

## Rekomendacja nr 77/2015

z dnia 1 października 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego  
Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz.  
(2 gaziki), w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem  
umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10  
L 40.0)”**

**Prezes Agencji** nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz. (2 gaziki), w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1050.1 blokery TNF – adalimumab.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe stwierdza, że przedstawione dowody naukowe nie stanowią uzasadnienia dla rekomendowania objęcia adalimumabu finansowaniem ze środków publicznych.

Należy mieć jednak na uwadze, że wpływ na wnioskowanie ma brak spójności przedłożonych analiz względem wskazania przedstawionego we wniosku. Wnioskowane wskazanie dotyczy rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do istniejącego programu, jednak przedstawione dowody naukowe nie wskazują na skuteczność terapii w tej konkretnej populacji.

Wyniki analizy ekonomicznej w części wskazują, że terapia adalimumabem może być droższa od komparatorów. Wobec niepewności oszacowań (m. in. ze względu na inne założenia do wyliczenia ceny komparatorów) przedstawione oszczędności wynikające ze zmiany terapii w analizie ekonomicznej traktuje się z ostrożnością. Odnosząc się natomiast do konsekwencji finansowych, biorąc pod uwagę opinie ekspertów, wskazać należy, że populacja pacjentów spełniająca kryteria sprecyzowane we wniosku jest niedoszacowana. W konsekwencji, analiza wpływu na budżet może przedstawiać niższy niż realny wydatek z budżetu publicznego.

W związku z niedoszacowaniem populacji (rozszerzenie kryteriów włączenia do programu) uwzględnionej we wniosku, włączenie adalimumabu do obecnego programu przy niezmiennych warunkach finansowych może przyczynić się do utrudnienia dostępu do wnioskowanej terapii pacjentom z ciężką postacią łuszczycy. Jednocześnie należy mieć

na uwadze, że pacjenci spełniający kryteria  $10 < \text{PASI} \leq 18$  mają dostęp do terapii za pomocą infliksymabu.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Humira (adalimumab), kod EAN 5909990005055, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz. (2 gaziki), w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi:                     

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

### **Problem zdrowotny**

Łuszczyca to przewlekła, niezakaźna, zapalna choroba dermatologiczna spowodowana zwiększonymi procesami proliferacyjnymi naskórka. Etiologia choroby jest nieznaną.

Łuszczycę charakteryzują trzy główne patomechanizmy: nadmierna proliferacja komórek naskórka, tj. keratynocytów, nieprawidłowe różnicowanie keratynocytów i stan zapalny. Ujawnienie choroby uzależnione jest od czynników genetycznych, immunologicznych, a także od licznych czynników środowiskowych.

Kliniczne objawy łuszczycy mogą się różnić u poszczególnych pacjentów rozległością i stopniem nasilenia występujących zmian. Z powyższego wynika podstawowe rozróżnienie postaci łuszczycy.

Łuszczyca jest chorobą nawracającą. Leczenie przyczynia się do remisji zmian, ale nie eliminuje trwale choroby. Terapia za wyjątkiem okresów remisji jest terapią dożywotnią.

Szacuje się, że w Polsce choroba ta dotyka 1-3% populacji czyli dotyczy około 1 mln osób. Na podstawie danych z NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem L40 wynosi 59 045 osób w 2012 r., 62 148 w 2013 r., 63 290 w 2014 r. i w półroczu 2015 r. 39 400 pacjentów. Łuszczyca zwykła (plackowata, postaci umiarkowana i ciężka) występuje w populacji z częstością około 1-1,5%, podczas gdy zapadalność na łuszczycę szacuje się na 1 000-1 500 przypadków rocznie.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Wyróżnia się następujące linie leczenia łuszczycy zwykłej plackowatej:

- I linia – leki o działaniu miejscowym do których zaliczamy emolienty, leki o działaniu redukcyjnym czy też złuszczającym np. kortykosteroidy, witaminę D i analogi witaminy D, ditranol i preparaty smoły +/- naświetlanie PUVA (alternatywnie UVB); Leczenie miejscowe będące podstawową formą leczenia łuszczycy, blisko u 70-80% pacjentów jest leczeniem wystarczającym.

-II linia – leki modyfikujące przebieg choroby, np. metotreksat, cyklosporyna lub acytretyna w monoterapii +/- naświetlanie PUVA.

-III linia – leki biologiczne, do których zaliczamy inhibitory TNF (adalimumab, infliksymab, etanercept) oraz inhibitor interleukiny 12 i 23 ustekinumab, blokery aktywacji limfocytów T oraz inne leki biologiczne.

W Polsce ze środków publicznych aktualnie finansowane są:

- w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej ( $\text{PASI} > 18$ ,  $\text{DLQI} > 10$  i  $\text{BSA} > 10\%$ ) – adalimumab, etanercept, ustekinumab w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej

postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)". W ramach tego samego programu lekowego dostępny jest również infliksimab (kryteria PASI>10, DLQI>10 i BSA>10%).

- w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (PASI>10, DLQI>10 i BSA>10%) – infliksimab w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” oraz w ramach leczenia szpitalnego: świadczenia 5.53.01.0001436 (wcześniej: 5.53.01.0001430 „Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”)
- naświetlania metodą PUVA w leczeniu łuszczycy

### Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Humira zawiera adalimumab, który jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu Humira to:

- łuszczycy zwyczajnej (plackowata)
- łuszczycowe zapalenie stawów
- choroba Leśniowskiego-Crohna
- wrzodziejące zapalenie jelita grubego
- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów
- reumatoidalne zapalenie stawów
- zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)
- osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK

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).

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie leku w ramach proponowanego programu lekowego (PL): „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”

Należy mieć na uwadze, że rozpatrywany wniosek dotyczy rozszerzenia zakresu refundacji o subpopulację pacjentów z postacią umiarkowaną choroby ( $10 < \text{PASI} \leq 18$ ) oraz wydłużenia przewidywanego maksymalnego czasu leczenia z 48 do 104 tygodni. Przedstawione analizy nie zawierają dowodów jedynie dla tej subpopulacji – wyniki dotyczą szerszej grupy pacjentów.

