humira) w porównaniu z etanerceptem (Enbrel), zakładając finansowanie ADA ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu [Leczenia adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)], co wiąże się z poszerzeniem populacji chorych, u których jest on refundowany, o pacjentów w wieku od 2 do 13 lat.

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów (CMA), na podstawie założenia o braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy adalimumabem a etanerceptem, stwierdzonego w oparciu o wyniki porównania pośredniego. Ze względu na brak badań umożliwiających zarówno bezpośrednie jak i pośrednie porównanie ADA z ETN w populacji chorych w wieku od 2 do 4 lat, wnioskodawca przeprowadził CMA jedynie w grupie chorych w wieku od 4 do ukończenia 18 r.ż., czyli nie dla całej populacji docelowej, którą stanowią chorzy na MIZS w wieku od 2 do 18 r.ż. W związku z powyższym oraz w wyniku potwierdzenia zasadności wyboru przyjętej techniki analitycznej – na podstawie nadesłanych opinii ekspertów klinicznych oraz odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, zdecydowano się na wykonanie oszacowań własnych Agencji, obejmujących całą wnioskowaną populację chorych (od 2 do ukończenia 18 r.ż.).

Obliczenia wykonane zostały w perspektywie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), a także w perspektywie wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ i pacjenta). Długość horyzontu czasowego przyjętego w analizie wnioskodawcy w zależności od populacji wynosi:

- dla populacji chorych w wieku 4-18 lat (CMA): horyzont czasowy równy 14 lat (od momentu rozpoczęcia 4 r.ż. do chwili ukończenia 18 r.ż.);

- dla populacji chorych w wieku 2-4 lata (dodatkowa analiza CUR): horyzont czasowy równy 2 lata.

W CMA Wnioskodawcy uwzględniono jedynie koszty, dlatego w tej analizie uwzględniono jedynie stopę dyskontową dla kosztów (5%). Ponadto w analizie dodatkowej – CUR – uwzględniono również 3,5% stopę dyskontową dla wyników zdrowotnych.

Bezpośrednie koszty medyczne obejmowały:

- CMA: koszty leków (ADA i ETA), koszty podania leku;
- analiza CUR: koszty leków (w tym też MTX), koszty podania leku (w tym też MTX), koszt kwalifikacji chorych do programu lekowego, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Wyniki CMA wnioskodawcy dla subpopulacji pacjentów w wieku od 4 do ukończenia 18 r.ż. wskazują, iż całkowity koszt leczenia ADA w porównaniu do terapii z zastosowaniem ETN, niezależnie od perspektywy, w wariancie bez uwzględnienia RSS, jest [redacted], zaś w wariancie z uwzględnieniem RSS jest [redacted].

Natomiast wyniki CMA w podgrupie chorych w wieku od 2 do 4 lat, przedstawione w przedłożonym modelu, wskazują, że całkowity koszt leczenia ADA względem ETN w wariancie bez uwzględnienia RSS jest wyższy o [redacted], natomiast w wariancie z uwzględnieniem RSS jest wyższy o [redacted].

Wyniki CMA wnioskodawcy uzyskane w perspektywie NFZ są tożsame z wynikami dla perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta)

Progowa cena zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Humira, obliczona zgodnie z zapisami § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws wymagań minimalnych, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania ADA vs ETN jest równa zero (dla subpopulacji chorych w wieku 4-17 lat) w wariancie bez RSS wynosi [redacted], zaś w wariancie z RSS jest równa [redacted].

W dodatkowej analizie, dla obu podgrup wiekowych populacji docelowej, wykazano, iż współczynnik CUR jest wyższy dla ADA niezależnie od perspektywy i uwzględnienia zaproponowanego RSS.

W perspektywie płatnika, koszt całkowity interwencji dla podgrupy 4-17 lat wyniósł [redacted] zł, CUR równy [redacted] bez RSS, z uwzględnieniem RSS wyniosły one odpowiednio: [redacted]. W perspektywie wspólnej, koszt całkowity interwencji wyniósł [redacted] bez RSS, z uwzględnieniem RSS wyniosły one odpowiednio [redacted].

W perspektywie płatnika, koszt całkowity interwencji dla podgrupy 2<4 lat wyniósł [redacted] bez RSS, z uwzględnieniem RSS wyniosły one odpowiednio: [redacted]. W perspektywie wspólnej koszt całkowity interwencji wyniósł [redacted] bez RSS, z uwzględnieniem RSS wyniosły one odpowiednio: [redacted].

