



Rekomendacja nr 2/2013

z dnia 7 stycznia 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) 40 mg, roztwór do wstrzykiwań, w ramach programu lekowego „leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna adalimumabem (chLC) (ICD-10 K50)

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) 40 mg, roztwór do wstrzykiwań, w ramach programu lekowego „leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna adalimumabem (chLC) (ICD-10 K50).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹ uważa, że dowody naukowe wskazują, że adalimumab jest lekiem skutecznym pozwalającym uzyskać poprawę stanu zdrowia lub remisję u 40-80% pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, zwiększa możliwość zamknięcia się przetok, zmniejsza liczbę operacji i hospitalizacji. Lek posiada akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Na podstawie dostępnych dowodów można również wnioskować, że skuteczność adalimumabu jest podobna do refundowanego obecnie w ocenianym wskazaniu infliksymabu.

Jednocześnie Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości sugeruje rozważenie finansowania leku Humira (adalimumab) w ramach funkcjonującego obecnie programu wielolekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego i Crohna inhibitorami TNF (adalimumab lub infliksymab).

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, określił kategorię dostępności refundacyjnej w ramach programu lekowego zatytułowanego „leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem” (chLC), z poziomem odpłatności dla pacjenta – lek wydawany bezpłatnie. Wnioskodawca zaproponował umieszczenie adalimumabu w grupie limitowej 1050.1, „blokery TNF – adalimumab” oraz cenę zbytu netto w wysokości ██████████ zł. W ramach propozycji odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka wnioskodawca przedstawił dwa warianty: ██████████



W stosunku do aktualnie finansowanego programu lekowego (zgodnego z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r.), projekt programu wnioskowanego do realizacji rozszerza populację docelową o następujące grupy pacjentów:

Problem zdrowotny

Choroba Leśniowskiego-Crohna to przewlekły, zwykle ziarniniakowy 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. W przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna często występują charakterystyczne powikłania układowe i objawy pozajelitowe.

W obrazie klinicznym chLC dominują objawy dysfunkcji przewodu pokarmowego, a charakterystyczne objawy pozajelitowe i powikłania metaboliczne wskazują na zakłócenie ogólnoustrojowe homeostazy. Proces zapalny rozpoczyna się w błonie śluzowej, ale stopniowo obejmuje wszystkie warstwy ściany przewodu pokarmowego, prowadząc do jej zniszczenia i włóknienia, czego następstwem jest powstawanie przetok i zwężeń. Do ogólnych, nieswoistych objawów należą: osłabienie, gorączka spowodowana stanem zapalnym, zmniejszenie masy ciała (może być spowodowane niedostatecznym odżywianiem lub zespołem złego wchłaniania), inne objawy zależą od lokalizacji oraz stopnia i nasilenia zmian w przewodzie pokarmowym.

Podatność na zachorowanie zależy m.in. od mutacji genu białka NOD2 (*nucleotide oligomerization domain*), zwanego też CARD15 (*caspase recruitment domain family*) zlokalizowanego na chromosomie 16, regulującego aktywację makrofagów w odpowiedzi na lipopolisacharydy bakteryjne. Obecność dwóch alleli zmutowanego genu zwiększa ryzyko zachorowania na chLC 20-40 krotnie. W rozwoju procesu zapalnego ważną rolę odgrywają TNF- α i inne cytokiny prozapalne. Palenie tytoniu zwiększa ryzyko zachorowania oraz pogarsza przebieg chLC.

Ocena aktywności choroby jest trudna, natomiast ma ona istotne znaczenie dla wyboru sposobu leczenia.

Ponieważ etiologia choroby jest nieznana, nie ma leczenia przyczynowego. Postępowaniem z wyboru jest u większości chorych leczenie zachowawcze, polegające na farmakoterapii i uzupełnieniu niedoborów pokarmowych.

Leczenie farmakologiczne chLC obejmuje:

- leczenie przeciwzapalne – glikokortykosteroidy, pochodne kwasu 5-aminosalicylowego (sulfasalazyna oraz mesalazyna),
- leczenie immunosupresyjne – pochodne tiopuryny (azatiopryna, 6-merkaptopuryna), metotreksat, inhibitory kalcyneuryny (cyklosporyna i takrolimus),
- leczenie biologiczne – infliksymab, adalimumab,
- leki przeciwdrobnoustrojowe – metronidazol i cyprofloksacyna,
- leczenie objawowe – leczenie przeciwbólowe (metamizol lub opoidy), leczenie przeciwbiegunkowe (difenoksylation lub loperamidu).