Dawkowanie adalimumabu u dorosłych pacjentów zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Humira (ChPL) określone jest jako podanie podskórne 80 mg jako dawki początkowej. Po upływie tygodnia od podania dawki początkowej w kolejnych tygodniach podaje się 40 mg co dwa tygodnie. W przypadku, gdy leczenie trwające 16 tygodni nie przynosi efektów należy rozważyć jego zakończenie.

### 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 adalimumabu w odniesieniu do komparatorów w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (łącznie) oparto na dowodach naukowych dotyczących:

- bezpośredniego porównania efektywności klinicznej adalimumabu (dawka 40 mg co 2 tyg.; dawka początkowa 80 mg w tyg. 0.) względem placebo – 4 randomizowane badania kliniczne Asahina 2010 (M04-688), Gordon 2006 (M02-528), Menter 2008 (REVEAL), Saurat 2008 (CHAMPION);
  - jakość włączonych badań oceniono na 4 (Asahina 2010, Gordon 2006) i 5 punktów (Menter 2008, Saurat 2008) w skali Jadad (na 5 pkt możliwych),,
  - okres leczenia jest różny dla poszczególnych badań: 12 tygodni (Gordon 2006), 16 tyg. (Menter 2008, Saurat 2008), 24 tyg. (Asahina 2010),
  - okres obserwacji w poszczególnych badaniach jest różny: Asahina 2010 (208 tyg.), Gordon 2006 (60 tyg.), Menter 2008 (52 tyg.), Saurat 2008 (26 tyg.),
  - liczebność grup w poszczególnych badaniach: Asahina 2010 (Grupa I: adalimumab 40 mg co 2. tydzień (podskórnice) N=38; Grupa II: adalimumab 80 mg, potem 40 mg co 2. tydzień (podskórnice) N=43; Grupa III: adalimumab 80 mg co 2. tydzień (podskórnice) N=42; Grupa kontrolna: placebo N=46.), Gordon 2006 (Grupa I: adalimumab 80 mg, potem 40 mg co 2. tydzień (podskórnice) N=46; Grupa II: adalimumab 80 mg, potem 40 mg co tydzień (podskórnice) N=50; Grupa placebo N=52), Menter 2008 (Grupa badana: adalimumab N=814, Grupa placebo N=398), Saurat 2008 (Grupa badana: adalimumab N=108, Grupa kontrolna I: placebo N=53, Grupa kontrolna II: metotreksat N=110),
- bezpośredniego porównania efektywności klinicznej etanerceptu (dawka 50 mg/tydzień lub 100 mg/tydzień) względem placebo – 8 randomizowanych badań klinicznych (Bagel 2011, Gottlieb 2003, Gottlieb 2011, Kerkhof 2008, Leonardi 2003, Papp 2005, Strober 2011, Tyring 2006)
  - jakość włączonych badań oceniono na 4 (Bagel 2011, Gottlieb 2011, Kerkhof 2008, Papp 2005, Strober 2011,) i 5 punktów (pozostałe) w skali Jadad (na 5 pkt możliwych),
  - okres leczenia trwający 12 tygodni i okres obserwacji 24 tyg. był w 5 badaniach (Bagel 2011, Gottlieb 2003, Kerkhof 2008, Leonardi 2003, Papp 2005); 12 tygodni leczenia i 12 tyg. okres obserwacji był w 2 badaniach (Strober, Tyring 2006), w badaniu Gottlieb 2011 okres leczenia trwał 12 tygodni, a okres obserwacji 96 tyg.),
  - liczebność grup w poszczególnych badaniach: Bagel 2011 (grupa badana: etanercept 50 mg 2x tydzień (podskórnice) N=62, grupa placebo N=62), Gottlieb 2003 (grupa etanercept N=57, grupa placebo N=55), Gottlieb 2011 (grupa badana: etanercept N=141, grupa placebo N=68), Kerkhof 2008 (grupa badana: etanercept N=96, grupa placebo N=46), Leonardi 2003 (grupa I: etanercept 25 mg/tydzień N=160, grupa II: etanercept 25 mg 2x tydzień N=162, grupa III: etanercept 50 mg 2x tydzień N=164, grupa placebo N=166), Papp 2005 (grupa I: etanercept 25 mg 2x tydzień N=196, grupa II: etanercept 50 mg 2x tydzień N=194, grupa placebo N=193), Strober 2011 (grupa

etanercept 50 mg: N=139, grupa placebo N=72, Grupa briakinumab N=139), Tying 2006 (grupa etanercept 50 mg: N=311, grupa placebo N=307),

