Rekomendacja nr 94/2015

z dnia 3 grudnia 2015 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki analiz farmakoekonomicznych, a także przedstawione dowody naukowe nie znajduje uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Humira (adalimumab) w chorobie Leśniowskiego-Crohna stosowanego zgodnie z proponowanym przez wnioskodawcę programem lekowym.

Analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowana technologia jest nieefektywna kosztowo - ICUR przekracza blisko trzykrotnie ustawowy próg opłacalności kosztowej dla technologii medycznych. Jednocześnie wiąże się z dużym obciążeniem budżetu płatnika publicznego, gdyż stosowanie adalimumabu zgodnie z zaproponowanym programem lekowym oznacza przedłużenie dotychczasowej terapii z 12 do 24 miesięcy u blisko 600 – 640 chorych, zwiększając tym samym inkrementalne wydatki NFZ o około 11,6 mln – 12,4 mln złotych rocznie (w wersji bez RSS). Zaproponowany przez wnioskodawcę instrument podziału ryzyka nie wpływa na zmianę wnioskowania w zakresie efektywności kosztowej ocenianej technologii i nie redukuje znacząco wydatków płatnika z nią związanych.

Przedstawione dowody naukowe są ograniczone dla wnioskowania o skuteczności wydłużonej terapii adalimumabem (ADA) z 12 miesięcy (zgodnie z realizowanym aktualnie programem lekowym) do 24 miesięcy (zgodnie z propozycją wnioskodawcy), głównie z powodu braku możliwości porównania (bezpośredniego lub pośredniego) terapii ADA prowadzonej przez 1 rok vs 2 lata.

Zasadniczą wadą opisu programu lekowego jest fakt, że kryteria odpowiedzi na leczenie nie zostały jasno sprecyzowane, brak jest też określenia momentu ewaluacji skuteczności, co może prowadzić do stosowania leczenia u pacjentów, którzy nie odnoszą korzyści z kontynuowania terapii. Należy mieć także na uwadze pozostałe ograniczenia jakim podlega

analiza kliniczna, w tym niezgodności pomiędzy badaniami a wnioskowanym programem dot. populacji, czy definicji punktów końcowych.

Istotne jest, że większość wytycznych klinicznych wskazuje, iż pacjenci objęci leczeniem inhibitorami TNF-alfa powinni być poddani ocenie skuteczności terapii po upływie 12 miesięcy od wdrożenia leczenia Nie ma przesłanek uzasadniających stosowanie terapii przez okres 24 miesięcy bez dokonania tejże oceny.

Jednocześnie Prezes widzi potrzebę kontynuacji skutecznej terapii, w przypadku pogorszenia się stanu chorego, związanego z nieskutecznością zastosowania innego leczenia podtrzymującego, co jednak powinno odbyć się w ramach ponownej kwalifikacji do programu już istniejącego, obejmującego 12 mies. terapii. Należy jednak zmodyfikować jego zapisy w taki sposób, aby pacjent gwałtownie pogarszający się miał możliwość niezwłocznego włączenia do leczenia - bez konieczności oczekiwania 8 tygodni na ponowne rozpoczęcie terapii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Humira (adalimumab) roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN: 5909990005055; we wskazaniu leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna (chLC) (ICD-10 K 50) – zgodnie z uzgodnionym projektem programu lekowego, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi: [redacted].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej „1050.1, blokery TNF – adalimumab". Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego-Crohna (chLC) to przewlekły, wieloletni proces zapalny, w którym zmiany pierwotne mogą zajmować każdy odcinek przewodu pokarmowego (od jamy ustnej do odbytu). Zmiany mają charakter odcinkowy (tzn. między fragmentami przewodu pokarmowego zmienionymi chorobowo występują odcinki zdrowe), niesymetryczny i pełnościenny. Etiologia choroby jest nieznana. Choroba w początkowym okresie ma charakter skryty, z mało swoistymi objawami. Wśród objawów ogólnych wymienia się: osłabienie, gorączkę spowodowaną stanem zapalnym, zmniejszenie masy ciała (spowodowane niedostatecznym odżywianiem lub zespołem złego wchłaniania).U dzieci i młodych dorosłych może czasem przebiegać początkowo z objawami przypominającymi ostre zapalenie wyrostka robaczkowego. Cechą charakterystyczną są naprzemienne okresy zaostrzeń i remisji. Częstość występowania zaostrzeń, czas ich trwania i nasilenie dolegliwości są zmienne u każdego pacjenta. Około 10-20% pacjentów uzyskuje długotrwałą remisję po pierwszym rzucie choroby. U większości chorych występują zaostrzenia (nasilenie objawów ze strony przewodu pokarmowego, objawów poza przewodem pokarmowym, powikłań) i różnie długie okresy bez objawów. Około 5% pacjentów ma od samego początku ciężki, przewlekle postępujący przebieg choroby. Charakterystyczną cechą chLC jest progresja do postaci przebiegającej z włóknieniem i zwężeniami światła przewodu pokarmowego lub tworzeniem przetok.

Obecnie nie ma dostępnych terapii przyczynowych, dostępne sposoby leczenia zapewniają jedynie czasową remisję.

Zapadalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, a chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców.

Według danych NFZ liczba dorosłych pacjentów leczonych w ramach obowiązującego programu lekowego wynosiła w latach 2012-2014 od 670 do 968 osób. Od stycznia do września 2015 roku w ramach obowiązującego programu (terapia przez okres do 12 miesięcy) leczonych było 818 osób. Szacunkowe dane wskazują, że 465 osób w wieku ≥18 lat było leczonych powyżej 365 dni, 398 osób w wieku ≥18 lat było leczonych powyżej 400 dni, a 364 osób w wieku ≥18 lat było leczonych powyżej 500 dni.