Najwyższą zapadalność i chorobowość obserwuje się w wysokorozwiniętych krajach Europy Zachodniej i Ameryki Północnej. Zapadalność w krajach Europy Zachodniej i Północnej szacuje się na 5 przypadków na 100 tys. mieszkańców na rok, natomiast chorobowość na 40-50 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Najczęściej chorobę rozpoznaje się u osób młodych między 15 a 40 r. ż., ale zachorowalność może dotyczyć każdego wieku. Drugi mniejszy szczyt zachorowalności przypada na

50-80 r. ż. Zapadalności i chorobowość wśród mężczyzn i kobiet jest podobna (z niewielką przewagą płci żeńskiej).

Na podstawie danych Krajowego Rejestru Choroby Leśniowskiego-Crohna, w Polsce w 2012 roku, w 91 ośrodkach biorących udział w tworzeniu rejestru, zarejestrowano łącznie ponad 5,5 tysiąca pacjentów z chLC.

Opis wnioskowanego świadczenia

Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jajnika chomika chińskiego. Mechanizm działania adalimumabu polega na wiązaniu się swoiście z TNF i neutralizacją biologiczną czynność TNF poprzez blokadę jego interakcji 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 IC_{50} wynosi 0,1-0,2 nM).

Adalimumab jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych.

Ponadto adalimumab jest zarejestrowany w następujących wskazaniach: reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenia stawów, osiowa spondyloartropatia, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, łuszczycowe zapalenie stawów, łuszczycyca i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie obowiązuje program „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”.

Zgodnie z treścią złożonego wniosku adalimumab proponowany jest do refundacji w ramach programu lekowego zatytułowanego „leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem”. Celem programu jest leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych. Kryteria włączenia do programu (muszą wystąpić łącznie), to: - wiek pacjenta: 18 lat i więcej; - ciężka lub umiarkowana, czynna postać choroby Leśniowskiego-Crohna (wynik w skali CDAI powyżej 240 punktów) przy: a) braku odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi lub innymi niż adalimumab inhibitorami TNF alfa, lub b) występowaniu przeciwwskazań medycznych lub objawów nietolerancji takiego leczenia, lub c) występowaniu steroidozależności lub steroidooporności, lub d) obecności przetok okołoodbytowych, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym – niezależnie od nasilenia choroby.

Alternatywna technologia medyczna

Alternatywną technologią lekową dla adalimumabu, stosowaną we wskazaniu: leczenie chorych z czynną chorobą Leśniowskiego-Crohna, u których dotychczas stosowane leczenie okazało się nieskuteczne lub wystąpiły objawy nietolerancji dotychczas stosowanych leków, jest infliksimab - chimeryczne (ludzko-mysie) monoklonalne przeciwciało IgG przeciw rozpuszczalnemu i związanemu z błoną komórkową TNF- α . Spośród dostępnych inhibitorów TNF- α , jedynie adalimumab i infliksimab posiadają rejestrację European Medicine Agency w leczeniu choroby Crohna. Ponadto, zarówno adalimumab, jak i infliksimab znajdują się na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (lek dostępny w ramach programu lekowego) i wydawane są bezpłatnie w ramach programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chCL) (ICD-10 K50)”.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny była ocena skuteczności (uzyskanie remisji, odpowiedzi na leczenie, wpływ na jakość życia) i bezpieczeństwa zastosowania adalimumabu (Humira®), rekombinowanego ludzkiego przeciwciała monoklonalnego anty-TNF- α w terapii choroby Crohna w porównaniu z alternatywnym sposobem farmakoterapii (infliksymabem).

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa adalimumabu i infliksymabu przeprowadzono na podstawie wyników [REDAKTOWANE]

Analizę skuteczności przeprowadzono z uwzględnieniem podziału na cztery kategorie:

- Indukcyjna faza leczenia populacji pacjentów z przetokami lub bez przetok

Wyniki badań wskazują na istotnie statystycznie częstszą remisję (CDAI<150) przy zastosowaniu 160/80 mg adalimumabu w porównaniu z placebo. Jednocześnie wykazano, że adalimumab w dawce 160/80 mg jest skuteczniejszy w utrzymaniu remisji niż adalimumab w dawce 80/40 mg. Wykazano również, że redukcja CDAI o co najmniej 70 i co najmniej 100 punktów istotnie statystycznie częściej występowała w grupie przyjmującej adalimumab w porównaniu z placebo. Średni końcowy wynik CDAI także był istotnie statystycznie niższy wśród pacjentów przyjmujących adalimumab w porównaniu z placebo [REDAKTOWANE]

Poprawa jakości życia, oceniana przy pomocy kwestionariusza IBDQ oraz SF-36 w grupie przyjmującej adalimumab była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu do placebo.

