



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 58/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.
w sprawie zasadności finansowania
produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) (EAN:5909997077505)
we wskazaniu: leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej u osób
dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują
przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego
rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną,
metotreksatem i metodą PUVA.

Rada uważa za zasadne finansowanie w ramach programu lekowego ze środków publicznych produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) (45 mg, roztwór do wstrzykiwań 1 fiołka 0,5ml (90 mg/ml) we wskazaniu: ciężka łuszczycy plackowata (zwykła), u pacjentów, u których występuje brak odpowiedzi terapeutycznej, istnieją przeciwwskazania lub występuje nietolerancja standardowych form terapii układowych (cyklosporyna, metotreksat, fototerapia (PUVA)). Odpowiedź na leczenie powinna być oceniana przed podaniem czwartej dawki leku tj. po 16 tyg., co oznacza że dalsza terapia powinna być kontynuowana tylko u pacjentów odpowiadających na leczenie.

Sugerowany poziom odpłatności dla pacjentów: bezpłatnie. Rada zaleca utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Stelara (ustekinumab), jak również uważa za konieczne wprowadzenie

Uzasadnienie

Produkt leczniczy Stelara (ustekinumab) jest przeciwciałem monoklonalnym, którego skuteczność kliniczna w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych, przy zadowoleniu chorych i akceptacji specjalistów-dermatologów. Jego działania niepożądane są podobne do innych leków biologicznych. Aczkolwiek lek jest drogi (na granicy ustawowej akceptowalności), to ze względu, że większość chorych jest w średnim wieku i skuteczne leczenie pozwala na ich powrót do zdrowia i pełnej aktywności zawodowej, to jego refundacja jest uzasadniona społecznie jak i ekonomicznie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) we wskazaniu: leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju



terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA. Wniosek dotyczy dostępnego finansowania w ramach programu lekowego, we wskazaniu określonym stanem klinicznym, następującej dawki i opakowania: Stelara, 45 mg (90 mg/ml), roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułko–strzykawka, EAN13:5909997077505.

Problem zdrowotny

Łuszczyca jest niezakaźną chorobą dermatologiczną, o przebiegu przewlekłym i nawrotowym. Należy do grupy chorób autoimmunologicznych. Nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, aczkolwiek wywiera ogromny wpływ na stan psychiczny, fizyczny i socjalny chorego. Może doprowadzić do kalectwa fizycznego i znacznego obniżenia komfortu życia.

[REDAKTOWANE]

Leczenie łuszczycy doprowadza jedynie do remisji zmian, ale nie eliminuje choroby na stałe. Terapię, z okresowymi przerwami, kontynuuje się przez całe życie. Podstawą kontroli łuszczycy jest leczenie zewnętrzne, które u większości pacjentów (około 70-80%) okazuje się wystarczające. W przypadku łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej konieczne może być zastosowanie światłolecznictwa, leczenia systemowego lub połączenia obu terapii.

Populację docelową dla leczenia biologicznego stanowią dorośli chorzy z ciężką łuszczycą plackowatą [REDAKTOWANE] u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do [REDAKTOWANE] klasycznych terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami i metodą PUVA.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Stelara (grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin, kod ATC: L04AC05) zawiera substancję czynną UST (ustekinumab), która wiąże się z wysokim powinowactwem oraz swoistością z podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. UST hamuje aktywność ludzkich IL-12 i IL-23, zapobiegając wiązaniu tych cytokin z ich receptorem białkowym IL-12Rβ1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. UST nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są przyłączone do receptorów IL-12Rβ1 na powierzchni komórek. Dlatego UST nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności zależnej od przeciwciał komórek receptorowych. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 mają postać cytokin heterodimerycznych wydzielanych przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne. Interleukiny IL-12 i IL-23 biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu poprzez oddziaływanie na aktywację komórek NK (natural killer) oraz różnicowanie i pobudzanie komórek CD4+ T. Nieprawidłowa regulacja czynności interleukin IL-12 i IL-23 prowadzi do wystąpienia chorób o podłożu immunologicznym, takich jak łuszczyca. UST zapobiega oddziaływaniu interleukin IL-12 i IL-23 na aktywację komórek układu immunologicznego, tj. przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych oraz wydzielaniu cytokin zapalnych. Dlatego uważa się, że UST odpowiedzialny jest za przerwanie kaskady sygnalizacyjnej i kaskady cytokin, które to zjawiska mają istotne znaczenie w rozwoju łuszczycy.

Alternatywne technologie medyczne

[REDAKTOWANE]

Wybrane przez wnioskodawcę komparatory – [REDAKTOWANE] – odpowiadają zaleceniom światowych i polskich wytycznych klinicznych dla ciężkiej łuszczycy zwykłej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do [REDAKTOWANE] innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA.

Z opinii eksperckich wynika jednak, że najczęstszą aktualną praktyką kliniczną w Polsce jest klasyczna terapia systemowa obejmująca: retinoidy, cyklosporynę, metotreksat i PUVA. Stosowanie leków biologicznych jest zaś marginalne.