- bezpośredniego porównania efektywności klinicznej infliksymabu (5 mg/kg mc w 0. 2. i 6. tygodniu) względem placebo – 6 randomizowanych badań klinicznych (Chaudhari 2001, Gottlieb 2004, Menter 2007 (EXPRESS 2), Reich 2005 (EXPRESS), Torii 2010, Yang 2012),
  - jakość włączonych badań oceniono na 3 (Yang 2012), 4 (Menter 2007, Reich 2005) i 5 punktów (pozostałe) w skali Jadad (na 5 możliwych),
  - okres leczenia i obserwacji w poszczególnych badaniach: Chaudhari 2001 (faza podwójnie zamaskowana: okres leczenia: 6 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu), okres obserwacji: 10 tygodni; faza otwarta open-label: okres leczenia/obserwacji: 10.-26. tydzień.), Gottlieb 2004 (okres leczenia: 6 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu), okres obserwacji: 30 tyg.), Menter 2007 (okres leczenia: 6 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu; potem co 8 tygodni lub w razie potrzeby), okres obserwacji: 50 tygodni), Reich 2005 (okres leczenia: 46 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu i co 8 tygodni do 46. tygodnia): I etap: 24 tyg. (faza podstawowa), II etap: 22 tyg. (faza rozszerzona), okres obserwacji: 50 tygodni), Torii 2010 (okres leczenia: 14 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu, co 8 tygodni od 14. tygodnia do 62. tygodnia), okres obserwacji: 78 tygodni), Yang 2012 (okres leczenia: 10 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu, co 8 tygodni do 22. tygodnia), okres obserwacji: 26 tygodni),
  - liczebność grup w poszczególnych badaniach: Chaudhari 2001 (INF I : 5 mg/kg N=11, INF II : 10 mg/kg N=11, grupa placebo N=11), Gottlieb 2004 (grupa I: infliksymab 3 mg/kg N=99, grupa II: infliksymab 5 mg/kg N=99, grupa placebo N=51), Menter 2007 (grupa I: infliksymab 3 mg/kg N=313, grupa II: infliksymab 5 mg/kg N=314, grupa placebo N=208), Reich 2005 (grupa: infliksymab N=301, grupa placebo N=77), Torii 2010 (grupa badana: infliksymab N=35, grupa placebo N=19), Yang 2012 (grupa badana: infliksymab N=84, grupa placebo N=45),
- bezpośredniego porównania efektywności klinicznej ustekinumabu (45 lub 90 mg w 0. i 4. tyg. następnie co 12 tygodni) względem placebo – 6 randomizowanych badań klinicznych (Igarashi 2012, Leonardi 2008 (PHOENIX 1), Papp 2008 (PHOENIX 2), Tsai 2011 (PEARL), Zhu 2013 (LOTUS)),
  - jakość włączonych badań oceniono na 3 (Igarashi 2012, Zhu 2013) i 4 (PHOENIX 1, PEARL, PHOENIX-2) w skali Jadad (na 5 pkt możliwych),
  - okres leczenia i obserwacji w poszczególnych badaniach: Igarashi 2012 (okres leczenia: I etap: 4 tyg. (faza podstawowa), II etap: 12–64 tyg. (faza rozszerzona), okres obserwacji: 72 tyg.), Leonardi 2008 (okres leczenia: 12 tygodni (podanie w 0., 4. tygodniu, potem co 12 tygodni), okres obserwacji: 76 tygodni), Papp 2008 (okres leczenia: 12 tygodni (podanie w 0., 4. tygodniu, potem co 12 tygodni), okres obserwacji: 52 tygodnie), Tsai 2011 (okres leczenia: 12 tygodni (podanie w 0., 4., 16. tygodniu), okres obserwacji: 36 tygodni), Zhu 2013 (okres leczenia: 12 tygodni (podanie w 0., 4. tygodniu), okres obserwacji: 36 tygodni),
  - liczebność grup w poszczególnych badaniach: Igarashi 2012 (grupa I: UST 45 mg N=64, grupa II: UST 90 mg N=62, grupa placebo N=32), Leonardi 2008 (grupa I: UST 45 mg N=255, grupa II: UST 90 mg N=256, grupa placebo N=255), Papp 2008 (grupa I: UST 45 mg N=409, grupa II: UST 90 mg N=411, grupa placebo N=410), Tsai 2011 (grupa: ustekinumab 45 mg N=61 grupa placebo N=60), Zhu 2013 (grupa ustekinumab N=160, grupa placebo N=162),

Porównanie pośrednie zostało wykonane metodą MTC (z ang. Mixed Treatment Comparison). Metoda ta pozwala na porównanie dwóch interwencji (A i C) poprzez wspólny komparator (B) oraz uwzględnia informacje pochodzące z badań porównujących interwencje A i C z innymi komparatorami niż B. W analizie zastosowano modele efektów stałych i losowych. W analizie wykorzystano algorytmy porównania pośredniego opracowane przy współpracy naukowców z University of Sheffield oraz University of Bristol pod nadzorem agencji NICE.

### Skuteczność kliniczna

W większości badań pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z  $\geq 75\%$  poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika nasilenia procesu chorobowego łuszczycy (PASI, ang. *Psoriasis Area Severity Index*). Skala PASI uwzględnia stopień zaczerwienienia, złuszczenia, nacieku zapalnego w poszczególnych obszarach ciała. Wynik zawiera się w przedziale od 0 (brak zmian) do 72 (ciężkie zmiany). Ze skali tej pochodzą współczynniki PASI 50, 75, 90, oznaczające redukcję objawów o odpowiednio 50, 75 i 90%. W badaniach, w których stosowano etanercept, współczynnik PASI był oceniany w 12 tygodniu (Gottlieb 2003, Kerkhof 2008, Leonardi 2003, Papp 2005, Bagel 2011, Gottlieb 2011, Strober 2011, Tying 2006), podobnie jak w badaniach z zastosowaniem ustekinumabu (Igarashi 2012, Leonardi 2008, Papp 2008, Tsai 2011, Zhu 2013). W badaniach z zastosowaniem infliksymabu ocenianą PASI dokonywano w 10 tygodniu (Chaudhari 2001, Gottlieb 2004, Menter 2007, Reich 2005, Torii 2010, Yang 2012). W badaniach porównujących wnioskowaną technologię (adalimumab) z placebo PASI oceniane było w 12 (Gordon 2006), 16 tygodniu (Asahina 2010) lub w obu tych terminach (Menter 2008, Saurat 2008).

W badaniach stosowane są także następujące skale i kwestionariusze:

- PGA (ang. Physician Global Assessment). Skala w której lekarz ocenia punktowo stopień zaawansowania łuszczycy u danego pacjenta. Zaawansowanie łuszczycy oceniane jest w punktach od 1 do 7, gdzie 1 – oznacza brak zmian łuszczycowych, 2 – pośredni stopień między brakiem zmian, a stopniem następnym, 3 – nieznaczny naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, łuszczenie i/lub rumień, 4 – stopień pośredni między 3 a 5, 5 – umiarkowany naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, łuszczenie i/lub rumień, 6 – znaczny naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, 7 – najbardziej nasilony naciek w obrębie blaszki łuszczycowej i/lub rumień.
- DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index). Kwestionariusz za pomocą którego pacjenci oceniają jakość życia. Służy do oceny stopnia w jakim choroba wpływa na jakość życia. Kwestionariusz jest 30 punktowy, gdzie 0 punktów oznacza brak jakiegokolwiek wpływu choroby na jakość życia pacjenta, a 30 punktów oznacza bardzo silny wpływ choroby na jakość życia pacjenta.
- BSA (ang. Body Surface Area). Skala oceniająca procentowe zajęcie skóry przez zmiany łuszczycowe. Wyróżnia następujące stopnie zaawansowania łuszczycy: stopień lekki przy zajęciu skóry poniżej 5%, stopień umiarkowany przy zajęciu skóry w 5–20%, stopień umiarkowany–zaawansowany, przy zajęciu skóry 20–30% (lub mniej, gdy zajęte są ręce lub stopy), stopień zaawansowany – zajęcie skóry powyżej 30%.