Alternatywna technologia medyczna

Głównym celem leczenia jest osiągnięcie remisji klinicznej i wygojenie zmian śluzówkowych (trwała, głęboka remisja). Leczenie podtrzymujące ma za zadanie utrzymanie remisji bez steroidów, zminimalizowanie liczby zaostrzeń oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań. W większości przypadków postepowanie z wyboru obejmuje stosowanie leczenie farmakologiczne i uzupełnianie niedoborów pokarmowych. W przypadku braku skuteczności farmakoterapii ku rozwadze zaleca się leczenie chirurgiczne. Podstawowe grupy leków stosowanych w farmakoterapii chLC to: pochodne kwasu 5−aminosalicylowego, glikokortykosteroidy, leki immunosupresyjne oraz leki biologiczne.

W ramach leczenia farmakologicznego chLC stosuje się:

- leki przeciwzapalne
    - glikokortykosteroidy (GKS) – prednizon lub prednizolon; w chorobie o lokalizacji krętniczo-kątniczej – budezonid; w chorobie o dużej aktywności - hydrokortyzon lub metyloprednizolon. Po opanowaniu ostrego rzutu dawkę GKS należy zmniejszać stopniowo w ciągu 2–3 mies., nie zawsze możliwe jest całkowite odstawienie;
    - aminosalicylany – sulfasalazyna;
- leki immunosupresyjne, stosowane w razie nieskuteczności lub nietolerancji GKS i w leczeniu podtrzymującym remisję (azatiopryna, merkaptopuryna, metotreksat (w leczeniu podtrzymującym);
- leki biologiczne: infliksymab, adalimumab;
- antybiotyki: zmiany okołoodbytowe - metronidazol, cyprofloksacyna; w chLC o umiarkowanej aktywności, ewentualnie ryfaksymina.

W ramach leczenia objawowego stosuje się:

- leki przeciwbólowe (ból ciągły - metamizol lub opioidy o niewielkim wpływie na motorykę, np. tramadol; ból kolkowy - leki przeciwcholinergiczne);
- leki przeciwbiegunkowe: difenoksylat z atropiną lub w razie potrzeby; w biegunce po resekcji jelita krętego, spowodowanej upośledzeniem wchłaniania kwasów żółciowych - cholestyramina.

Obecnie w Polsce w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50) u osób dorosłych w ramach programu lekowego finansowany jest adalimumab i infliksymab. Przewidziany czas leczenia w ramach programu trwa nie dłużej niż 12 miesięcy. Pacjenci leczeni w ramach aktualnego programu mają możliwość powtórnego włączenia do programu po roku skutecznej terapii, jednak nie wcześniej niż po upływie 8 tyg. (dla adalimumabu) od zakończenia poprzedniego kursu leczenia.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Humira zawiera adalimumab, który jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Mechanizm działania adalimumabu polega na swoistym wiązaniu się z TNF dzięki czemu 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).

Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu Humira to:

- łuszczyca
- łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży
- łuszczycowe zapalenie stawów
- choroba Leśniowskiego-Crohna
- choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
- reumatoidalne zapalenie stawów
- zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)
- osiowa spondyloartropatia
- osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK.

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie leku w ramach proponowanego programu lekowego (PL): „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)". Opis programu wnioskowanego pokrywa się z opisem programu aktualnie obowiązującego za wyjątkiem długości trwania leczenia podtrzymującego (w nowym programie nie dłużej niż 24 miesiące, w obowiązującym nie dłużej niż 12 miesięcy) oraz uwzględnienia w zakresie badań przy kwalifikacji do leczenia adalimumabem dodatkowego badania - przeciwciała anty-HB.

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.

Ocenę kliniczną stosowania adalimumabu (ADA) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) oparto na 1 badaniu randomizowanym (CHARM+ADHERE), 4 badaniach jednoramiennych (Papamichael 2012, Peters 2014, Palacios 2008), 1 badaniu z grupa kontrolną (Kestens 2013), 2 badaniach obserwacyjnych (Dai 2014, Molnar 2013) oraz na podstawie wyników badania

Badanie CHARM+ADHERE to badanie randomizowane opisane 2 publikacjami: Panaccione 2010 i Colombel 2007. Okres obserwacji w badaniu wynosił łącznie 116 tygodni (27 miesięcy) w 2 fazach: pierwsza to 56 tygodniowe badanie CHARM będące częścią zaślepioną badania oraz badanie ADHERE trwające 60 tygodni (faza niezaślepiona). W badaniu CHARM komparatorem było placebo, w badaniu ADHERE nie stosowano komparatora. W celu indukcji remisji podawano ADA s.c. w pojedynczej dawce początkowej 80 mg, następnie w pojedynczej dawce 40 mg w 2. tygodniu badania.

W przypadku zaostrzenia choroby lub braku odpowiedzi na zastosowaną interwencję pacjenci mogli przejść do jednej z 2 grup: z grupy przyjmującej placebo do grupy przyjmującej ADA co drugi tydzień, lub, w dalszym etapie, do grupy przyjmującej ADA cotygodniowo, oraz z grupy przyjmującej ADA co drugi tydzień do grupy przyjmującej ADA cotygodniowo. Podtrzymanie remisji (po randomizacji) podawano ADA s.c. w dawce 40 mg co drugi tydzień od 4. tygodnia badania do 56. tygodnia (faza zaślepiona), a następnie dawkę 40 mg co drugi tydzień kontynuowano do 116. tygodnia badania (faza niezaślepiona). W trakcie trwania całego badania pacjenci mogli przyjmować leczenie skojarzone w postaci terapii kortykosteroidami, a także leki immunosupresynymi, tj. azatriopryna. W badaniu udział wzięli pacjenci w wieku 18-75 lat, populacja docelowa liczyła 260 osób. Badanie CHARM oceniono za pomocą skali Jadad na 4/5 punktów (ocena dotyczy pierwszego roku badania, utrata punktu wynika z braku opisu podwójnego zaślepienia próby).

Badanie Peters 2014 to retrospektywne, jednoramienne, kohortowe badanie, w którym mediana okresu obserwacji wyniosła 2 lata. W celu indukcji remisji podawano ADA s.c. w pojedynczej dawce początkowej 160 mg, a następnie w pojedynczej dawce 80 mg w 2. tygodniu. W celu podtrzymania remisji podawano ADA s.c. w dawce40 mg co drugi tydzień (od 4 tygodnia terapii), w razie potrzeby dawkę można było podnieść do 40 mg ADA raz na tydzień. W ramach leczenia skojarzonego pacjenci mogli przyjmować tiopuryny, leki steroidowe, metotreksat. W badaniu wzięło udział 438 osób. Badanie Peters 2014 zostało ocenione w skali NICE (ocena badań jednoramiennych) i otrzymało maksymalna liczbę punktów.