W odniesieniu do minimalnych wymagań, które powinny spełniać analizy HTA dołączone do wniosku o objęcie refundacją, w kontekście wyboru komparatora jako jednej z refundowanych opcji alternatywnych, wybór komparatorów przez wnioskodawcę należy uznać za prawidłowy. Niemniej jednak w kontekście analizy komparatorów odnoszącej się do interwencji, które mogą zostać (całkowicie lub częściowo) zastąpione przez wnioskowaną technologię, wybór terapii biologicznej nie znajduje uzasadnienia, z uwagi na praktykę kliniczną opartą na terapii systemowej.

Efektywność kliniczna

W ramach analizy efektywności klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono porównanie bezpośrednie z aktywnym komparatorem, ETN. Ocenę przeprowadzono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (ACCEPT - Griffith 2010).

Badanie zostało przeprowadzone bez zaślepienia, a czas obserwacji wyniósł jedynie 12 tyg. Wyniki analizowano w trzech grupach. W jednej z nich pacjenci otrzymywali UST w dawce 45 mg w tyg. 0 i 4, w kolejnej UST w dawce 90 mg w tyg. 0 i 4, a w trzeciej ETN w dawce 50 mg 2 x w tyg. przez 12 tyg. Zidentyfikowano rozbieżność co do schematu dawkowania UST w ocenianym programie lekowym leczenia łuszczycy zwyczajnej oraz schemacie dawkowania UST w badaniu ACCEPT. W programie, a także w ChPL, zakłada się dawkę jednorazową 45 mg dla pacjentów <100 kg masy ciała oraz 90 mg w przypadku pacjentów z masą ciała >100 kg. W badaniu obydwie grupy badane miały wagę zbliżoną – średnio 90,4 i 91,0 kg z podobnymi odchyleniami, a więc wielkość dawki nie była uzależniona od masy ciała. Może to oznaczać inną siłę interwencji terapii stosowanej w praktyce klinicznej opartej na dawkowaniu opisanym programie lekowym, niż obserwowana w badaniu ACCEPT.

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu ACCEPT oceniano po 12 tygodniach terapii UST i ETN. W ocenianym projekcie programu lekowego zakłada się, zgodnie z ChPL produktu leczniczego Stelara, ocenę odpowiedzi na UST po 28 tygodniach. W przypadku ETA ocena odpowiedzi po 12 tyg. jest zgodna z ChPL.

W okresie 12 tygodni obserwacji, w grupie UST w dawce 45 mg, prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako co najmniej 75% poprawa kliniczna oceniana wskaźnikiem PASI – było znamienne wyższe w porównaniu do grupy ETN. Statystycznie znamienne wyniki świadczące o wyższej skuteczności klinicznej UST, obserwowano także w przypadku poprawy klinicznej o co najmniej 90%. Prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy w ogólnej ocenie lekarza z użyciem wskaźnika PGA było prawie 2-krotnie wyższe w grupie UST 45 mg w porównaniu do ETN w wysokiej dawce. Także prawdopodobieństwo zmniejszenia nasilenia objawów (brak objawów lub minimalne) było istotnie wyższe w grupie UST 45 mg.

Podobne, statystycznie znamienne wyniki przemawiające na korzyść UST obserwowano w przypadku oceny tego leku w dawce 90 mg w porównaniu do ETN w wysokiej dawce. Odpowiedź kliniczna oceniana wskaźnikiem PASI 75 i 90 w grupie UST 90 mg była istotnie wyższa w porównaniu do ETN. W ogólnej ocenie lekarza PGA prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy lub ich zmniejszenia jest również znamienne wyższe w grupie UST 90 mg.

Bezpieczeństwo stosowania

W okresie 12 tygodni obie dawki UST były podobnie bezpieczne jak ETN pod względem częstości występowania co najmniej jednego działania niepożądanego, wycofania pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych, występowania poważnych działań niepożądanych, zapaleń nosa i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych, bólów głowy, męczliwości, bólów stawów, kaszlu, biegunki, świądu, zapalenia oskrzeli, grypy, nudności, bólów gardła, zapalenia zatok, nieżytu żołądka i jelit. Nie stwierdzono również znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami w zakresie częstości występowania zakażeń ogółem i zakażeń wymagających leczenia, nowotworów, zgonów oraz nieprawidłowości w zakresie parametrów hematologicznych i biochemicznych.

W przypadku UST 45 mg ryzyko wystąpienia bólów pleców było znamienne wyższe w porównaniu do ETN. Natomiast w przypadku UST 90 mg w zakresie tego punktu końcowego różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły granicy znamienności statystycznej. Analiza częstości reakcji w miejscu wstrzyknięcia wskazuje na istotnie mniejsze ryzyko tego zdarzenia zarówno w grupie UST 45 mg, jak i 90 mg.

