



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 20/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r.

w sprawie zasadności finansowania leku Enbrel (etanercept),
(kod EAN 5909990618217), w ramach programu lekowego: „Leczenie
ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)”

*Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Enbrel (etanercept) w ramach
wnioskowanego programu lekowego.*

*Rada uważa za zasadne finansowanie leku Enbrel (etanercept) pod warunkiem,
że będzie ono miało miejsce w ramach istniejącego programu lekowego
"Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)", a lek Enbrel
będzie wydawany pacjentom bezpłatnie. Rada uważa za konieczne
doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do ww. programu oraz
monitorowania.*

Uzasadnienie

*W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność
terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa jest udowodniona.
Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji
dorosłych stawiają jednak na równi terapie biologiczne z zastosowaniem
adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz ustekinumabu. Z tego względu
postulat wnioskodawcy o utworzenie programu lekowego dla leczenia ciężkiej
łuszczycy wyłącznie lekiem Enbrel (etanercept) nie jest zasadny. Program
lekowy powinien obejmować leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie standardowe
łuszczycy lekami biologicznymi.*

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Enbrel (etanercept) we wskazaniu: ciężka łuszczycy pospolita - leczenie pacjentów dorosłych oraz dzieci (w wieku 6 lat do 18 r.ż.) z ciężką postacią łuszczycy pospolitej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania i/lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako dostępnych bezpłatnie w ramach programu lekowego

oraz [REDACTED] następujących dawek i opakowań:

- Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, kod EAN 5909990618217,
- Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, kod EAN 5909990712755,
- Enbrel (etanercept), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, kod EAN 5909990777938,



- Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, kod EAN 5909990618255.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu leczniczego Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, kod EAN 5909990618217.

Problem zdrowotny

Łuszczyca należy do przewlekłych zapalno-proliferacyjnych schorzeń skóry o trudnym do przewidzenia przebiegu. Łuszczyca zwykła najczęściej nie jest chorobą zagrażającą życiu, ale w znaczący sposób ogranicza funkcjonowanie pacjenta w rodzinie i społeczeństwie. Może być także powodem zaburzeń emocjonalnych, a nawet depresji. Leczenie łuszczycy doprowadza jedynie do remisji zmian, ale nie eliminuje choroby na stałe. Terapię, z okresowymi przerwami, kontynuuje się do końca życia.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Enbrel (grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, inhibitory TNF-alfa, kod ATC: L 04 AB 01) zawiera substancję czynną etanercept (ETA), którego mechanizm działania polega na kompetycyjnym hamowaniu łączenia się TNF (czynnik martwicy guza) z jego powierzchniowymi receptorami komórkowymi (TNFR) i zapobieganiu w ten sposób zależnej od TNF odpowiedzi komórkowej, co w rezultacie sprawia, że TNF staje się biologicznie nieaktywny. Etanercept może także modulować odpowiedzi biologiczne kontrolowane przez inne cząsteczki (np. cytokiny, cząsteczki adhezyjne lub proteiny), które są indukowane lub regulowane przez TNF.

Alternatywne technologie medyczne

Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych, stawiają na równi terapie biologiczne z zastosowaniem adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz ustekinumabu.

Dwie rekomendacje (Polska i Wlk. Brytania) dotyczące leczenia ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej u dzieci i młodzieży wskazują etanercept, ze względu, iż jako jedyny spośród wymienionych wyżej leków biologicznych posiada rejestrację w tej populacji chorych. Komparatorem względem etanerceptu w populacji dzieci jest systemowe leczenie standardowe.

Skuteczność kliniczna

Analizę kliniczną przeprowadzono oddzielnie dla dwóch populacji: dzieci powyżej 6 r.ż. i młodzieży oraz dorosłych.

W wyniku systematycznego wyszukiwania badań pierwotnych odnaleziono łącznie 16 badań spełniających kryteria włączenia do głównej analizy klinicznej dotyczącej dorosłych. Jedynie w przypadku porównania ETA vs PL oraz ETA vs UST odnaleziono badania typu head-to-head. W przypadku porównania etanerceptu z ADA oraz INF nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących interwencje. Przeprowadzono analizę pośrednią metodą Buchera poprzez wspólną grupę referencyjną – placebo.

Analiza bezpośrednia:

- Porównanie ETA vs PL: 8 badań klinicznych - Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2006, van de Kerkhof 2008, Strober 2011, Gottlieb 2011, Bagel 2012.
- Porównanie ETA vs UST: 1 próba kliniczna – ACCEPT.

Analiza pośrednia:

- Porównanie ADA vs PL: 3 badania - CHAMPION, REVEAL, Asahina 2010.
- Porównanie INF vs PL: 4 badania - SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010.

Analizę kliniczną dla populacji dzieci i młodzieży oparto na jednym pierwotnym badaniu klinicznym Paller 2008. Przeprowadzono bezpośrednie porównanie etanerceptu z placebo. Włączone badania cechowały się wysoką jakością – w większości 4-5 pkt w skali Jadad.