- Podtrzymująca faza leczenia populacji pacjentów z przetokami lub bez przetok

Terapia adalimumabem jest skuteczniejsza w utrzymywaniu remisji (CDAI<150) oraz redukcji CDAI o co najmniej 70 i co najmniej 100 punktów w porównaniu do placebo. Ponadto, redukcja CDAI w 52.- 56. tygodniu terapii w porównaniu ze stanem początkowym była większa w grupie leczonej adalimumabem w porównaniu z placebo. Odsetek pacjentów hospitalizowanych był istotnie statystycznie niższy w grupie chorych leczonych adalimumabem, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, zarówno w kategorii hospitalizacji ogółem jak i związanych z chorobą Crohna. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Średnia zmiana IBDQ w porównaniu ze stanem początkowym w 52.- 56. tygodniu obserwacji, była istotnie statystycznie wyższa w grupie pacjentów przyjmujących adalimumab w dawce 40 mg co 2. tydzień w porównaniu z placebo. Ponadto, wśród chorych przyjmujących adalimumab, średni końcowy wynik IBDQ w 24.- 26. tygodniu, był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie placebo.

- Indukcyjna faza leczenia populacji pacjentów z przetokami

- Podtrzymująca faza leczenia populacji pacjentów z przetokami

W grupie przyjmującej adalimumab co 2. tydzień, odnotowano istotnie statystycznie większy odsetek całkowitych wygojeń w porównaniu z placebo. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wśród pacjentów przyjmujących adalimumab odnotowano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia wyrażoną za pomocą kwestionariusza IBDQ a także większy odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥ 16 -pkt. poprawę wyniku IBDQ w porównaniu z placebo.

Skuteczność praktyczna

Wnioskodawca, w analizach dołączonych do wniosku, nie przedstawił informacji odnośnie skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii.

Bezpieczeństwo stosowania

Analizę bezpieczeństwa adalimumabu i infliksimabu przeprowadzono w oparciu o porównanie pośrednie na podstawie wyników badań włączonych do oceny skuteczności, z uwzględnieniem podziału na cztery kategorie:

- indukcyjna faza leczenia populacji pacjentów z przetokami lub bez przetok

Działania niepożądane ogółem oraz zaostrzenie choroby Crohna istotnie statystycznie (i.s.) rzadziej występowały w grupie przyjmującej adalimumab w porównaniu z placebo. Działania niepożądane w miejscu iniekcji i.s. częściej występowały w grupie otrzymującej adalimumab.

- podtrzymująca faza leczenia populacji pacjentów z przetokami lub bez przetok

Działania niepożądane prowadzące do przerwania badania, poważne działania niepożądane oraz zaostrzenia choroby Crohna występują i.s. rzadziej w grupie przyjmującej adalimumab w porównaniu z placebo. Działania niepożądane w miejscu iniekcji/infuzji, infekcyjne działania niepożądane, ból głowy, zmęczenie, zapalenie nosogardła oraz infekcje dróg moczowych występowały i.s. częściej u pacjentów leczonych adalimumabem w porównaniu z placebo.

- indukcyjna faza leczenia populacji pacjentów z przetokami

Analiza bezpieczeństwa krótkoterminowej terapii adalimumabem wśród pacjentów z chorobą Crohna z przetokami nie była możliwa ze względu na brak danych.

- podtrzymująca faza leczenia populacji pacjentów z przetokami

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W analizach dołączonych do wniosku w ramach propozycji odnośnie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) , podmiot odpowiedzialny przedstawił dwa warianty:

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było porównanie kosztów zastosowania adalimumabu i infliksimabu w terapii dorosłych chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Crohna

W ramach analizy minimalizacji kosztów porównano adalimumab z infliksimabem, stosowane w programie lekowym leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna w populacji osób dorosłych. Ze względu na przyjętą metodykę analizy (analiza minimalizacji kosztów) nie przeprowadzono modelowania choroby. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe, istotne z perspektywy płatnika publicznego: koszt nabycia substancji czynnych na podstawie wyceny punktowej przedstawionej w Katalogu substancji czynnych stosowanych w terapeutycznych programach zdrowotnych lub w oparciu o ustalenia

negocjacyjne podmiotu odpowiedzialnego i MZ. Inne koszty realizacji programu zdrowotnego to: koszt podawania leku: infliksimab w trybie hospitalizacji, adalimumab w trybie ambulatoryjnym, koszt diagnostyki w programie (ryczałt roczny), koszt kwalifikacji do programu- wizyta w trybie ambulatoryjnym.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii.