Analiza Agencji

Ze względu na przedstawienie wyników przedłożonej AE w podziale na dwie subpopulacje: od 2 do 4 lat oraz od 4 do ukończenia 18 r.ż. oraz w świetle analizowanego problemu decyzyjnego – poszerzenia populacji docelowej, u której może być podawany ADA, o subpopulację dzieci od 2 do 13 r.ż. – co łącznie daje populację docelową obejmującą dzieci w wieku od 2 do ukończenia 18 r.ż., zdecydowano się przeprowadzić oszacowania własne Agencji. Wykonane obliczenia własne, przeprowadzone z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy, dotyczą analizy minimalizacji kosztów w całej wnioskowanej populacji łącznie (bez podziału na podgrupy wiekowe).

Oszacowania własne Agencji wykazują, iż w przypadku przeprowadzenia CMA dla całej wnioskowanej populacji chorych, całkowity koszt leczenia ADA względem terapii ETN, niezależnie od perspektywy, w wariantcie bez uwzględnienia RSS jest [redacted], natomiast w wariantcie z uwzględnieniem RSS jest wyższy o [redacted]. Ceny progowe, zgodne z zapisami § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws wymagań minimalnych, wynoszą zaś odpowiednio: w wariantcie bez RSS - [redacted], zaś w wariantcie z RSS jest równa [redacted].

Natomiast oszacowana progowa cena zbytu netto jednostkowego opakowania wnioskowanego produktu leczniczego, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania porównywanych interwencji (ADA vs ETN) jest równa zero (w całej populacji docelowej), w wariantcie bez RSS wynosi 3 001,63 zł, zaś w wariantcie z RSS jest równa 3 336,73 zł.

Wyniki analizy wrażliwości, przeprowadzonej przez Wnioskodawcę dla większości testowanych parametrów, wykazały dla CMA w populacji 4-17 lat, że zarówno przy zastosowaniu jak i nie proponowanego RSS, koszt stosowania produktu leczniczego Humira jest niższy niż koszt terapii produktem leczniczym Enbrel. Wyjątek stanowi przyjęcie alternatywnego schematu dawkowania ETN, który powoduje znaczny wzrost (o 548%) inkrementalnego kosztu leczenia ADA względem kosztu terapii ETN. Również dla 0% dyskontowej w wariantcie bez uwzględnienia RSS wykazano niewielki (6%) wzrost inkrementalnego kosztu całkowitego ADA vs ETN. Wykazano natomiast, że brak korekty parametru wzrost nie ma wpływu na wynik analizy. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla CMA otrzymane w obu perspektywach są tożsame.

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. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanego produktu leczniczego nad produktami leczniczymi obecnie refundowanymi w danym wskazaniu, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Progowa cena zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Humira, obliczona zgodnie z zapisami § 5 ust. 4 Rozporządzenia ws wymagań minimalnych, przy której różnica pomiędzy kosztami stosowania ADA vs ETN jest równa zero (dla subpopulacji chorych w wieku 4-17 lat) w wariantcie bez RSS wynosi [redacted], zaś w wariantcie z RSS jest równa [redacted].

Natomiast progowa cena zbytu netto pojedynczego opakowania wnioskowanego leku, przy której CUR oszacowany dla ADA nie był wyższy od CUR określonego dla ETN dla subpopulacji w wieku od 4-17 lat w wariantcie bez RSS wynosi 3 133,61 zł w perspektywie płatnika, oraz 3 133,59 zł w perspektywie wspólnej. Natomiast w wariantcie z RSS jest równa odpowiednio: 3 468,71 oraz 3 468,68 zł. Ceny te są zbliżone do tych oszacowanych dla zerowej różnicy w kosztach obu interwencji. Dla subpopulacji chorych w wieku 2<4 lat, progowa cena zbytu netto wynosi zaś w wariantcie bez RSS 1 986,11 zł w perspektywie NFZ oraz 1 986,09 zł w perspektywie wspólnej. W wariantcie z RSS wynosi natomiast kolejno 2 321,20 zł oraz 2 321,19 zł.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedłożonej przez wnioskodawcę było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach Programu lekowego leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym adalimumabu (Humira) w leczeniu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) u chorych od 2 roku życia. Ostatecznie ustalono i tym samym dołączono do wniosku i analizowano w AWA program lekowy innej treści i o innym tytule (Leczenie adalimumabem młodzieńczego

idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08), obejmujący jedynie leczenie MIZS tylko z zastosowaniem adalimumabu.