Badanie Kestens 2013 to badanie retrospektywne, kohortowe, z grupą kontrolną, w którym czas trwania okresu obserwacji wyniósł 2 lata. Publikacja nie zawiera informacji dotyczącej dawkowania. Interwencję polegającą na podawaniu adalimumabu porównywano z komparatorem – infliksymabem. W badaniu wzięło udział 200 osób. W grupie leczonych adalimumabem było 100 osób. Publikacja Kestens 2013 oceniona została w skali NOS (ang. The Newcastle-Ottawa Scale), stosowaną do oceny badań obserwacyjnych z grupą kontrolną (ocenie poddano kategorie „dobór próby", „porównywalność" oraz „punkt końcowy") i otrzymało maksymalną liczbę gwiazdek we wszystkich kategoriach.

Badanie Papamichael 2012 to prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne badanie, w którym okres obserwacji wyniósł 2 lata. W celu indukcji remisji podawano ADA s.c. początkowo 160 mg, następnie w pojedynczej dawce 80 mg w 2. tygodniu. W celu podtrzymania remisji stosowano ADA s.c. w dawce 40 mg co drugi tydzień (od 4. tyg. terapii). W razie potrzeb dawka była modyfikowana - zwiększano ją do 40 mg adalimumabu podawanego raz na tydzień. W badaniu niedozwolone było prowadzenie leczenia skojarzonego. W badaniu udział wzięły 23 osoby, które były po resekcji odcinka kątniczo-krętniczego jelit, u których adalimumab był stosowany w ramach profilaktyki nawrotu chLC (populacja inna iniż oraz u osób z nawrotem oraz 15 osób z nawrotem chLC po resekcji odcinka krętniczo-kątniczego jelit (populacja docelowa uwzględniona w analizie klinicznej). Badanie Papamichael 2012 ocenione zostało za pomocą w skali NICE i otrzymało 6 na 8 możliwych punktów (punkty odjęto za przeprowadzenie badania w jednym ośrodku oraz za brak informacji o kolejności włączania chorych).

Badanie Palacios 2008 to badanie retrospektywne, obserwacyjne, jednoramienne. W badaniu wzięło udział 22 osoby, w tym 16 osób miało luminalną postać choroby a 6 przetokową postać choroby. Mediana okresu obserwacji wyniosła 12,6 miesięcy (IQR 4,6; 19,4) u 13 chorych z postacią luminalną choroby oraz 15,2 miesiąca (IQR 11,7; 19,4) u 5 chorych z aktywną przetokową postacią choroby. Do indukcji remisji podawano ADA s.c. w pojedynczej dawce początkowej 160 mg, następnie w pojedynczej dawce 80 mg w 2. tygodniu. Dla podtrzymania remisji u chorych, u których wystąpiła odpowiedź na terapię, podawano ADA s.c. w dawce 40 mg co 2 tyg. (od 4. tyg. terapii). Dawka leku

mogła ulec modyfikacjom W razie potrzeby dawka ta mogła ulec zwiększeniu do 40 mg adalimumabu podawanego raz na tydzień. Większość chorych była leczona w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi. Badanie Palacios 2008 ocenione w skali NICE otrzymało 6 na 8 możliwych punktów (badanie przeprowadzono w jednym ośrodku oraz nie przedstawiono kryteriów wykluczenia chorych z badania).

Badanie Dai 2014 to badanie prospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, w którym czas obserwacji trwał 24 miesiące w tym: 12 miesięcy trwał okres leczenia infliksymabem (IFX) i następnie 12 miesięcy trwał okres obserwacji po zakończeniu leczenia. Podawanie IFX było zgodne z chińskimi zaleceniami – chorzy wcześniej leczeni IFX dostali ostatnia dawkę na minimum 3 miesiące przed rozpoczęciem przyjmowania leku w ramach badania. W badaniu wzięło udział 216 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub z WZJG. Populacja docelowa – pacjenci z choroba Leśniowskiego-Crohna – wyniosła 109 osób. Badanie Dai 2014 otrzymało 5/8 punktów w skali NICE ze względu na przeprowadzenie badania w jednym ośrodku, brak informacji o kolejności włączania chorych oraz nieprzedstawienie kryteriów wykluczenia chorych z badania.

Badanie Molnar 2013 było badaniem prospektywnym, obserwacyjnym, jednoramiennym, którego czas trwania wyniósł 24 miesiące w tym 12 miesięcy leczenia za pomocą ADA lub IFX (w zależności od grupy) a następnie miał miejsce 12 miesięczny okres obserwacji po zakończeniu rocznego stosowania leków. W ramach leczenia podtrzymującego stosowano terapie biologiczną (ADA lub IFX) (zgodnie z wytycznymi węgierskimi). Adalimumab przyjmowało 34 pacjentów, a infliksymab 87 chorych (ogóna populacja N=121 osób). W ramach leczenia skojarzonego większość pacjentów przyjmowała dodatkowo kortykosteroidy i/lub tiopuryny. Badanie Molnar 2013 w sakli NICE otrzymało 7 na 8 punktów, ze względu na brak przedstawienia kryteriów wykluczenia chorych z badania.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Stosowanie adalimumabu stosowanego przez 2 lata

Skuteczność stosowania adalimumabu została oceniona na podstawie 2 badań eksperymentalnych (badanie ADHERE oraz Papamichael 2012) i 3 badań obserwacyjnych (badanie Kestens 2013, Peters 2014 oraz Palacios 2008) względem następujących punktów końcowych:

- uzyskanie remisji,
- uzyskanie odpowiedzi na leczenie,
- gojenie błony śluzowej,
- niepowodzenie leczenia,
- hospitalizacja,
- konieczność przyjmowania steroidów,
- uzyskanie remisji klinicznej na podstawie oceny jakości życia (IBDQ≥170).