W analizie minimalizacji kosztów (scenariusz podstawowy) przyjęto, że średnie zużycie infliksimabu wyniesie 4

[REDACTED]

(średnia masa pacjenta w wieku powyżej 18 lat leczona infliksimabem, na podstawie rejestru osób z chorobą Crohna, wynosi [REDACTED]

W badaniu CHARM z 2007 roku średnia masa ciała pacjenta wynosiła 70,5 kg, czyli była wartością

[REDACTED]

[REDACTED] jest niezgodne z zasadami sprawozdawczo-rozliczeniowymi NFZ.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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.)

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.

Wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich pozwalają wnioskować,

W związku z powyższym przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ) zastosowania adalimumabu (Humira) w terapii dorosłych chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby Crohna w ramach programu lekowego.

Populację analizy stanowią dorośli pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim rzutem choroby Leśniowskiego- Crohna ocenianym w skali CDAI u których nie wystąpiła odpowiedź na dotychczasowe leczenie (kortykosteroidy, leczenie immunosupresyjne), u których występują przeciwwskazania do dotychczasowego leczenia lub też do leczenia chirurgicznego. Populację stanowią również pacjenci z przetokami okołodbytowymi, które nie zagoiły się pod wpływem antybiotyków i leczenia chirurgicznego w połączeniu z leczeniem immunosupresyjnym.

Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku szacowana jest na poziomie

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dla

[REDACTED]

W analizach wnioskodawcy zawyżono średnią masę ciała pacjentów stosujących infliximab w scenariuszu przyszłym i istniejącym, ponadto [REDACTED] jest niezgodne z zasadami sprawozdawczo-rozliczeniowymi NFZ

Średnia masa ciała pacjentów leczonych preparatem infliximab w latach 2010 – 2012 obliczona na podstawie przekazanych przez NFZ, danych dotyczących rozliczonych krotności leku infliximab w ramach programu lekowego Choroba Leśniowskiego-Crohna, po wyeliminowaniu wartości skrajnych (>29 i $100<$) wynosi około 65 kg podczas, gdy w analizie minimalizacji kosztów (scenariusz podstawowy) przyjęto [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKTOWANE]

Obliczenia własne Agencji

Wydatki inkrementalne (scenariusz istniejący vs scenariusz nowy – najbardziej prawdopodobny) przy średniej masie ciała pacjenta przed rozszerzeniem programu – 64,71 kg oraz po rozszerzeniu programu – 70,50 kg.

[REDAKTOWANE]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie obowiązuje program „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”.

Dołączony do wniosku refundacyjnego projekt programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego Crohna (ChLC) (ICD-10 K 50)” w stosunku do ww. aktualnie finansowanego programu lekowego rozszerza populację docelową o następujące grupy pacjentów:

[REDAKTOWANE]

Projekt programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)” przedstawiony przez Ministerstwo Zdrowia różni się od projektu wnioskodawcy. Niemniej różnice te dotyczą w większości przypadków stylistyki.

[REDAKTOWANE]

Ponadto projekt Ministerstwa Zdrowia zakłada, że ponowna kwalifikacja do programu, w przypadku wystąpienia u pacjenta kolejnego zaostrzenia, możliwa jest „nie wcześniej niż w okresie 8 tygodni od zakończenia poprzedniej terapii”

[REDAKTOWANE]

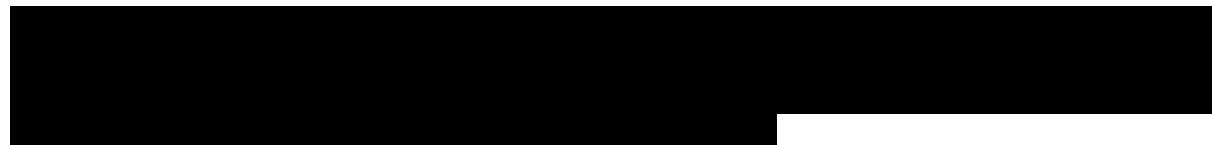
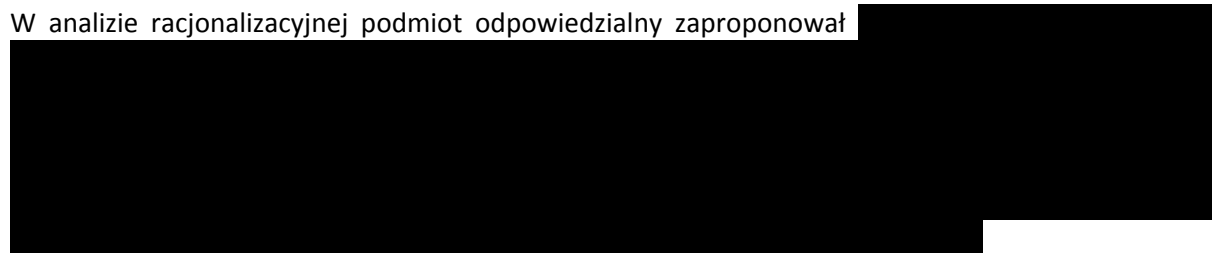
Zdaniem eksperta klinicznego „w przedstawionym projekcie programu, brak jest warunków kontynuacji leczenia. Można domniemać, że ocena ta będzie polegała na definicji odpowiedzi klinicznej stosowanej w piśmiennictwie oraz wiedzy i doświadczeniu lekarza.”