Należy zauważyć, iż obecnie według obowiązującego programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05; M06; M08)” do leczenia adalimumabem kwalifikuje się pacjentów z MIZS w wieku 13 lat i powyżej, wobec czego wnioskodawca poszerza populację chorych o pacjentów w wieku od 2 do 13 lat.

Produkt leczniczy Humira finansowany jest aktualnie w ramach odrębnej grupy limitowej – 1050.1, blokery TNF – adalimumab. Wnioskodawca postuluje o finansowanie ocenianego produktu leczniczego w ramach istniejącej grupy limitowej, w której jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ograniczonej względem zapisów ChPL populacji chorych.

Populację docelową stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Oszacowanie populacji docelowej (scenariusz nowy) zostało wykonane w oparciu o dane pochodzące z Protokołu nr 57 z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych z dnia 23 października 2013 r. Prognozę wykonano w okresie odpowiadającym horyzontowi czasowemu przyjętemu w analizie (5 lat, obejmujący okres od stycznia 2015 roku do końca grudnia 2019 roku). Liczbę pacjentów w scenariuszu nowym w wariancie podstawowym oszacowano na 206 chorych w pierwszym roku finansowania z określeniem wzrostu do 459 chorych w 5 – ostatnim roku finansowania.

Jako jedyne kategorie kosztów różniących wskazano koszty leków oraz koszty ich podania.

Zgodnie z BIA wnioskodawcy, koszty związane z realizacją scenariusza istniejącego przy zachowaniu obowiązującego finansowania leczenia pacjentów z MIZS w ramach programu lekowego „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)” wyniosą łącznie w wariancie prawdopodobnym:

Wydatki na produkt leczniczy Humira wyniosą:

Natomiast w scenariuszu nowym, w wariancie prawdopodobnym, koszty związane z realizacją programu lekowego „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)”, przy rozszerzeniu populacji chorych z MIZS leczonych adalimumabem o dzieci w wieku 2-12 lat, wyniosą, w wariancie bez uwzględnienia proponowanego RSS:

W przypadku nieuwzględnienia zaproponowanego RSS wydatki na produkt leczniczy Humira wyniosą:

W wariancie prawdopodobnym z uwzględnieniem zaproponowanego RSS w scenariuszu nowym dla ocenianej technologii medycznej przyszłe, prognozowane łączne koszty związane z realizacją programu lekowego „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)” wyniosą:

Wydatki na produkt leczniczy Humira z uwzględnieniem zaproponowanego RSS wyniosą:

W wariancie prawdopodobnym bez uwzględnienia proponowanego RSS koszty związane z realizacją wnioskowanego programu lekowego, uwzględniającego rozszerzenie populacji dzieci, leczonych z zastosowaniem adalimumabu, wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w całym

horyzoncie czasowym analizy (1-5 roku). W wariantcie podstawowym scenariusza nowego bez uwzględnienia zaproponowanego RSS, koszty inkrementalne przy wprowadzeniu wnioskowanego programu

łączne wydatki inkrementalne związane z refundacją produktu leczniczego Humira wzrosną o, odpowiednio w kolejnych latach refundacji:

W wariantcie prawdopodobnym z uwzględnieniem proponowanego RSS koszty związane z realizacją wnioskowanego programu lekowego, uwzględniającego rozszerzenie populacji dzieci leczonych z zastosowaniem adalimumabu, wskazują na wydatków płatnika publicznego w pierwszych 4 latach finansowania oraz wydatków w ostatnim roku. W wariantcie podstawowym scenariusza nowego z uwzględnieniem zaproponowanego RSS koszty inkrementalne przy wprowadzeniu wnioskowanego programu lekowego będą

Koszty inkrementalne odnoszące się jedynie do refundacji wnioskowanej technologii z analizowanych okresów o odpowiednio:

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Na podstawie porównania otrzymanego uzgodnionego projektu programu lekowego (PL): „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 08)” (w ramach którego ADA będzie finansowany ze środków publicznych u chorych na MIZS od 2 r.ż.) z zapisami aktualnie obowiązującego programu lekowego: „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)”, w ramach którego ADA jest refundowany u pacjentów w wieku 13 lat i powyżej, stwierdzono m.in. następujące różnice:

- kwalifikacja pacjentów od 2 r.ż. i związana z tym zmiana zakresów dawkowania ADA (aktualnie kwalifikacja do leczenia ADA uwzględnia pacjentów w wieku 13 lat i powyżej);
- usunięcie z kryteriów włączenia pacjentów z postacią uogólnioną MIZS;
- zdefiniowanie rekomendowanych dawek LMPCh innych niż metotreksat;
- wydłużenie czasu terapii lekiem biologicznym w ramach PL po osiągnięciu niskiej aktywności choroby do 24 mies.;
- zaostrzenie kryteriów wyłączenia z PL zdefiniowane jako brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie oraz utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie poprzez skrócenie tego okresu do 3 mies. (aktualnie 6 mies.) oraz
- wprowadzenie dodatkowego kryterium wyłączenia z PL określonego jako brak uzyskania niskiej aktywności choroby po 12 mies. leczenia.