W ramach przedstawionej analizy efektywności klinicznej przeprowadzono również porównanie pośrednie UST z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w łuszczycy, na podstawie badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo UST w porównaniu do placebo (w tym 5 badań RCT) (metaanaliza sieciowa).

Na podstawie porównania pośredniego UST z innymi lekami biologicznymi, jak również na podstawie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych można stwierdzić, iż najwyższą korzyść kliniczną wykazano w przypadku IFX oraz kolejno (korzyść kliniczna malejąco) UST, ADA i ETN. W krótkim okresie obserwacji zastosowanie terapii biologicznej wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem działań niepożądanych m.in. infekcji oraz nowotworów.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy kosztów-użyteczności było porównanie UST (preparat Stelara) z [REDAKTOWANE] w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej, u pacjentów, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej, lub występują przeciwwskazania do ich stosowania, lub też wystąpiły powikłania uniemożliwiające ich kontynuowanie.

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności wskazują, iż stosowanie UST zamiast [REDAKTOWANE] w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej wiąże się z dodatkową korzyścią kliniczną i jest uzasadnione ekonomicznie. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Powyższe oszacowania zweryfikowano pod kątem przyjętych założeń oraz konstrukcji modelu i poprawności obliczeń.

Na podstawie analizy ekonomicznej można wnioskować, że UST jest interwencją o udowodnionej skuteczności w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Niemniej jednak, należy zwrócić uwagę, iż ETN w dawce 50 mg, [REDAKTOWANE] w większości odnalezionych analiz ekonomicznych znajdował się na ostatnim miejscu pod względem najkorzystniejszego współczynnika kosztów do uzyskanych efektów zdrowotnych, wobec powyższego można przypuszczać, iż [REDAKTOWANE] stanowi najsłabszą interwencję spośród opcji terapii biologicznych dostępnych na rynku w przedmiotowym wskazaniu.

W związku z powyższym można przypuszczać, iż UST może okazać się mniej opłacalny w porównaniu do innych opcji leczenia biologicznego, tj. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem ocenianej analizy wpływu na budżet było oszacowanie skutków finansowania leczenia ciężkiej łuszczycy plackowatej z użyciem UST, w ramach programu lekowego, z perspektywy płatnika publicznego, w horyzoncie 2 lat, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Weryfikacja przeprowadzona przez Agencję wykazała nieprawidłowość pewnych założeń, które jednak nie wpływają znacząco na wiarygodność wyników. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Nie przeprowadzono wariantu scenariusza nowego, w którym finansowany ze środków publicznych będzie program obejmujący wyłącznie UST, jak zakłada to opis programu, a udział tego leku w rynku wyniesie 100%.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

[REDAKTOWANE]

[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne, z czego 3 oparto na przeglądzie systematycznym badań klinicznych. W dokumentach niemieckim i polskim zaleca się stosowanie UST w terapii dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą zwykłą, zwłaszcza jeśli inne terapie okazały się nieskuteczne, w przypadku ich nietolerancji bądź przeciwwskazań do nich. W wytycznych kanadyjskich, będących efektem panelu ekspertów, twierdzi się, iż UST może być stosowany w I linii systemowego leczenia przewlekłej łuszczycy zwykłej. Starsze wytyczne brytyjskie zalecają zarezerwować UST dla pacjentów z ciężką łuszczycą, u których zawiodła terapia inhibitorami TNF lub istnieją do niej przeciwwskazania.

Odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych leczenia łuszczycy plackowatej z zastosowaniem UST. Wszystkie rekomendacje oprócz francuskiej, która mówi o łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej, odnoszą się do ciężkiej postaci łuszczycy. W większości przypadków dodatkowym warunkiem jest nietolerancja, przeciwwskazania lub brak odpowiedzi na leczenie standardowe metotreksatem, cyklosporyną lub fototerapią. SMC, NICE i CADTH uważają, iż odpowiedź na leczenie powinna być oceniona przed podaniem czwartej dawki leku, tj. po 16 tyg., i terapia powinna być kontynuowana tylko u pacjentów odpowiadających na leczenie. PTAC uwarunkował ponadto refundację UST zbliżeniem kosztu terapii do innych leków biologicznych. Zalecił także refundację dawki 90 mg jedynie w przypadku zbliżonej ceny do dawki 45 mg. Takie rozwiązanie, jako obowiązujące, wskazał także NICE.

Dodatkowe uwagi Rady.

Skuteczność produktu leczniczego Stelara w warunkach polskich, celowość i poprawność doboru grupy leczonych jak również wysokość wydatkowanych środków przez płatnika publicznego powinny być ocenione kompleksowo po trzech latach.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
 [REDACTED]
 [REDACTED]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-DS-433-05/2012, „Wniosek o objęcie refundacją leku Stelara (ustekinumab), 45 mg, w ramach programu lekowego: Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu”, sierpień 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie: opinia eksperta przedstawiona na a posiedzeniu Rady 22.08.