„Pogram nie uwzględnia też faktu, że u części chorych leczenie przez rok jest niewystarczające. W myśl programu, nawet u tych chorych, u których zaprzestanie leczenia wiązało się z zanoszeniem terapię trzeba przerwać po roku, aby wznowić ją po 8 tygodniach przerwy. Nie jest to metoda

stosowana w świecie, aczkolwiek pytanie kiedy należy przerwać terapię biologiczną jest nadal pytaniem otwartym.”

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

W analizie racjonalizacyjnej podmiot odpowiedzialny zaproponował



Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono pięć pozytywnych rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania preparatu Humira (adalimumab) w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna. W najnowszych rekomendacjach praktyki klinicznej w przypadku niepowodzenia leczenia kortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi, skuteczne w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej chLC są przeciwciała anti-TNF.

Odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania preparatu Humira (adalimumab) w leczeniu dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej postaci chLC, którzy nie odpowiedzieli lub mają przeciwwskazania do terapii konwencjonalnej.

W wytycznych Scottish Medicines Consortium (SMC 2012) adalimumab nie jest rekomendowany w leczeniu umiarkowanej postaci chLC u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w pełni na leczenie kortykosteroidami i/lub leczenie immunosupresyjne, lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania takich terapii.



Prescrire Francja, 2012 - Leczenie chLC jest objawowe. Zależnie od indywidualnego przypadku może to być leczenie przetok, zmniejszenie częstości biegunek, bólów brzucha itp. Leczenie podtrzymujące ma na celu utrzymanie remisji choroby.

Terapia za pomocą przeciwciał anti-TNF-alfa:

- w przypadku niepowodzenia leczenia kortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi, u pacjentów z przetokami, należy zastosować infliksimab,
- w przypadku, gdy leczenie immunosupresyjne jest przydatne, infliksimab może być alternatywą dla azatiopryny, leki różnią się profilem działań niepożądanych,
- u dzieci korzyść ze stosowania infliksimabu jest niepewna. Podobnie jak u dorosłych wydaje się on być „ostatnią deską ratunku”,

- adalimumab ma niewielką przewagę nad infliksimabem w odniesieniu do podania, jednakże tylko w przypadku choroby bez przetok,
- przeciwciała anty-TNF-alfa często wywołują poważne działania niepożądane, w szczególności immunosupresyjne. Ich stosowanie zwiększa ryzyko poważnych chorób zakaźnych, w tym gruźlicy, zapalenia płuc, legionellozy, nawrotu wirusowego zapalenia wątroby typu B, a także grzybic,
- do innych działań niepożądanych należą: zaburzenia trawienia, reakcje nadwrażliwości, zaburzenia hematologiczne, choroby autoimmunologiczne (np. toczeń), zaostrzenia niewydolności serca, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie węzłów chłonnych, martwica naskórka,
- przeciwciała anty-TNF-alfa zwiększają częstość występowania nowotworów (chłoniaka), pogarszają choroby demielinizacyjne takie jak stwardnienie rozsiane,
- oprócz typowych dla anty-TNF-alfa efektów ubocznych, przyjmujący infliksimab narażeni są na owrzodzenia skóry i ostre lub opóźnione reakcje związane z infuzją. Reakcje te są główną przyczyną przerywania leczenia infliksimabem. Zgłaszano również ciężkie zapalenie wątroby. Powstawanie przeciwciał przeciw infliksimabowi wiąże się ze skróceniem odpowiedzi terapeutycznej i wzrostem częstości występowania reakcji nadwrażliwości,
- infliksimabu nie można stosować u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (klasy III i IV wg NYHA),
- u dzieci niektóre działania niepożądane infliksimabu są częstsze niż u dorosłych: reakcje podczas infuzji, infekcje, niedokrwistość, złamania kości. Przypadki chłoniaków T-komórkowych, często śmiertelnych, występowały częściej u młodzieży. Niektóre ciężkie działania niepożądane anty-TNF-alfa u dzieci są nadal słabo poznane: śmierć, nowotwory, choroby neurologiczne, układu pokarmowego, wątroby i dróg żółciowych, hematologiczne,
- oprócz typowych dla anty-TNF-alfa efektów ubocznych, przyjmujący adalimumab narażeni są na reakcje w miejscu wstrzyknięcia, powstawanie przeciwciał przeciw adalimumabowi, zatorowość płucną, wysięk opłucnowy, rumień wielopostaciowy, łysienie, a także u niektórych pacjentów zapalenie uchyłków. Reaktywację zapalenia wątroby typu B obserwowano u niektórych pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B.