Żaden z ekspertów, którzy nadśleli swoje stanowiska do AOTM, nie zgłosił uwag do uzgodnionego projektu PL.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie pozwalające uwolnić środki w budżecie na refundację leków, śspz i wyrobów medycznych polega na objęciu refundacją pierwszego odpowiednika obecnie refundowanego produktu leczniczego – Thromboreductin (anagrelid) w grupie

limitowej „1053.0 Anagrelidum”. Za odpowiednik w ocenie wnioskodawcy przyjęto produkt Xagrid (anagrelid). Wskutek tego „podstawę limitu finansowania wyznaczać będzie cena hurtowa za DDD pierwszego odpowiednika, równa nie więcej niż 75% urzędowej ceny zbytu leku dotychczas refundowanego w danym wskazaniu”, zgodnie z zapisami Ustawy o refundacji.

Należy mieć na uwadze, że jedynie produkt leczniczy Thromboreductin jest refundowany przez NFZ (od stycznia 2014 roku). Nie można jednoznacznie określić, czy Xagrid jest odpowiednikiem produktu leczniczego Thromboreductin. Jednakże takie założenie zostało przyjęte w przedłożonej analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy.

Analiza racjonalizacyjna, podobnie jak analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 5 letnim horyzoncie czasowym. Łączna suma szacowanych środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań jest wyższa niż oszacowany przez wnioskodawcę w BIA wzrost kosztów refundacji, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w każdym ze scenariuszy, prowadzi też do generowania oszczędności w wysokości co najmniej (wariant maksymalny) [REDACTED]

[REDACTED] wnioskowanej technologii.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych (*American College of Rheumatology ACR 2013, Agency for Healthcare Research and Quality's AHRQ 2013, Sekcja Pediatria Polska Towarzystwa Reumatologicznego PTR 2012, PTR 2009, German Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology GKJR 2012 i Sekcja Pediatria Portugalskiego Towarzystwa Reumatologicznego SPR 2012*), które dotyczyły zastosowania adalimumabu w leczeniu MIZS. Wszystkie odnalezione dokumenty zalecają stosowanie adalimumabu, wraz z innymi inhibitorami anty-TNF α , w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii, jako 2 linii leczenia podtypu nieciężstwowego, wielostawowego oraz postaci układowej MIZS.

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania adalimumabu w leczeniu MIZS (*Scottish Medicines Consortium SMC 2011 i 2013, The Pharmaceutical Management Agency PHARMAC 2013, The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH 2013, Haute Autorité de Santé HAS 2013*). Wszystkie rekomendacje są pozytywne i zalecają finansowanie adalimumabu w określonych sytuacjach klinicznych – najczęściej w 2 linii leczenia w skojarzeniu z MTX lub w monoterapii (w przypadku wystąpienia objawów toksyczności lub niewystarczających efektów po zastosowaniu MTX w wcześniejszej linii leczenia). W wytycznych PHARMAC 2013 z Nowej Zelandii przedstawiono dokładne kryteria kwalifikacji do leczenia adalimumabem.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 01.09.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLR-460-20910-7/KWA/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz., kod EAN 5909990005055, Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 fiołki, kod EAN 5909990005031 w ramach programu lekowego: „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 08)”, 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 325/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) (EAN: 5909990005055) we wskazaniu: leczenie w ramach programu lekowego: „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)” oraz stanowiska Rady Przejrzystości nr 326/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) (EAN: 5909990005031) we wskazaniu: leczenie w ramach programu lekowego: „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 08)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 325/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) (EAN: 5909990005055) we wskazaniu: leczenie w ramach programu lekowego: „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M08)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 326/2014 z dnia 17 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku Humira (adalimumab) (EAN: 5909990005031) we wskazaniu: leczenie w ramach programu lekowego: „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 08)”
3. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (MIZS) o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 08)” Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-26/2014