Remisja – odsetek remisji klinicznej w badaniu ADHERE w zależności od analizowanej populacji wynosił 41,9% (populacja ITT) i 67,8% (populacja PP) po 27-miesięcznej terapii ADA. W badaniu Papamichael 2012 remisję całkowitą (remisja kliniczna + remisja serologiczna) uzyskało 55,6% chorych po 24 miesiącach stosowania ADA.

Odpowiedź na leczenie – w badaniu ADHERE odpowiedź kliniczną (redukcja wyniku w skali CDAI o co najmniej 70 punktów) po 27 miesiącach podawania ADA, zaobserwowano u 64,6% chorych populacji ITT i 93% chorych populacji zgodnej z protokołem badania (per protocol, PP). Redukcję

otrzymanego wyniku o co najmniej 100 punktów, uzyskało odpowiednio 58,1% oraz 88,7% chorych. W badaniu obserwacyjnym Kestens 2013 odsetek uzyskania odpowiedzi na leczenie (bez konieczności przyjmowania steroidów) wyniósł około 40% po 24-miesięcznej terapii adalimumabem, różnice zależały w niewielkim stopniu od równoległego przyjmowania terapii immunomodulującej przez chorych. Na podstawie wyników 2 badań obserwacyjnych określono prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na 2-letnie leczenie adalimumabem u chorych. W badaniu Peters 2014 estymowane prawdopodobieństwo utrzymania odpowiedzi na leczenie po 2 latach wynosiło 68,2% (74% w podgrupie chorych, u których stwierdzono początkową odpowiedź po 3 miesiącach leczenia). Natomiast w badaniu Palacios 2008 prawdopodobieństwo to wynosiło 35,8%.

Gojenie błony śluzowej - w badaniu Papamichael 2012 u 20% chorych zaobserwowano całkowite wygojenie błony śluzowej (wynik wskaźnika Rutgeersa=i0) po 24 miesiącach stosowania ADA. Częściowe gojenie błony śluzowej (wynik RS-i1) uzyskało 40% chorych ogółem, w tym 27,3% chorych z początkowym wynikiem RS-i2 oraz 25% chorych z początkowym wynikiem RS-i3. U pozostałych 40% chorych nie wykazano poprawy (lub nastąpiła ona w niewielkim stopniu) w odniesieniu do aktywności zmian w błonie śluzowej.

Niepowodzenie leczenia – w badaniu Papamichael 2012, w którym chorobę nadal aktywną klinicznie lub serologicznie wykazywało odpowiednio 26,7% oraz 20% chorych,nawrót w obrazie histologicznym stwierdzono u 80% chorych, a u 13,3% chorych konieczne było wykonanie powtórnej ileokolektomii.

Hospitalizacja – w badaniu ADHERE wynosiła 23,1% chorych ogółem, u 17,3% chorych hospitalizacja związana była z przebiegiem chLC. W obserwacyjnym badaniu Kestens 2013 odsetki te wynosiły odpowiednio 25,0% oraz 15,6%. Podczas trwania badania ADHERE (2 lata obserwacji – CHARM+ADHERE) wykonano 14 poważnych zabiegów chirurgicznych. W badaniu Kestens 2013 zabiegi chirurgiczne wykonano u 17,2% chorych. W badaniu ADHERE estymowane ryzyko hospitalizacji ogółem wynosiło 30%, a estymowane ryzyko hospitalizacji związanej z chLC wyniosło 23% w 2-letnim okresie przyjmowania adalimumabu.

Konieczność przyjmowania steroidów – w badaniu obserwacyjnym Kestens 2013 (64 osoby) wykazano, że podczas 24-miesięcznego stosowania adalimumabu u 16 chorych (25%) konieczne było równczesne przyjmowniae steroidowych. W przypadku jednego pacjenta (1,6%) stwierdzono steroidozależność.

Remisja na podstawie oceny jakości życia – kwestionariusz IBDQ –w badaniu ADHERE po 116 tygodniach (27 miesiącach) przyjmowania adalimumabu remisję kliniczną na podstawie oceny jakości życia uzyskało 105 z 260 osób (40,4%).

Ocena wpływu przerwania skutecznej terapii po 12 miesiącach na dalszy stan kliniczny chorego

Wpływ przerwania skutecznej terapii po 12 miesiącach na dalszy stan kliniczny chorego został oceniony na podstawie 2 badań obserwacyjnych (badanie Dai 2014 oraz Molnar 2013), względem następujących punktów końcowych:

- skuteczność rocznego stosowania anty-TNF ,
- wystąpienie nawrotu po zakończeniu terapii anty-TNF,
- uzyskanie odpowiedzi na ponowne leczenie anty-TNF.

Skuteczność rocznego stosowania anty-TNF – w badaniu Dai 2014 wykazano, że całkowitą remisję (remisja kliniczna + gojenie błony śluzowej) po rocznej terapii infliksymabem uzyskało 56,9% chorych.

Odsetek chorych, u których nastąpiła remisja kliniczna wyniosła 84,4%, a gojenie błony śluzowej zaobserwowano u 71,6% chorych. W badaniu Molnar 2013 obserwowano tylko chorych, u których po roku terapii wystąpiła remisja kliniczna (wynik w skali CDAI≤150). Z uwagi na nie włączenie do badania wszystkich chorych po roku terapii (w tym chorych, którzy nie osiągnęli remisji klinicznej), niemożliwa jest na jego podstawie ocena stanu klinicznego chorych po tym czasie. Podano jednak, że jedynie 34,9% chorych osiągnęło stan wygojenia błony śluzowej (podgrupa u której wykonano kolonoskopię w momencie zakończenia terapii biologicznej).

Nawrót po zakończeniu terapii anty-TNF – Konieczność powtórnej terapii biologicznej w trakcie kolejnego roku, stwierdzono u 45,5% chorych w badaniu Molnar 2013. W badaniu Molnar 2013 nawrót choroby obserwowano u 42% chorych, u których nie wystąpił nawrót po roku obserwacji od zakończenia terapii ADA/IFX. W grupie tej, nawrót choroby obserwowano po 18-24 miesięcy od zakończenia terapii.