American College of Gastroenterology (ACG USA, 2009) - Leczenie chLC zależy od umiejscowienia choroby, stopnia ciężkości oraz komplikacji choroby. Podejścia terapeutyczne są indywidualnie w zależności od objawów i poziomu tolerancji interwencji medycznej. Obecne metody terapeutyczne należy rozważyć w sposób sekwencyjny od leczenia "choroby ostrej" lub "indukcji remisji klinicznej", a następnie do "utrzymywania odpowiedzi/remisji". Metody chirurgiczne są uzasadnione w przypadku pojawienia się zmian nowotworowych /przednowotworowych, ropnych powikłań lub medycznie trudnych przypadków chLC. Podawania leków przeciwbólowych należy unikać z wyjątkiem okresu okołoperacyjnego, ze względu na możliwość zwiększonej tolerancji i nadużyć w przypadku przewlekłej chLC.

Farmakoterapia chLC:

- łagodna do umiarkowanej aktywność choroby – w badaniach klinicznych bez grupy kontrolnej zgłaszano poprawę stanu zdrowia w górnym odcinku przewodu pokarmowego po zastosowaniu inhibitorów pompy protonowej i innych systemowo aktywnych terapii, takich jak: systemowe kortykosteroidy, azatiopryna, 6-merkaptopuryna, metotreksat, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol.
- umiarkowana do ciężkiej aktywność choroby – przeciwciała monoklonalne anty-TNF-alfa: infliximab, adalimumab oraz certolizumab pegol, są skuteczne w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej chLC u pacjentów, którzy nie reagowali na leczenie kortykosteroidami lub leczenie immunosupresyjne. Monoterapia infliximabem lub terapia infliximab + azatiopryna są skuteczniejsze niż monoterapia azatiopryną w leczeniu pacjentów z umiarkowaną lub ciężką chLC, którzy nie reagowali na terapię pierwszej linii mesalaminą i/lub kortykosteroidami. Infliximab adalimumab i certolizumab pegol można stosować jako alternatywy do steroidoterapii u wybranych pacjentów, u których glikokortykosteroidy są przeciwwskazane lub niepożądane.
- ciężka do bardzo ciężkiej aktywność choroby – stosowanie tradycyjnych steroidów doustnych lub anty-TNF (infliksimab lub adalimumab).
- leczenie podtrzymujące – podtrzymanie za pomocą infliximabu, adalimumabu oraz certolizumabu pegol jest efektywne. Monoterapia infliximabem lub terapia infliximab + azatiopryna są skuteczniejsze niż monoterapia azatiopryną w leczeniu pacjentów z chLC.

Canadian Association of Gastroenterology (CAG Kanada, 2009) - Terapia indukcyjna: terapia biologiczna infliksimabem, adalimumabem lub certolizumabem jest klinicznie skuteczna w indukcji remisji u pacjentów, którzy wykazują objawy chLC pomimo konwencjonalnego leczenia (leki immunosupresyjne – purynowe antymetabolity / metotreksat i / lub kortykosteroidy). W podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym CLASSIC-I badano skuteczność podskórnego podania adalimumabu u 299 pacjentów z umiarkowaną

do ciężkiej postacią chLC. Po dwóch podaniach (w tygodniu 0 oraz 2), wskaźniki remisji klinicznej w 4 tygodniu były zdecydowanie wyższe u pacjentów przyjmujących adalimumab w porównaniu do placebo (n=74). W przypadku pacjentów o schemacie dawkowania 80 mg/40 mg było to 24%, dla 160 mg/80 mg – 36% oraz dla grupy placebo 12% (P=0,004). W chLC rekomendowana dawka adalimumabu w ramach leczenia indukcyjnego wynosi 160 mg (podskórnie) w początkowym (0) tygodniu i 80 mg w 2 tygodniu. Terapia podtrzymująca: u pacjentów, którzy odpowiedzieli na schemat leczenia indukcyjnego, leczenie podtrzymujące infliksimabem (5 mg/kg, co osiem tygodni), adalimumabem (40 mg podskórnie, co dwa tygodnie) lub certolizumabem (400 mg podskórnie, co cztery tygodnie) wykazuje utrzymywanie remisji choroby.