W analizie wykazano występowanie statystycznie istotnych różnic na korzyść adalimumabu względem komparatorów dotyczących następujących punktów końcowych:

- wyższa skuteczność niż etanercept w dawce 50 mg w odniesieniu do PASI75, PASI90, PGA: 0/1.

Wykazano występowanie statystycznie istotnych różnic na niekorzyść adalimumabu względem komparatorów dotyczących następujących punktów końcowych:

- niższa skuteczność niż infliksymab w odniesieniu do PASI50, PASI75, , PASI90, PGA: 0/1 oraz DLQI;
- niższa skuteczność niż ustekinumab w dawce 90 mg w odniesieniu do PASI50 i PASI90.

Nie wykazano występowania różnic istotnych statystycznie między adalimumabem a komparatorami pod względem pozostałych punktów końcowych, tj.:

- szanse uzyskania PASI75, PASI50, PASI90, PGA pomiędzy ADA a ETA w dawce 100 mg/tydzień, a także pomiędzy ADA
- szanse uzyskania PASI75, PASI50, PASI90, DLQI, PGA pomiędzy ADA i UST w dawce 45 mg/tydzień;
- szanse uzyskania PASI75, DLQI, PGA pomiędzy ADA i UST w dawce 90 mg/tydzień;

Z uwagi na fakt, że część wyników dotyczyła porównania adalimumabu względem placebo, które nie jest stosowane w praktyce klinicznej, odstąpiono od ich przedstawiania w niniejszej rekomendacji.

### Bezpieczeństwo

W zakresie oceny bezpieczeństwa, dokonanej na podstawie przedstawionych dowodów naukowych, wykazano występowanie różnic istotnych statystycznie na korzyść ADA dla następujących punktów końcowych:

- ADA w porównaniu z INF istotnie statystycznie rzadziej stanowi przyczynę wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem u pacjentów z łuszczycą plackowatą (OR = 0,65 [0,46; 0,92]).
- Prawdopodobieństwo, że ADA stanowi najbezpieczniejszą terapię (mierzoną odsetkiem zdarzeń niepożądanych) wynosiło 34,9%

Wykazano także wyniki na niekorzyść ADA, tj. istotnie statystycznie wyższej szansy wystąpienia AEs prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia w porównaniu z UST w dawce 45 mg (OR = 3,07 [1,32; 7,12]).

Nie odnotowano natomiast różnic istotnych statystycznie pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do:

- ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w porównaniu do wszystkich komparatorów,
- ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w czasie leczenia w porównaniu do etanerceptu w dawce 100, ustekinumabu w dawce 45 i 90,
- ryzyka wycofania z leczenia w porównaniu do etanerceptu w dawce 50 i 100, ustekinumabu w dawce 45 i 90, infliksymabu,
- ryzyka wycofania z leczenia na skutek wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu do etanerceptu (dawka 50 i 100), ustekinumabu w dawce 90, infliksymabu
- nie zaobserwowano różnic w profilach bezpieczeństwa pomiędzy adalimumabem i komparatorami

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Remsima można stwierdzić, że najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych, leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość, zwiększenie stężenia lipidów, bóle głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wysypka (w tym złuszczająca się

wysypka), bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia).

#### Skuteczność praktyczna

W ramach wnioskowanej technologii medycznej nie przedstawiono dowodów naukowych na skuteczność praktyczną stosowania adalimumabu we wnioskowanym wskazaniu.

#### Ograniczenia

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

- Należy mieć na uwadze, że przedłożone analizy powinny dotyczyć rozszerzenia zakresu refundacji produktu leczniczego Humira o precyzyjnie określoną grupę. W analizach nie zamieszczono danych właściwych dla tej grupy. Powyższe rozszerzenie dotyczy obniżenia kryterium włączenia do programu dotyczącego nasilenia choroby (PASI >10; w obowiązującym programie kryterium kwalifikacji dla adalimumabu wynosi PASI>18), wydłużenia czasu leczenia w programie do 104 tygodni (z aktualnie obowiązujących 48 tygodni), zmniejszenia wartości współczynnika PASI przy ponownym włączeniu do programu na PASI>8 (obecnie wynosi ono PASI>10 dla terapii adalimumabem).
- Kryteria selekcji badań w analizach przedłożonych przez wnioskodawcę są szersze od kryteriów opisujących subpopulację o którą rozszerzeniu uległby program. Ponadto, przedłożone wyniki dotyczą znacznie szerszej populacji od wnioskowanej. W analizach nie przedstawiono danych dla subpopulacji objętej wnioskiem.
- Definicja ciężkiej łuszczycy jest różnie określana. Część publikacji opisuje ten stan jako PASI>18, inne jako PASI>10. Niezbędne jest określenie dokładnej wartości współczynnika PASI.
- Przedstawione badania miały różne kryteria włączenia, w zależności od badania, wynosiły one PASI≥10 lub PASI≥12. Brak jest badań, które dotyczyłyby lub pozwalały na wyodrębnienie danych dla populacji pacjentów z łuszczycą umiarkowaną (10 < PASI ≤ 18), tj. populacji, dla której obecnie terapia adalimumabem nie jest refundowana.
- W projekcie programu lekowego wśród jednego z kryteriów włączenia stosuje się ocenę DLQI (DLQI>10). W większości przedstawionych badań nie stosowano tej oceny jako kryterium włączenia.
- Część badań przeprowadzona była w ośrodkach w Azji (Asahina 2010, Torii 2010, Igarashi 2012 – w Japonii, Yang 2012 i Zhu 2013 – w Chinach, Tsai 2011 – w Korei i na Tajwanie), na populacji azjatyckiej. Zauważono także, że w populacji azjatyckiej terapia skutkowała uzyskaniem lepszych wyników klinicznych – średni czas trwania choroby był krótszy przy jednoczesnym wyższym stopniu ciężkości choroby przed włączeniem do badania, współczynnik PASI i BSA są wyższe w porównaniu do pozostałych badań które przeprowadzone były w Europie i Ameryce Północnej.
- W związku z powyższym punktem, stwierdzono heterogeniczność badań pod względem charakterystyki pacjentów uczestniczących w badaniach, np. ze względu na stopień zaawansowania choroby, czy okresu obserwacji badań. Porównanie adalimumabu z infliksymabem, etanerceptem i ustekinumabem oparto na porównaniach pośrednich przez wspólny komparator, co zawsze obarczone jest pewnym błędem metodycznym.
- Badania kliniczne miały krótki okres obserwacji – pomiędzy 10 a 16 tygodni. Wnioskowany program lekowy dopuszcza stosowanie leku do ponad 100 tygodni. Tym samym nie przedstawiono dowodów na skuteczność leczenia produktem leczniczym Humira w okresie długoterminowym.