W badaniu Molnar 2013 mediana czasu do wystąpienia nawrotu klinicznego wynosiła 6 miesięcy.

Mediana wyniku w skali CDAI u chorych w momencie nawrotu była zbliżona do wartości początkowej czyli tej przed rozpoczęciem terapii biologicznej i wynosiła odpowiednio 307 vs 340 punktów w badaniu Molnar 2013 i 327 vs 328 punktów w badaniu Dai 2014. Wynik powyżej 300 punktów w skali CDAI oznacza ciężką, czynną postać chLC.

Odpowiedź na ponowne leczenie anty-TNF - w badaniu Molnar 2013 ponowne uzyskanie remisji klinicznej (wynik w skali CDAI <150) raportowano u 54,7% chorych. W badaniu Dai 2014 odpowiedź na ponowne leczenie ADA lub IFX stwierdzono u 78,3% chorych (przy czym w badaniu nie określono definicji tego punktu końcowego).

Dodatkowa analiza

Bezpieczeństwo

Dwuletnie stosowanie adalimumabu ocenione zostało na podstawie badania eksperymentalnego Papamichael 2012 i obserwacyjnego badania Kestens 2013 względem punktów końcowych takich jak częstość występowania zgonów oraz częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Bezpieczeństwo stosowania adalimumabu przez rok i ponownego leczenia w przypadku nawrotu choroby oceniono na podstawie badania obserwacyjnego Molnar 2013 w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

W analizie bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego przez 2 lata:

- nie odnotowano żadnego zgonu (Kestens 2013);
- nie odnotowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego (Papamichael 2012)
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych mieściła się w granicach 1-16% (Kestens 2013); do najczęściej raportowanych zdarzeń należą:
    - reakcje w miejscu podania (16%),
    - zakażenia oportunistyczne (8%),
    - zakażenia grzybicze (5%),
    - zmiany skórne (5%),
    - dolegliwości mięśni lub stawów (5%).

Analiza bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego przez rok i ponownego nim leczenia po nawrocie choroby wykazała, że:

- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosiła 10,9%;
- Nie raportowano zdarzeń ciężkich lub też żadne z nich nie prowadziło do przerwania terapii;
- Po rozpoczęciu ponownej terapii u chorych z nawrotem, u 5,5% chorych stwierdzono występowanie reakcji w miejscu podania;
- u 3,6% chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane o łagodnym nasileniu.

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często (tzn. ≥ 1/10) związanymi ze stosowaniem produktu Humira były: zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zatok, gardła, części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirus opryszczki), leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość, zwiększenie stężenia lipidów, bóle głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień).

Ograniczenia

Wiarygodność analizy klinicznej istotnie ogranicza kilka czynników, które wymieniono poniżej.

- Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie lub pośrednie porównanie adalimumabu stosowanego przez 2 lata ze stosowaniem analimumabu przez rok, a następnie przerwanie tej rocznej skutecznej terapii;
- Program lekowy w kryteriach włączenia posiada zapis określający postać chLC jako ciężkiej, aktywnej postaci w skali CDAI > 300 punktów. Skali CDAI użyto w badaniu ADHERE oceniającym skuteczność ocenianej technologii, w którym kryteria włączenia obejmowały pacjentów z postacią od umiarkowanej do ciężkiej chLC: 220-450 punktów. Charakterystyka wyjściowa pacjentów wykazuje, że mediana punktacji w skali CDAI wynosiła 302 punkty,

co oznacza, że tylko połowa pacjentów spełniała warunek zgodny z projektem programu lekowego. Wnioskowanie na podstawie tego badania o skuteczności ocenianej interwencji w populacji pacjentów z ciężką postacią chLC jest ograniczone. W badaniu Molnar 2013 uczestniczyli pacjenci z medianą punktacji w skali CDAI 340 punktów (nie podano zakresów punktacji). Na podstawie powyższych danych nie można stwierdzić czy populacja pacjentów biorących udział w badaniach w pełni odpowiada populacji określonej kryteriami włączenia do obowiązującego programu lekowego w odniesieniu do ciężkości choroby, a co za tym idzie czy wykazane efekty zdrowotne będą uzyskiwane u pacjentów biorących udział w programie lekowym. W pozostałych badaniach użyto skali Harvey'a Bradshaw'a (Palacios 2008, Papamichael 2012) i klasyfikacji montrealskiej (Peters 2008). W badaniu Kestens 2012 badacze nie byli w stanie ocenić aktywności choroby włączanych retrospektywnie pacjentów. Należy podkreślić ograniczenie możliwości wyciągania wniosków dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji na podstawie tych badań w stosunku do populacji zgodnej z ocenianym programem lekowym tj. z ciężką, czynną postacią chLC.