W badaniu CHARM 778 pacjentów zostało losowo przydzielonych, w 4 tygodniu po podaniu adalimumabu w tygodniach 0 i 2 w dawkach 80mg i 40mg, do 3 ramion, z których w dwóch pacjenci otrzymywali nadal adalimumab (co tydzień lub co 2 tygodnie), a w trzecim placebo. W 26 tygodniu remisja choroby miała miejsce u zdecydowanie większej ilości pacjentów przyjmujących adalimumab (40% w przypadku podania co tydzień oraz 47% co dwa tygodnie) w porównaniu z placebo (17% P<0.001). W tygodniu 56, było to odpowiednio 36%, 41% oraz 12% w grupie placebo (P<0.001).

European Cancer Organisation (ECCO Europa, 2009) - Infliksimab (Remicade[®]) i adalimumab (Humira[®]) to przeciwciała monoklonalne IgG1 anty-TNF z silnym przeciwzapalnym działaniem, prawdopodobnie związanym z procesem apoptozy komórek zapalnych. Certolizumab pegol (Cimzia[®]) jest pegylowanym anty-TNF Fab-przeciwciałem ze sprawdzoną skutecznością kliniczną pomimo braku efektów proapoptotycznych. Liczne badania kontrolowane wykazały skuteczność ww. przeciwciał anty-TNF w leczeniu aktywnej choroby Leśniowskiego Crohna. Terapia anty-TNF jest skuteczna w aktywnej zapalnej chLC, natomiast powinno się ją stosować ostrożnie u pacjentów z przewlekłymi objawami. W badaniu CLASSIC I 299 pacjentów, którzy nie otrzymywali infliximabu, z aktywną chLC było leczonych adalimumabem. Po dawce inicjującej 160 mg, w drugim tygodniu podane zostało 80 mg. W czwartym tygodniu remisja wystąpiła u 36% pacjentów, w porównaniu do 12% w grupie otrzymującej placebo (pb 0.05).

W badaniu GAIN oceniana była skuteczność adalimumabu, jako leczenia II linii anty-TNF u pacjentów z aktywną chorobą Crohna, którzy przestali wykazywać odpowiedź na leczenie infliksimabem lub wystąpiła jego nietolerancja. Pacjenci (n=325) otrzymali adalimumab w dawce 160 i 80 mg lub placebo w odstępie 2 tygodni. Po 4 tygodniach remisję wykazało 21% pacjentów otrzymujących adalimumab, w porównaniu do 7% z grupy placebo (pb 0.001). Wskaźniki remisji w badaniu GAIN były niższe niż w badaniu CLASSIC I, co sugeruje, że u pacjentów, którzy przestali wykazywać odpowiedź na pierwszy lek anty-TNF może rozwijać się oporność na leki tego typu. Analiza *post-hoc* badania GAIN wskazuje, że jednoczesne podanie sterydów na początku leczenia, sprzyja remisji po 4 tygodniach, ale dokładne znaczenie tego faktu w praktyce klinicznej nie jest jasne. Wstępne dane z badania EXTEND, wskazują na skuteczność adalimumabu w leczeniu owrzodzeń.

Polskie Towarzystwo Gastroenterologii (PTGE, 2007) - Z leków biologicznych praktyczne zastosowanie w terapii chLC mają monoklonalne przeciwciała przeciwko czynnikowi martwicy nowotworów α . Lekiem alternatywnym w stosunku do infliksimabu mogą być ludzkie przeciwciała monoklonalne przeciwko TNF- α – adalimumab. We wstępnej ocenie lek ten wywołał korzystną odpowiedź kliniczną u 85% chorych niereagujących wcześniej na infliksimab. Dalsze badania wykazały, że adalimumab ma przewagę nad placebo w wywoływaniu remisji u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna o średniej i dużej aktywności, którzy nie otrzymywali wcześniej preparatów skierowanych przeciwko TNF- α . Za optymalną dawkę indukcyjną uznaje się 160 i 80 mg leku podane podskórnie w odstępie 2-tygodniowym. U chorych, którzy dobrze odpowiadają na leczenie indukcyjne, dalsze stosowanie adalimumabu w dawce 40 mg co 2 tyg. pozwala na utrzymanie remisji do 56. tyg. obserwacji. Lek powoduje także gojenie się przetok jelitowych oraz umożliwia odstawienie glukokortykosteroidów. Poważne działania niepożądane występują rzadko, a przeciwciała przeciwko adalimumabowi powstają tylko u 2,6% pacjentów. Przeciwwskazania do stosowania adalimumabu są takie same, jak dla innych leków anty-TNF- α .