- Badania porównujące infliksymab z placebo charakteryzują się niską liczebnością w poszczególnych grupach. Dlatego też istnieje prawdopodobieństwo, że nie zaobserwowano wszystkich zdarzeń i interakcji.
- Badania Gordon 2006 i Chaudhari 2011 włączone do analizy, miały inne kryteria włączenia do badań niż te którejką zakłada powyższa analiza. Warunkiem wzięcia udziału chorego w badaniu był wynik wyjściowego BSA na poziomie  $\geq 5\%$ , populację docelową przedstawionej analizy stanowią pacjenci z wyjściowym BSA  $\geq 10\%$  i PASI  $\geq 10$ .
- Część badań została oceniona na 3 pkt w skali Jadad (maksymalna punktacja to 5 pkt) co wskazuje na różnice w jakości metodologii między poszczególnymi badaniami.
- W poszczególnych badaniach dołączonych do analizy pacjenci mogli przyjmować dodatkowe leczenie w postaci kortykosteroidów miejscowych o małej do średniej mocy (Asahina 2010, Gordon 2006, Menter 2008, Kerkhof 2008, Leonardi 2003, Papp 2005, Saurat 2008, Gottlieb 2003, Tying 2006, Menter 2007, Reich 2005 (po upływie 10 tyg. badania), Torii 2010); kwasu foliowego (Saurat 2008); szamponów [(Saurat 2008 (szampony bez zawartości kortykosteroidów), Chaudhari 2001, Gottlieb 2003 i Gottlieb 2004 (szampony na bazie dziegciu)]; substancji zmiękczających (Saurat 2008, Chaudhari 2001); emolientów (Gottlieb 2004); niesteroidowych leków przeciwzapalnych (Menter 2007)). Część badań zawiera informację o tym, że pacjenci nie mogli przyjmować żadnego dodatkowego leczenia. Część badań nie posiada informacji na ten temat.
- Wnioskowane wskazanie dotyczy populacji pacjentów u których zastosowano co najmniej dwie różne metody klasycznej terapii ogólnej lub występują przeciwwskazania do stosowania tych metod. Przedstawione badania nie posiadają kryterium włączenia określonego jako niepowodzenie 2 terapii.
- Nie odnaleziono badań porównujących bezpośrednio wnioskowaną interwencję z komparatorami. Analiza skuteczności opiera się na porównaniu pośrednim.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

### **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.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 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 względem komparatorów przeprowadzono wykorzystując technikę:

- użyteczności kosztów (CUA) dla porównania adalimumabu dostępnego w ramach wnioskowanego PL z etanerceptem, infliksymabem i ustekinumabem stosowanymi w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie ciężkiej i umiarkowanej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”;
- minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania adalimumabu dostępnego w ramach wnioskowanego PL z etanerceptem i ustekinumabem stosowanymi w ramach obowiązującego programu lekowego przy założeniu braku istotnych statystycznie różnic w zakresie wymodelowanych efektów zdrowotnych mierzonych za pomocą QALY/ LYG. Dla porównania z infliksymabem założono, że jest on stosowany w ramach leczenia szpitalnego

Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej. Analizy przeprowadzono dla 10 – letniego horyzontu czasowego.

W analizie uwzględniono koszty farmakoterapii (leki biologiczne lub metotreksat), koszty podawania leków, koszty monitorowania terapii biologicznej, a także koszty związane z kwalifikacją pacjenta do terapii.

W analizie kosztów–użyteczności w 10 – letnim horyzoncie czasowym wykazano (analiza podstawowa):

- w wariantcie nie uwzględniającym instrumentów podziału ryzyka (RSS), koszt uzyskania dodatkowego QALY przy stosowaniu adalimumabu zamiast etanerceptu w dawce początkowej 50 mg i 100 mg wynosi odpowiednio 218,44 tys. zł i 131,48 tys. zł i jest wyższy od aktualnie obowiązującego progu opłacalności,
- w wariantcie uwzględniającym RSS koszt inkrementalny uzyskania dodatkowego QALY przy stosowaniu adalimumabu zamiast etanerceptu w dawce 50 mg wynosi [ ] i przewyższa próg opłacalności
- w wariantcie uwzględniającym RSS koszt inkrementalny uzyskania dodatkowego QALY przy stosowaniu adalimumabu zamiast etanerceptu w dawce 100 mg ICUR jest równy [ ] i mieści się progu opłacalności, co wskazuje na fakt że jest to terapia kosztowo użyteczna

- w wariantcie nie uwzględniającym RSS utrata 1 QALY przy stosowaniu adalimumabu zamiast infliksymabu pozwala wygenerować oszczędności w wysokości 100,14 tys. zł;
- w wariantcie uwzględniającym RSS utrata 1 QALY przy stosowaniu adalimumabu zamiast infliksymabu pozwala wygenerować oszczędności w wysokości [REDACTED]
- w wariantcie nie uwzględniającym RSS utrata 1 QALY przy zastosowaniu adalimumabu zamiast ustekinumabu pozwala wygenerować oszczędności w wysokości 503,65 tys. zł;
- w wariantcie uwzględniającym RSS utrata 1 QALY przy stosowaniu adalimumabu zamiast ustekinumabu pozwala wygenerować oszczędności w wysokości [REDACTED]