- Istnieje szereg rozbieżności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy. Badanie ADHERE miało zastosowany inny schemat podawania niż w badaniach Peters 2014, Papamichael 2012 i Palacios 2008. W przypadku badania Kestens 2013 nie podano informacji na temat schematu podawania terapii. Czas trwania badań jest różny. W wielu badaniach brakuje informacji czy populacja pacjentów objęta badaniem spełnia kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, tzn. czy występowały odpowiedzi/nietolerancje lub przeciwwskazania do leczenia glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa. Jednocześnie należy podkreślić, że prawie we wszystkich badaniach możliwe było równoczesne leczenie innymi substancjami, w tym lekami steroidowymi, których stosowanie wykluczają kryteria włączenia do programu lekowego. Różniły się również definicje punktów końcowych (np. odpowiedź na leczenie). W związku z licznymi rozbieżnościami metodologicznymi wnioskowanie na ich podstawie jest ograniczone i nie jest znany wpływ wnioskowanej terapii na pacjentów;
- Treść programu lekowego wskazuje, że mają nim być objęci włączani mają być pacjenci w wieku ≥ 18 lat. Warunek ten spełniały tylko badania ADHERE oraz Peters 2014. W badaniu Papamichael 2012 włączono chorych w wieku 17-58 lat. W pozostałych badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie określano wieku pacjentów włączonych do obserwacji (Palacios 2008, Kestens 2012, Molnar 2013) lub podano dane, na podstawie których wnioskowanie odnośnie wieku chorych może być niepewne (Dai 2014). Wobec powyższego istnieje rozbieżność między populacją włączaną do programu lekowego a populacją uczestniczącą w badaniach. Jednocześnie należy wskazać, że skuteczność leku może się różnić w zależności w zależności od wieku pacjenta (szczególnie pomiędzy populacją pediatryczną a populacją dorosłych).
- Liczba chorych w badaniach Papamichael 2012 (15 osób) i Palacios 2008 (16 osób) była znacząco niższa w porównaniu do liczebności chorych w pozostałych badaniach.
- W badaniu Peters 2014 podano, że medianę okresu obserwacji wyniosła 2 lata; w badaniu Kestens 2013 i Papamichael 2012 podano, że czas trwania okresu obserwacji wyniósł 2 lata, co nie musi być zbieżne z okresem leczenia adalimumabem, wobec tego nie można wnioskować że leczenie trwało 2 lata. Dlatego też wyniki przedstawione w analizie klinicznej mogą nie przełożyć się na efekty zdrowotne uzyskiwane w w rzeczywistości u pacjentów poddanych wydłużonej terapii ADA.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W badaniu ADHERE wyniki przedstawiono w podziale na grupy zgodnie z randomizacją przeprowadzonej na początku trwania badania (1 rok – badanie CHARM), tzn.: placebo,

adalimumab przyjmowany co drugi tydzień oraz adalimumab przyjmowany cotygodniowo. Protokół badania przewidywał możliwość eskalacji dawki w związku z tym uzyskane wyniki dla grupy 260 osób stosującej adalimumab co 2. tydzień, zawierają wyniki osób, które przeszły na schemat adalimumabu podawany cotygodniowo (w 1. roku badania było to 27,3%, a w 2. roku 13,1% chorych. W badaniu Kestens 2013 nie podano informacji dotyczących schematu dawkowania i wielkości dawek. W związku z powyższym dawkowanie w badaniach było niezgodne z proponowanym programem i może mieć to wpływ na wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowanej terapii.

- We wszystkich badaniach (oprócz Papamichael 2012) pacjenci mogli przyjmować leczenie skojarzone (tiopuryny, leki steroidowe lub metotreksat). Odsetek chorych, u których stosowano taką terapię wahał się od 30 do ponad 80%. Różnice częstości i długości stosowanego leczenia skojarzonego mogły mieć wpływ na skuteczność badanych interwencji oraz na wystąpienie różnic między tymi samymi punktami końcowymi analizowanymi z poszczególnych badań. We wszystkich badaniach (za wyjątkiem Kestens 2012), pacjenci mogli być wcześniej leczeni lekami biologicznymi z grupy TNF-alfa. Odsetek ten w zależności od badania wynosił od 27 (Molnar 2013) do 100% (Peters 2014 – leczenie za pomocą inflaksymabu).
- W badaniu Molnar uzyskane wyniki zostały przedstawione łącznie dla obu grup badanych, tzn. leczonych ADA i IFX.
- W badaniach Molnar 2013 oraz Dai 2014, nawrót kliniczny tj. konieczność ponownego leczenia był zdefiniowany jako zwiększenie punktacji w skali CDAI o więcej niż 100 punktów oraz punktacja w skali CDAI powyżej 150 punktów, aktualnie finansowany program lekowy dotyczący leczenia chLC w kryteriach kwalifikacji zawiera warunek uzyskania wyniku w skali CDAI powyżej 300 punktów. Pacjenci z nawrotem leczeni w powyższych badaniach mieli łagodniejszą postach chLC niż pacjenci z zaostrzeniem mogący zostać ponownie zakwalifikowani do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych, co może mieć wpływ na uzyskiwanie lepszych wyników leczenia w tej populacji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentów dzielenia ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme). Wnioskodawca zobowiązuje się do zapewnienia, że

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.

Aktualny próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności terapii adalimumabem przeprowadzono dla „leczenia dorosłych chorych na ciężką, czynną postać choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), u których wykazano brak odpowiedzi na leczenie glikokortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi, lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF-alfa (ang. tumor necrosis factor – czynnik martwicy nowotworów-alfa), lub w przypadku występowania przeciwwskazań medycznych, lub działań niepożądanych takiego leczenia, a także u chorych, u których stwierdzono obecność przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym niezależnie od nasilenia aktywności choroby”. W tym celu wykonano analizę kosztów użyteczności, w której to porównywano interwencje wnioskowaną (stosowaną przez 2 lata) ze stosowaniem adalimumabu przez 12 miesięcy, a następnie przerwanie terapii. Analiza została przeprowadzona dla ponad 2-letniego horyzontu czasowego (116 tygodni), z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). W analizie uwzględniono koszty medyczne, bezpośrednie: leków, podania leków, prowadzonej diagnostyki i monitorowania oraz hospitalizacji.

Analiza wnioskodawcy wykazała, iż zastosowanie leku Humira przez 2 lata w porównaniu z zastosowaniem leku Humira przez 1 rok, a następnie przerwanie terapii biologicznej, wiąże się z koniecznością poniesienia wyższych kosztów zarówno w perspektywie płatnika publicznego, jak i w perspektywie wspólnej, jak i możliwością uzyskania wyższych efektów zdrowotnych w postaci zyskanych lat życia skorygowanych jakością. Wnioskowana terapia wiąże się z poniesieniem wyższych kosztów: z perspektywy płatnika publicznego o [redacted] w wariancie bez RSS (z RSS: [redacted]), z perspektywy wspólnej o [redacted] w wariancie bez RSS (z RSS: [redacted]).