Najważniejszymi ograniczeniami analizy dla populacji dorosłych były:

- W przypadku porównań pośrednich występowanie heterogeniczności pomiędzy badaniami oraz obecność ograniczeń może znacząco wpływać na ich wiarygodność, a ich wyniki należy interpretować z dużą ostrożnością.
- Okresy obserwacji we włączonych badaniach wynosiły od 12-24 tygodni – zbyt krótkie okresy obserwacji mogą wpłynąć na jakość otrzymywanych wyników
- W przypadku niektórych prób klinicznych nie podano precyzyjnej informacji na temat utajnienia procesu randomizacji (allocation concealment). Należy mieć na uwadze fakt, iż badania z brakiem utajnienia procesu randomizacji mogą przeszacowywać efekty zastosowanej interwencji.

Wyniki analizy klinicznej dla populacji dorosłych

Przeprowadzona analiza kliniczna porównująca etanercept vs placebo wykazała wysoką skuteczność etanerceptu w porównaniu do placebo w leczeniu pacjentów z ciężką postacią łuszczycy zwykłej, zarówno w 12-tygodniowym, jak i 24-tygodniowym okresie obserwacji dla dawek ETA 2 x 25 mg/tydz., 50 mg/tydz., jak również w dawce 2 x 50 mg/tydz.

Terapia etanerceptem okazała się skuteczniejsza w porównaniu do placebo w poprawie wskaźnika PASI o 50%, 75% oraz 90%, w ocenie nasilenia choroby przez lekarza (odpowiedź w skali PGA), w globalnej ocenie nasilenia choroby przez pacjenta (odpowiedź w skali PtGA) oraz w ocenie świądu skóry przez pacjenta. Wykazano również statystycznie istotne różnice na korzyść etanerceptu w ocenie procentowej poprawy w skali PASI, BSA, PtGA czy PGA. Poprawę stanu zdrowia pacjenta na skutek terapii aktywnej wykazano również w oparciu o wyniki skali HAM-D, BDI oraz FACIT-F. Etanercept znacząco poprawia jakość życia mierzoną przy pomocy kwestionariusza DLQI oraz EQ-5D i SF-36.

Analiza wnioskodawcy nie wykazała większej skuteczności etanerceptu w porównaniu do pozostałych leków biologicznych: adalimumabu, infliksimabu oraz ustekinumabu.

Wyniki przeprowadzonego porównania ETA z ustekinumabem wskazują, że etanercept w dawce 2x50 mg/tydz. jest terapią mniej skuteczną. W oparciu o wykonaną analizę pośrednią etanerceptu z infliksymabem można wnioskować o większej skuteczności infliksymabu. Natomiast na podstawie analizy pośredniej porównującej etanercept z adalimumabem nie można wnioskować na temat większej skuteczności jednej z porównywanych opcji terapeutycznych.

Wyniki analizy klinicznej dla populacji dzieci i młodzieży powyżej 6 r.ż. są oparte na badaniu Paller 2008 i wskazują na skuteczność etanerceptu w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej w porównaniu do placebo. Wykazał przewagę w poprawie stanu skóry PASI 50, PASI 75, PASI 90 oraz w uzyskaniu odpowiedzi na leczenie w skali sPGA, definiowanej brakiem znamion choroby (clear) lub ich obecnością w niewielkim stopniu (almost clear). W grupie z etanerceptem (bez względu na grupę wiekową) odnotowano znacząco większą poprawę jakości życia w skali CDLQI.

Najważniejszymi ograniczeniami analizy dla populacji dzieci były:

- Pomimo określenia populacji docelowej jako pacjenci z ciężką łuszczycą plackowatą z wynikiem PASI>18 w analizie uwzględniono badania na w populacji pacjentów z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej o PASI>10, jednakże rzeczywista populacja pacjentów w analizowanym badaniu odpowiada populacji docelowej.

- Okres obserwacji we włączonym badaniu Paller 2008, w którym bezpośrednio porównywano ETA z PL dotyczy jedynie pierwszych 12 tygodni badania – może to wpłynąć a jakość otrzymanych wyników.

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa (tj. ETA vs PL, ETA vs INF, ETA vs ADA, ETA vs UST) nie można wnioskować na temat przewagi jednej z porównywanych interwencji. Do często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) zaliczono wystąpienie: infekcji (w tym infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia oskrzeli, zapalenia pęcherza, infekcji skórnych) oraz reakcji w miejscu wstrzyknięcia (krwawienie, zasinienie, rumień, świąd, ból i obrzęk). Często ($\geq 1/10$ do $< 1/10$) mogą wystąpić również takie działania niepożądane jak: reakcje alergiczne, powstawanie autooprzeciwciał, zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca, świąd i gorączka.

Ponadto, dla całkowitego okresu obserwacji (48 tyg.) w populacji dzieci i młodzieży w badaniu Paller 2008 nie odnotowano wystąpienia poważnych działań niepożądanych, zgonów, nowotworów, infekcji oportunistycznych, gruźlicy oraz zdarzeń demielinizacyjnych, a reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały łagodny i umiarkowany charakter oraz były przemijające.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[Redacted content]

[Redacted content]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy przekazanej przez wnioskodawcę jest przeprowadzenie analizy koszty-użyteczność leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) o ciężkim przebiegu z zastosowaniem etanerceptu (preparatu Enbrel) w porównaniu z leczeniem standardowym.