Wyniki analizy minimalizacji kosztów przeprowadzonej w 10-letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu braku różnic w efektywności pomiędzy porównywanymi interwencjami wskazują, że:

- terapia z zastosowaniem ADA jest terapią droższą od terapii INF niezależnie od założenia o zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka, różnica kosztów wynosi [REDACTED] (z uwzględnieniem/bez RSS)
- terapia ADA jest tańsza od terapii ETA50, ETA100. Różnica kosztów ADA względem ETA50 wynosi [REDACTED], względem ETA100 wynosi [REDACTED] przy nie uwzględnianiu instrumentów podziału ryzyka. Uwzględniając RSS różnice kosztów wynoszą: względem ETA50 [REDACTED], względem ETA100 wynosi [REDACTED]
- terapia z zastosowaniem adalimumabu jest terapią tańszą od terapii ustekinumabem z RSS i bez RSS [REDACTED], odpowiednio)

Obliczenia własne Agencji wykonano w wariantcie bez RSS przy założeniu uwzględnienia marży hurtowej dla leku wnioskowanego, podobnie jak dla komparatorów, i przy ograniczeniu czasu stosowania infliksymabu do 96 tygodni zgodnie z obowiązującym programem lekowym. Przy takich założeniach inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania adalimumabu w miejsce etanerceptu w dawce początkowej 50 mg wynosi 234,17 tys. zł, a w przypadku początkowej dawki etanerceptu równej 100 mg 150,96 tys. zł, więc jest wyższy od aktualnego progu opłacalności. Utrata jednego QALY w przypadku zastosowania adalimumabu w miejsce infliksymabu pozwala zaoszczędzić 28,06 tys. zł, zaś w miejsce ustekinumabu 483,39 tys. zł.

Wskazać jednak należy, że na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy mają wpływ następujące fakty:

- Przedstawiony model jest nie jest spójny z problemem decyzyjnym określonym we wniosku. W modelu przyjęto założenie dla populacji szerszej niż wnioskowana. Dla adalimumabu ocenę przeprowadza się po 16 tygodniach trwania terapii, w przypadku etanerceptu i infliksymabu ma to miejsce po 12 tygodniach, w przypadku ustekinumabu po 28 tygodniach terapii. W zależności od powyższej oceny ustala się kontynuację terapii poszczególnymi lekami. Dodatkowo, nie odnaleziono danych właściwych dla skuteczności infliksymabu w 14 tygodniu terapii, w modelu wykorzystano dane z 10 tygodnia leczenia i zakłada się ich wystąpienie w ocenie dokonywanej w 12 tygodniu.
- Część założeń przyjętych w modelu nie ma zastosowania w polskiej praktyce klinicznej. Odpowiedź na zastosowaną terapię biologiczną zdefiniowano jako poprawę wskaźnika PASI o co najmniej 75% (odpowiedź PASI75), podczas gdy w wnioskowanym PL ADA jest o zmniejszenie wartości PASI o 75 lub poprawa wskaźnika PASI w przedziale 50%-75% wraz z jednoczesną poprawą wskaźnika DLQI o co najmniej 5 punktów. W odnalezionych badaniach klinicznych nie analizowano tak zdefiniowanego punktu końcowego, konieczne więc było przyjęcie jako odpowiedzi określonej wartości wskaźnika PASI.

- Wystąpienie niskiej aktywności choroby lub remisji opisano jako stan który odpowiada uzyskaniu co najmniej 90% poprawy w skali PASI (odpowiedź PASI90). Założenie takie pozwala na modelowanie analizowanego punktu końcowego w oparciu o dostępne dane kliniczne, podczas gdy projekt programu lekowego nie definiuje niskiej aktywności lub remisji choroby, wynika jednak z niego że w przypadku ich stwierdzenia należy zaprzestać podawania leku.
- W przeprowadzonych wyliczeniach pominięto kwestię kosztów działań niepożądanych, bezpośrednich kosztów niemedycznych i koszty pośrednie. W analizie nie przedstawiono perspektywy społecznej.
- Wnioskodawca w swoich wyliczeniach przyjął inne założenia dla ceny wnioskowanego produktu leczniczego (wyliczenie ceny bez marży) niż dla cen komparatorów (cena z marżą).
- W części analiz (analiza minimalizacji kosztów) założono brak różnic w efektach, co jest niespójne z wynikami przedstawionej analizy klinicznej.

**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.)**

*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. W związku z zachodzeniem okoliczności opisanych art. 13 ust 3 ustawy o refundacji, obliczono maksymalną cenę zbytu netto, przy której różnica w kosztach terapii pomiędzy porównywanymi technologiami jest równa zero.

Urzędowa cena zbytu produktu leczniczego Humira, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (etanercept w dawce początkowej 50 mg) wynosi 1 086,85 zł w wariantcie bez RSS oraz [REDACTED] w wariantcie z RSS zł.

**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 wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono jedynie pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, więc niższą liczebność populacji docelowej niż wskazywałyby wskaźniki epidemiologiczne związane z łuszczycą, przy czym szacunki wnioskodawcy uwzględniają wzrost wielkości populacji pacjentów leczonych lekami biologicznymi. Liczebność populacji włączanej do programu lekowego w trzech kolejnych latach oszacowano na około 3% potencjalnie kwalifikujących się do aktualnie refundowanego leczenia biologicznego pacjentów (wartości najbardziej zbliżone do aktualnych danych NFZ i rzeczywistej sytuacji). W analizie uwzględniono że liczba pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym wyniesie: 142 osoby w 2016 roku, 208 w 2017 roku i 219 w 2018 roku.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Humira stosowanego w ramach proponowanego programu lekowego wydatki płatnika publicznego wzrosną w latach 2016-2018 odpowiednio o 2,88 mln PLN bez RSS [redacted] 7,03 mln PLN bez RSS [redacted] 1,48 mln PLN bez RSS [redacted].