Oceniana technologia nie jest efektywna kosztowo - oszacowana wartość współczynnika ICUR przekracza przyjęty próg opłacalności w obydwu analizowanych perspektywach, w wariancie bez RSS jak i z RSS i wynosi z perspektywy płatnika publicznego w wariancie bez RSS [redacted] (w wariancie z RSS: [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej w wariancie bez RSS [redacted] (w wariancie z RSS: [redacted]).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności aktualnie wynoszącym 125 955 zł wartość progowa ceny zbytu netto produktu leczniczego Humira wynosi z perspektywy płatnika publicznego w wariancie bez RSS 3 345,84 zł (w wariancie z RSS: [redacted]), zaś z perspektywy wspólnej wynosi w wariancie bez RSS 3 345,72 zł (w wariancie z RSS: [redacted]).

Na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy mają wpływ następujące fakty:

- Nie odnaleziono badań, które pozwalałyby na bezpośrednie (lub pośrednie) porównanie skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu stosowanego przez okres dwóch lat z adalimumabem stosowanym przez rok (i następnie przerwaniem terapii biologicznej). Ponadto nie odnaleziono badań klinicznych w pełni odpowiadających analizowanej populacji chorych z ciężką czynną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) oraz innym kryteriom

określonym w ocenianym projekcie programu lekowego leczenia chLC. W związku z powyższym uzyskane wyniki mogą się różnić od wyników jakie osiągniętoby w populacji objętej programem lekowym w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej;

- Nie ma jednej definicji „odpowiedzi na leczenie". W związku z brakiem precyzyjnej definicji odpowiedzi na leczenie w programie lekowym w analizie podstawowej przyjęto, że odpowiedź na leczenie to obniżenie wyniku w skali CDAI o co najmniej 70 punktów zgodnie z definicją z badania ADHERE (w analizie wrażliwości uwzględniono również odpowiedź na leczenie jako obniżenie wyniku w skali CDAI o co najmniej 100 punktów zgodnie z definicją z polskich wytycznych Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2012 r)".

  Odsetek osób z nawrotem klinicznym został określony na podstawie badania Molnar 2013. Należy mieć na uwadze, że w przytoczonym badaniu stosuje się określenie „nawrót kliniczny (konieczność ponownego leczenia)" a w programie lekowym używa się określenia „brak odpowiedzi na leczenie" bez szczegółowej definicji tego sformułowania Przyjęcie wyższego odsetka pacjentów z nawrotem wskazuje na wzrost kosztów na niekorzyść wnioskowanej interwencji i zwiększenie wartości współczynnika ICUR.

- W związku z planowaną w programie lekowym wydłużoną ekspozycją pacjentów na lek (24 miesiące) należałoby rozważyć uwzględnienie w modelu możliwych ciężkich zdarzeń niepożądanych. W modelu przedstawionym przez wnioskodawcę nie uwzględniono kosztów ciężkich zdarzeń niepożądanych ze względu na fakt, że dane pochodzące z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej nie raportowały tego typu zdarzeń.
- Spośród leków stosowanych w Polsce w ramach leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna w oszacowaniach uwzględniono tiopuryny – azatioprynę, jednocześnie pominięto leki, które mogą być stosowane zgodnie z opiniami ekspertów i z wytycznymi, tj. – inne leki immunosupresyjne i GKS. Model przedstawiony przez wnioskodawcę nie uwzględnia tych leków.
- Ocena jakości życia została oparta na danych z publikacji Bodger 2009 odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia, natomiast w analizie klinicznej (AKL) nie oceniano takiego punktu końcowego jak jakość życia; wynikami związanymi z jakością życia ocenianą kwestionariuszem IBDQ posłużono się do obliczeń związanych z odsetkiem osób uzyskujących remisję;
- Założono, że w ramieniu komparatora prawdopodobieństwo nawrotu w stanie remisji oraz odpowiedzi na leczenie jest jednakowe (są rozbieżności w odniesieniu do definicji punktów końcowych: remisja, odpowiedź na leczenie w poszczególnych badaniach klinicznych). Wpływa to na niepewność oszacowań;
- Nie ma danych dotyczących postępowania u chorych, u których stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie adalimumabem. Założono, że ci chorzy po zakończeniu terapii w ramach programu lekowego otrzymują leczenie w postaci krótkich hospitalizacji raz w miesiącu (JGP F56 Choroby Zapalne Jelit > 17 R.Ż.), które pokrywają koszty stosowanych leków, badań bądź też koszty operacji, jeśli jest ona wymagana. Chorzy, u których stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie, nie mają możliwości powtórnego wejścia do programu lekowego.

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. 2015, poz. 345)

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.

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych (RCT) dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Cena zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik CUR nie jest wyższy od najniższego ze współczynników CUR technologii opcjonalnych wynosi w perspektywie płatnika publicznego w wariancie bez RSS 3 475,19 zł (w wariancie z RSS:), w perspektywie wspólnej w wariancie bez RSS 3 475,13 zł (w wariancie z RSS:).

Zgodnie z w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji urzędowa cena zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt jej stosowania nie jest wyższy niż koszt komparatora o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi w perspektywie płatnika publicznego w wariancie bez RSS 3 334,28 zł (w wariancie z RSS:), w perspektywie wspólnej w wariancie bez RSS 3 334,17 zł (w wariancie z RSS:).

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro") są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś"). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii adalimumabem we wnioskowanej populacji docelowej wnioskodawca przedstawił w 2-letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), która w tym przypadku jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ i pacjenta).

. Według wnioskodawcy populacja docelowa wyniesie w 1. roku 1 277 osób, a w 2. roku 1 419 osób, z czego populację osób stosujących adalimumab oszacowano na poziomie odpowiednio 606 oraz 643 osób. Zgodnie z danymi NFZ liczba dorosłych pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna" w 2014 roku wyniosła 968 osób, z czego 435 osób stosowało adalimumab.

Według analizy wnioskodawcy realizacja scenariusza nowego w porównaniu do sytuacji obecnej spowoduje wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego w wariancie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym):

- z uwzględnieniem RSS [redacted] w roku 2016 oraz [redacted] w roku 2017;
- bez uwzględniania RSS o ok. 11,6 mln PLN (11,2 mln PLN; 12,1 mln PLN) w roku 2016 oraz o ok. 12,4 mln PLN (11,2 mln PLN; 13,6 mln PLN) w roku 2017.