[Redacted content]

Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę, która ujęta jest w kryteriach włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) a także z perspektywy wspólnej (tj. NFZ i pacjenta), [REDACTED] letnim horyzoncie czasowym.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności wskazują, iż:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy było oszacowanie konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego (NFZ) wprowadzenia refundacji leczenia ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (preparat Enbrel) w ramach programu lekowego o takim samym tytule „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej enterceptem”.

Analizę oparto na dwóch scenariuszach:

- Istniejącym – zakładającym brak refundacji etanerceptu (produktu leczniczego Enbrel) w leczeniu łuszczycy w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu programów lekowych.

Nowym (przyszłym) – zakładającym uzyskanie pozytywnej decyzji o finansowaniu leczenia ciężkiej łuszczycy etanerceptem w ramach programu lekowego pt „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej enterceptem”

Przyjęta perspektywa analizy to perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń zdrowotnych ze środków publicznych (NFZ). Horyzont czasowy analizy to trzy pierwsze lata po wprowadzeniu programu.

Epidemiologiczne oszacowanie liczebności populacji w analizie wnioskodawcy oparto na populacji określonej w raporcie AOTM w ramach oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi (AOTM-OT-430-13) i rekomendacji Prezesa AOTM nr 77/2011 z dnia 24.09.2011 r.

Według szacunków przekazanych przez NFZ wynikających ze sprawozdawczości świadczeniodawców w roku 2011 oraz na stan 22 listopada 2012 roku, pacjentów u których rozliczano świadczenia w ramach leczenia szpitalnego w procedurze 5.53.01.0001430 tj. Lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia było odpowiednio 116 oraz 133 w ww. latach. Zakres przekazanych danych z NFZ uniemożliwia sprawdzenie w udziałów poszczególnych leków biologicznych tj. etanerceptu, adalimumabu, infliksimabu oraz ustekinumabu.

Podkreślić także należy fakt, iż nie wszyscy pacjenci którzy kwalifikowaliby się do leczenia w ramach dedykowanego programu lekowego są obecnie leczeni w ramach leczenia szpitalnego (Jednorodne

Grupy Pacjentów). Należy tu przede wszystkim wskazać populację pediatryczną (tj. dzieci i młodzież powyżej 6 roku życia) dla których jak wynika z przekazanych przez NFZ danych nie jest dostępne w chwili obecnej leczenie lekami biologicznymi (etanerceptem).

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono także

Wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości

Uwagi do zapisów programu lekowego

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej



Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedenaście rekomendacji klinicznych. W większości z nich zaleca się stosowanie etanerceptu w terapii dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą zwykłą, zwłaszcza jeśli inne terapie okazały się nieskuteczne, a także w przypadku ich nietolerancji bądź przeciwwskazań do ich stosowania. W wytycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2012 r. (PTD 2012) oraz brytyjskich z 2009 r. (BAD 2009) zaleca się stosowanie etanerceptu w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży od 6 (Polska) lub 8 r.ż. (Wlk. Brytania), jeżeli choroba nie jest odpowiednio kontrolowana standardową terapią lub gdy występuje nietolerancja lub przeciwwskazania do jej stosowania

Odnaleziono cztery pozytywne rekomendacje refundacyjne dla populacji pacjentów dorosłych (PBAC 2009, PTAC 2009, NICE 2006 oraz HAS 2009). Rekomendacja francuska odnosi się do leczenia łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej, natomiast pozostałe obejmują wskazanie leczenia ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy. W większości rekomendacji dodatkowym warunkiem zastosowania terapii etanerceptem jest nietolerancja, przeciwwskazania lub brak odpowiedzi na leczenie standardowe metotreksatem, cyklosporyną lub fototerapią.

Odnaleziono trzy pozytywne rekomendacje refundacyjne dla stosowanie etanerceptu u dzieci: Szkocka (SMC) z 2012 r. (populacja od 6 r.ż.), Australijska (PBAC) z 2012 r. (populacja poniżej 18 r.ż.) oraz Francuska (HAS) z 2009 r. (populacja powyżej 8 r.ż.). W większości rekomendacji wymagane jest spełnienie kryteriów łuszczycy ciężkiej, braku odpowiedzi na leczenie standardowe, nietolerancja lub przeciwwskazania, a kontynuacja leczenia uwarunkowana jest uzyskaniem zdefiniowanej odpowiedzi na terapię.

Dodatkowe uwagi Rady

Rada nie wzięła pod uwagę materiałów przesłanych przez podmiot bezpośrednio do AOTM, zamiast do Ministra Zdrowia.

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



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 nr AOTM-OT-4351-23/2012, „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków: Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, kod EAN 5909990618217, Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50mg, kod EAN 5909990712755, Enbrel (etanercept), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg, kod EAN 5909990777938 oraz Enbrel (etanercept), roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg, kod EAN 5909990618255. w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)”, 17 stycznia 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowiska eksperckie przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 28.01.2013r.