Obliczenia Agencji uwzględniające założenia:

- maksymalne wartości wskaźników epidemiologicznych,
- wszyscy chorzy na łuszczycę są leczeni / poszukują leczenia dermatologicznego,
- wszyscy kwalifikujący się do leczenia biologicznego takie leczenie będą otrzymywali,

(wariant najbardziej pesymistyczny) wskazują na wydatki w wysokości 317,1 mln PLN bez RSS [redacted] [redacted] w 2016 roku, 828,5 mln PLN bez RSS [redacted] w 2017 r., 175,7 mln PLN bez RSS [redacted] w 2018 roku za leczenie za pomocą adalimumabu. Należy mieć na uwadze, że wyniki dla 2016 roku dotyczą miesięcy od marca do grudnia, a dla 2018 roku dla dwóch miesięcy (styczeń - luty).

Obliczenia Agencji zakładające, że w Polsce w chwili obecnej leczenia biologicznego wymaga około 1200 pacjentów z PASI > 18 oraz około 530 pacjentów z PASI w zakresie 10-18 wskazują na wydatki w wysokości 10,1 mln PLN bez RSS [redacted] w 2016 roku, 26,6 mln PLN bez RSS [redacted] w 2017 r., 5,8 mln PLN bez RSS [redacted] w 2018 roku za leczenie za pomocą adalimumabu. Należy mieć na uwadze, że wyniki dla 2016 roku dotyczą miesięcy od marca do grudnia, a dla 2018 roku dla dwóch miesięcy (styczeń - luty).

Wpływ na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy mają przede wszystkim założenia dotyczące kalkulacji liczebności populacji docelowej, a także źródła danych.

- Brak jest precyzyjnych danych dotyczących liczby pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy (18>PASI>10), z uwagi na stosowane dotychczas kryteria rozpoczęcia leczenia w ramach leczenia szpitalnego (PASI>10).
- W opinii eksperta klinicznego pozytywna decyzja refundacyjna będzie dotyczyć od 800 do 1 000 pacjentów, przedstawione szacunki znacznie przewyższają liczebność populacji wskazaną przez wnioskodawcę w scenariuszu nowym (wielkość populacji oszacowana przez eksperta w ramach scenariusza aktualnego jest zbliżona z szacunkami autorów BIA wnioskodawcy).
- W analizach wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości stosowania infliksymabu w ramach programu lekowego. Kryteria kwalifikacji pacjentów do stosowania infliksymabu w lecznictwie szpitalnym są analogiczne z kryteriami kwalifikacji do leczenia infliksymabem w ramach programu lekowego. W związku z tym można się spodziewać, że wielkość populacji leczonej infliksymabem będzie zależna jedynie od dostępności poszczególnych form refundacji tego

leku. Trudno ocenić jaki wpływ na liczbę leczonych infliksymabem będzie miała zmiana refundacji produktu leczniczego Humira (aktualnie infliksymab pozostaje jedynym lekiem biologicznym, który mogą stosować pacjenci z PASI od > 10 do 18, można się spodziewać, że wprowadzenie kolejnego leku adresowanego do tej populacji skutkować będzie podziałem rynku, co jest zgodne z założeniami analizy wnioskodawcy).

- Szacunki odnośnie liczby pacjentów stosujących adalimumab w ramach scenariusza aktualnego (59 pacjentolat) oraz dane dotyczące średniego wieku pacjentów są zbieżne z danymi przekazanymi przez NFZ. Średnie roczne zużycie adalimumabu przyjęte w ramach niniejszej analizy odpowiada danym uzyskanym od NFZ, natomiast w przypadku ustekinumabu wydaje się, że w Polsce występuje niższy odsetek pacjentów z masą ciała > 100 kg (stosujących dawkę 90 mg). Wnioskodawca założył średnie dawkowanie UST na poziomie 59,62 mg, z danych NFZ wynika, że średnia dawka to 51,15 mg. Przedstawione założenie wskazuje na uzyskanie zawyżonych kosztów związanych z terapią UST, nie ma jednak żadnego wpływu na inkrementalne wyniki analizy (koszty UST nie zmieniają się w zależności od scenariusza).
- We wniosku refundacyjnym określono roczną wielkość dostaw leku w przypadku objęcia refundacją na poszczególne lata odpowiednio na poziomie 320 opakowań w roku 2015, 1 710 w roku 2016 oraz 2 120 w roku 2017. Okres, do którego odnoszą się deklaracje z wniosku refundacyjnego nie odnosi się w pełni do horyzontu czasowego analizy. Ponadto wyliczenia BIA wskazują ilość zużytych opakowań leku Humira w roku 2017 na około 2 700, podczas gdy deklaracja wielkości dostaw mówi jedynie o 1 710 opakowań leku. Pozostałe lata refundacji także mają niewystarczające ilości deklarowanych opakowań w stosunku do przedstawionych wyliczeń analizy wpływu na budżet.
- Na podstawie danych NFZ nie jest możliwe jednoznaczne zweryfikowanie wiarygodności założeń uwzględnionych w ramach scenariusza nowego odnośnie wzrostu wielkości populacji docelowej.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Brak uwag.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

W odróżnieniu od aktualnie realizowanego programu lekowego (PL) proponowane przez wnioskodawcę zapisy skutkują włączeniem dodatkowej populacji pacjentów z  $10 < \text{PASI} \leq 18$ , a także wydłużono możliwość leczenia adalimumabem z obecnie obowiązujących 48 tygodni do 104 tygodni lub dłużej za zgodą Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.

W kryteriach ponownego włączenia do programu w definicji nawrotu choroby zmieniono wartość wskaźnika PASI (w obowiązującym programie jest to  $\text{PASI} > 10$ , natomiast w programie wnioskowanym jest to  $\text{PASI} > 8$ ).

W programie nie zdefiniowano pojęcia niska aktywność choroby uzasadniającego zaprzestanie podawania substancji czynnej.

Wśród propozycji zmian zapisu programu lekowego można wymienić korektę zapisów kryteriów kwalifikacji:

- „d) leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA), oceniane po trzech miesiącach (nie dotyczy pacjentów poniżej 18 roku życia)” należy usunąć fragment „(nie dotyczy pacjentów poniżej 18 roku życia)” ze względu na dedykowanie wnioskowanej technologii do pacjentów dorosłych

- „W przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia oraz przez 15 tygodni od podania ostatniej dawki ustekinumabu” zaleca się usunięcie fragmentu „i miesiączkujących dziewcząt ”w związku z faktem że wnioski dotyczy pacjentów dorosłych

Wszyscy eksperci popierają wydłużenie czasu terapii do 104 tygodni z aktualnie obowiązujących zapisów określających ten czas na 48 tygodni. Ponadto, w ich opinii wszystkie leki biologiczne powinny być stosowane u pacjentów z PASI =10 lub więcej.