Wpływ na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy mają przede wszystkim poniższe założenia i źródła danych:

- Dane dotyczące skuteczności rozpatrywanej interwencji oparto na analizie podlegającej licznym ograniczeniom dotyczącym głównie zgodności populacji i dawkowania pomiędzy badaniami a wnioskowanym programem lekowym. Nie odnaleziono badań bezpośrednio lub pośrednio porównujących wyniki dla przerwania rocznej skutecznej terapii i dwuletniej terapii za pomocą adalimumabu;
- Odsetek pacjentów z nawrotem klinicznym został oparty na danych pochodzących z badania Molnar 2013, w którym to leczenie trwało 1 rok (we wnioskowanym PL leczenie trwa 2 lata), ponadto odsetek ten został podany łącznie dla wszystkich interwencji (ADA i IFX) bez wskazania schematów podawania leków;
- W modelu podano jako wariant leczenie chorych z chLC za pomocą tiopuryny – azatioprynę, a pominięto leki wskazywane przez ekspertów i wytyczne;
- Dane NFZ wskazują na niższe koszty obecnie realizowanego programu lekowego prowadzonego u osób dorosłych niż wskazuje to wnioskodawca w scenariuszu istniejącym.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej wymagane byłoby pogłębienie instrumentu podziału ryzyka z uwagi na dwukrotne w stosunku do obowiązującego programu lekowego wydłużenie czasu terapii i związane z tym duże obciążenie budżetu oraz brak efektywności kosztowej ocenianej technologii. Docelowo zalecane jest osiągnięcie efektywności kosztowej.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu Humiry w ramach programu lekowego, należy uszczegółowić zapisy dotyczące określenia czasu leczenia w programie tzn. doprecyzowania kwestii zdefiniowania stanu „braku odpowiedzi na leczenie", a także „efekty leczenia" w kryteriach zakończenia leczenia.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Zaproponowane rozwiązanie polega na „obniżeniu ceny urzędowej każdego leku (widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii), przy wydaniu kolejnej decyzji refundacyjnej (tj. w momencie ponownego obejmowania tych leków refundacją). Kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 0,5% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej. Obniżka urzędowej ceny zbytu może się odbyć w dowolny sposób, między innymi: drogą negocjacji cenowych, zmian w Ustawie o refundacji, wydaniu odpowiedniego obwieszczenia lub rozporządzenia przez Ministra Zdrowia".

Wnioskodawca wykazał, że wdrożenie zaproponowanego rozwiązania spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości: 24,91 mln zł (w horyzoncie 2 lat), co miałoby skompensować

wydatki NFZ wynikające z refundacji produktu leczniczego Humira w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Łączna suma szacowanych środków, które zostaną uwolnione wskutek zastosowania proponowanych rozwiązań przewyższa oszacowany przez wnioskodawcę wzrost kosztów refundacji, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych o 838,50 tys. zł.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych opublikowanych po 2010 r.: American Gastroenterological Association (AGA 2013), Gastroenterological Society of Australia (GESA 2013), Wytyczne Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii z 2012 r., światowe wytyczne opracowane przez zespół ekspertów klinicznych z 2012 r., National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2012) i European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO 2010). Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie leków antyTNFα (adalimumabu lub infliksymabu) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Większość rekomendacji wskazuje na stosowanie leków antyTNFα w przypadkach, gdy inne terapie nie mogą być zastosowane lub są one nieskuteczne. Dodatkowo zwraca się uwagę na fakt, że po 12 miesiącach terapii adalimumabem należy przeprowadzić ocenę zasadności kontynuacji leczenia.

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych (Haute Autorité de Santé - HAS 2013, National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2010, Scottish Medicines Consortium - SMC 2007, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2007 i 2010, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2007) odnoszących się do finansowania produktu leczniczego Humira w leczeniu ciężkiej lub umiarkowanej-ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u osób dorosłych.

Rekomendacje HAS 2013 i CADTH 2007 pozytywnie opiniują stosowanie adalimumabu, nie określają jednak czasu trwania leczenia.

Rekomendacja NICE 2010 jest pozytywna z zaznaczeniem, że po 12 miesiącach zaleca się ocenę skuteczności terapii i zasadności jej kontynuowania.

Dokumenty PBAC (2007 i 2010) zalecają stosowanie adalimumabu. Zwraca się uwagę na fakt, że kontynuacja leczenia powinna mieć miejsce w przypadku uzyskania remisji (np. CDAI ≤150) a nie w przypadku obniżenia CDAI o ≥150 jak zaproponował wnioskodawca ze względu na nieakceptowalnie wysoki ICUR.

Rekomendacja SMC 2007 nie zaleca stosowania adalimumabu, zaznacza się, że przedstawiona analiza ekonomiczna nie jest wystarczająco wiarygodna.

Z danych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że produkt leczniczy Humira jest finansowany w 27 krajach UE i EFTA, nie jest finansowany w 4 krajach (na 31, dla których informacje przekazano). W przypadku refundacji, lek jest finansowany z poziomem od 65% do 100%. W Finlandii lek Humira jest refundowany w 100% pod warunkiem, że koszty leczenia ponoszone przez pacjenta przekroczą 675,39 Euro w ciągu roku.

Rozpatrywany lek jest finansowany we wszystkich krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* z wyjątkiem Grecji.

Należy nadmienić, że wnioskodawca nie sprecyzował czy w poszczególnych krajach czas leczenia wynosi 2 lata (tak jak w nowym wnioskowanym PL) czy też dotyczy on leczenia trwającego 12 miesięcy jak ma to miejsce w obecnie realizowanym PL w Polsce.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.07.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.846.3.2015.DD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 ampułkostrzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem, kod EAN: 5909990005055 we wnioskowanym wskazaniu: lek stosowany w programie lekowym „Leczenie Choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10: K50)",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. 2015, poz. 345), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 150/2015 z dnia 30 listopada 2015 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab), kod EAN 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)".

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 150/2015 z dnia 30 listopada 2015 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab), kod EAN 5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10: K50)"
2. Analiza Weryfikacyjna nr AOTMiT-OT-4351-33/2015 Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50)".