Rekomendacje refundacyjne

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE Wielka Brytania, 2012) - Infliksimab i adalimumab w ramach wskazań rejestracyjnych, są zalecane u dorosłych pacjentów z ciężką, czynną chLC, którzy nie odpowiedzieli lub mają przeciwwskazania do terapii konwencjonalnej (w tym: leczenie immunosupresyjne i/lub leczenie kortykosteroidami). Infliksimab lub adalimumab powinno się podawać do czasu niepowodzenia leczenia farmakologicznego (w tym konieczność przeprowadzenia operacji), lub przez okres nieprzekraczający 12 miesięcy od dnia rozpoczęcia terapii. Po tym czasie zalecana jest ocena, czy kontynuowanie terapii jest nadal klinicznie właściwe. Opisywana terapia powinna być rozpoczęta tańszym lekiem (wliczając koszty podania leku oraz samego leku), biorąc pod uwagę przypadek konkretnego pacjenta. Infliksimab zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, jest rekomendowany w leczeniu przetok czynnej postaci choroby Crohna u pacjentów, którzy

nie odpowiedzieli na leczenie konwencjonalne (w tym terapia antybiotykami, drenaż i leczenie immunosupresyjne) oraz u pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniem do terapii konwencjonalnej.

Terapia infliksimabem lub adalimumabem powinna być kontynuowana tylko, gdy występują dowody trwającej choroby (objawy kliniczne, markery biologiczne, endoskopia). U pacjentów z remisją choroby rozważone powinno być próbné odstąpienie terapii. U pacjentów, u których nastąpił nawrót choroby po odstąpieniu terapii, możliwa powinna być opcja ponownego wznowienia leczenia. Infliksimab zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, jest rekomendowany w leczeniu aktywnej, ciężkiej chLC u dzieci w wieku od 6 do 17 lat, którzy nie odpowiedzieli na terapię konwencjonalną, w tym: kortykosteroidami, immunomodulatorami i leczenie żywieniowe lub u których te zabiegi są źle tolerowane lub przeciwwskazane. Konieczność dalszego leczenia powinna podlegać ocenie, co 12 miesięcy.

Scottish Medicines Consortium (SMC Szkocja, 2012) - Adalimumab (Humira) nie jest rekomendowany do stosowania w ramach szkockiej służby zdrowia we wskazaniu: leczenie umiarkowanej postaci chLC u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w pełni na leczenie kortykosteroidami i/lub leczenie immunosupresyjne, lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do stosowania takich terapii. Podmiot odpowiedzialny zawierający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie złożył do SMC odpowiedniego raportu odnoszącego się do skuteczności ocenianego produktu w ww. wskazaniu. W rezultacie SMC nie może rekomendować stosowanie leku na terenie Szkocji.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC Australia, 2010) - PBAC zaleca umieszczenie adalimumabu na wykazie PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) w leczeniu złożonej, odpornej choroby Leśniowskiego-Crohna z przetokami na podstawie minimalizacji kosztów z infliksimabem, w tej samej cenie, jaką na obecnym wykazie ma adalimumab dla ciężkiej odpornej choroby Crohna.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH Kanada, 2007) - CADTH rekomenduje adalimumab w umiarkowanej do ciężkiej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów opornych lub z przeciwwskazaniami do leczenia mesalazyną i kortykosteroidami oraz innej terapii immunosupresyjnej. Po dawce inicjującej 160 mg, po dwóch tygodniach podane powinno być kolejne 80 mg. Odpowiedź kliniczna na leczenie adalimumabem powinna oceniana być 4 tygodnie po pierwszej dawce przy użyciu CDAI (Crohn's Disease Activity Index). Terapia powinna być kontynuowana tylko u pacjentów, którzy wykazali odpowiedź na leczenie (np. redukcja o 100 punktów w skali CDAI), a podawana dawka nie powinna przekraczać 40 mg co dwa tygodnie.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.10.2012 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-15149-72/BRB/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie objęcia refundacją i ustalenie ceny urzędowej produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz. (+2 gazik.), EAN 5909990005055 we wskazaniu: stosowany w ramach programu lekowego – leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna, w ramach programu lekowego „leczenie choroby Leśniowskiego – Crohna adalimumabem (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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 2/2013 z dnia 7 stycznia 2013 w sprawie zasadności finansowania leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (chLC) (ICD-10 K50)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2013 z dnia 7 stycznia 2013 w sprawie zasadności finansowania leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (chLC) (ICD-10 K50)”.
2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-22/2012. Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna adalimumabem (chLC) (ICD-10 K 50)”.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.