### **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.

Jedną z propozycji wnioskodawcy jest uwzględnienie proponowanego dla leku Humira instrumentu podziału ryzyka.

Inną propozycją jest promocja tańszych leków w grupie limitowej 200.1 „Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole”, co pociągnie za sobą obniżenie limitu finansowania w tej grupie limitowej i obniżenie wydatków płatnika publicznego. Według wnioskodawcy powyższe rozwiązanie mają przyczynić się do uwolnienia środków w wysokości 65,71 mln PLN (131,42 mln PLN w horyzoncie analizy). Wykazane oszczędności pokrywają wzrost wydatków na refundację wynikający z analizy wpływu na budżet w związku z objęciem refundacją adalimumabu w ocenianym wskazaniu

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 10 dokumentów stanowiących aktualne wytyczne w leczeniu chorób dermatologicznych, w tym łuszczycy plackowatej, wydanych przez Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD 2010, 2014), European Dermatology Forum - European Academy of Dermatology and Venereology - International Psoriasis Council (EDF-EADV-IPC 2015), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2010), National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE 2012), British Association of Dermatologists (BAD 2009), Deutsche Dermatologische Gesellschaft/ Berufsverband Deutscher Dermatologen (DDG/BVDD 2012), Grupo Español De Psoriasis / Spanish Academy of Dermatology and Venereology (GEP 2013/SADV 2013), American Academy of Dermatology (AAD 2011), National Psoriasis Foundation (NPF 2012).

Wytyczne zalecają stosowanie leczenia biologicznego u pacjentów u których nie uzyskano odpowiedzi na fototerapię lub klasyczne leczenie ogólnoustrojowe lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania tych terapii. Wytyczne NPF z 2012 roku wskazują na to że klasyczne leczenie ogólnoustrojowe, leczenie biologiczne i fototerapię są równorzędnymi opcjami dla pacjentów z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. W wytycznych AAD 2011 klasyczne leczenie ogólnoustrojowe i leczenie biologiczne opisano jako równorzędne opcje dla pacjentów, u których nie można zastosować fototerapii.

Polskie wytyczne PDT 2014 wskazują na fakt, że pacjenci muszą mieć chorobę o nasileniu >10 w skali PASI i/ lub BSA >10% oraz jakość życia >10 w skali DLQI by zakwalifikować się do leczenia biologicznego. W dokumencie opublikowanym przez NICE 2012 kryterium stanowi PASI ≥10 (dla ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu) lub ≥20 (dla infliksymabu) oraz DLQI >10 (dla ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu) lub >18 (dla infliksymabu).

Wszystkie wytyczne zalecają terapię za pomocą leków biologicznymi takimi jak: adalimumab, etanercept, infliksymab i ustekinumab (w wytycznych AAD i NPF także alefacept, jednak ten preparat nie jest zarejestrowany przez EMA). W odnalezionych wytycznych nie ma jednoznacznego wskazania

na określony lek pierwszego wyboru spośród leków biologicznych. Jedynie wytyczne BAD 2009 w pierwszej kolejności zalecają stosowanie inhibitorów TNF-alfa, a przy niepowodzeniu tej terapii lub jej nietolerancji, leczenie ustekinumabem (inhibitor szlaku interleukiny 12/23).

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania leku Humira (adalimumab), wydane przez: Haute Autorité de Santé - HAS 2008, 2010, Scottish Medicines Consortium - SMC 2015, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH 2008, National Institute of Health and Clinical Excellence - NICE 2008, Pharmaceutical Benefits Scheme - PBS 2013.

Cztery rekomendacje są pozytywnie dla stosowania adalimumabu w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy w przypadku braku odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe lub przy występowaniu przeciwwskazań do stosowania innych leków (SMC 2015, CADTH 2008, HAS 2008 i 2010, NICE 2008). W zidentyfikowanych wytycznych „ciężką” postać łuszczycy definiowano jako: PASI  $\geq 10$ , DLQI  $> 10$  (SMC 2015, NICE 2008) lub BSA  $> 10\%$  (CADTH 2008).

Australijskie wytyczne PBS z 2013 r. odnosiły się negatywnie do stosowania adalimumabu u pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy (zdefiniowaną jako PASI lub DLQI  $> 10$  oraz PASI  $\leq 15$ ) którzy nie odpowiedzieli na co najmniej 2 nie-biologiczne terapie.

Odnaleziono także informację o trwających pracach nad oceną wnioskowanej technologii przez All Wales Medicines Strategy Group - AWMSG 2015.

Z danych refundacyjnych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że lek Humira:

- jest finansowany w 26 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano), w tym w 6 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (Estonia, Litwa, Łotwa, Portugalia, Słowacja i Węgry),
- w większości krajów jest finansowany w 100% (wyjątki: w Belgii poziom refundacji wynosi 75%, w Finlandii – 72% oraz we Francji – 65-100%),
- w żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka,
- w 1 kraju (Finlandia) finansowanie przedmiotowego leku jest ograniczone „roczny limit dopłaty do pacjenta wynosi 675,39 Euro. Po przekroczeniu powyższej kwoty przez pacjenta refundacja wynosi 100%”,
- w Grecji nie jest prowadzona sprzedaż leku,
- nie przedstawiono danych pochodzących z Chorwacji.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.07.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.244.2015.5.RS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Humira (adalimumab), kod EAN 5909990005055, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz. (2 gaziki), w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” 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 130/2015 z dnia 28 września 2015 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab), kod EAN:5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.



## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2015 z dnia 28 września 2015 roku w sprawie oceny leku Humira (adalimumab), kod EAN:5909990005055, w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”
2. Analiza Weryfikacyjna nr AOTMiT-OT-4351-30/2015 Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) we wskazaniu: zgodnym z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.