



Rekomendacja nr 18/2015

z dnia 23 marca 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Remsima (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania
koncentratu roztworu do infuzji, w ramach programu lekowego:
„Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy
plackowatej (ICD-10 L 40.0)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN: 5909991086305, w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, nie widzi uzasadnienia dla objęcia refundacją leku Remsima (infliksymab) w ramach proponowanego programu lekowego.

Infliksymab jest substancją czynną o ugruntowanej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa, jednak w ocenie Prezesa proponowana zmiana stanowiłoby ograniczenie opcji terapeutycznych w leczeniu łuszczycy o umiarkowanym nasileniu jedynie do wnioskowanego leku, z pominięciem pozostałych preparatów infliksymabu, które aktualnie są możliwe do zastosowania w ramach leczenia szpitalnego.

Z uwagi na fakt, że szacowane koszty związane z realizacją programu przewyższają koszty podania leku w ramach dotychczas realizowanego świadczenia, nieracjonalna jest zmiana mechanizmu finansowania z tańszego na droższy.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDACTED].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej: 1050.3,



blokery TNF – infliksimab. Podmiot odpowiedzialny nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Łuszczyca jest niezakaźną chorobą dermatologiczną, której etiologia nie została dokładnie poznana. Łuszczycę charakteryzują trzy główne patomechanizmy: nadmierna proliferacja komórek naskórka, tj. keratynocytów, nieprawidłowe różnicowanie keratynocytów oraz stan zapalny. Na ujawnienie choroby wpływają zarówno czynniki genetyczne, immunologiczne, jak i liczne czynniki środowiskowe.

Kliniczne objawy łuszczycy różnią się znacznie u poszczególnych pacjentów, od pojedynczych wykwitów do uogólnionych zmian. Z tego powodu wyróżnia się różne postacie morfologiczne łuszczycy, w tym najczęstszy typ - łuszczycę zwykłą plackowatą, która charakteryzuje się obecnością różnej wielkości rumieniowo-naciekowych blaszek łuszczycowych pokrytych uwarstwioną łuską.

Łuszczyca jest chorobą nawracającą, leczenie doprowadza jedynie do remisji zmian, ale nie eliminuje choroby na stałe. Terapię, z przerwami w okresie remisji, kontynuuje się do końca życia.

W Polsce, zgodnie z danymi NFZ, łuszczyca występuje u około 1-3% populacji. Łuszczyca zwykła (plackowata, postaci umiarkowane i ciężkie) występuje w populacji z częstością około 1-1,5%, natomiast zapadalność na łuszczycę wynosi 1000-1500 przypadków rocznie.

Alternatywna technologia medyczna

Podstawą kontroli łuszczycy jest leczenie zewnętrzne, które u większości pacjentów (około 70-80%) okazuje się wystarczające. Leczenie łuszczycy zwykłej (plackowatej) można ująć w 3 linie:

- I linia - leki o działaniu miejscowym (złuszczające, redukcyjne, emolienty), np. kortykosteroidy, witaminę D i analogi witaminy D, ditranol i preparaty smoły +/- naświetlanie PUVA (alternatywnie UVB);
- II linia - leki modyfikujące przebieg choroby, główne to metotreksat, cyklosporyna lub acytretyna w monoterapii +/- naświetlanie PUVA;
- III linia - leki biologiczne: inhibitory TNF (wytyczne rekomendują zastosowanie adalimumabu, infliksymabu, etanerceptu i ustekinumabu, przy czym nie ma szczególnej rekomendacji żadnego z biologicznych leków w leczeniu łuszczycy plackowatej); blokery aktywacji limfocytów T, inne leki biologiczne.

Otrzymane przez Agencję opinie ekspertów praktyki klinicznej i wytyczne kliniczne są zgodne co do schematu postępowania w leczeniu łuszczycy plackowatej od umiarkowanego do ciężkiego nasilenia - należy rozważyć zastosowanie światłolecznictwa, leczenia systemowego lub połączenia obu terapii, a także leków biologicznych.

W Polsce ze środków publicznych aktualnie finansowane są:

- w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (PASI>18, DLQI>10 i BSA>10%) - adalimumab, etanercept, ustekinumab w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”
- w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (PASI>10, DLQI>10 i BSA>10%) – infliksymab w ramach leczenia szpitalnego: świadczenia 5.53.01.0001436 (wcześniej: 5.53.01.0001430 „Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”) i 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Remsima zawiera infliksymab, który jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α - Tumour Necrosis Factor) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF- β).

Objęcie refundacją jest wnioskowane dla stosowania produktu leczniczego Remsima: w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).

Powyższe wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku Remsima. Wśród pozostałych zarejestrowanych wskazań dla ocenianego leku są wymienione: reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) u dorosłych, choroba Crohna u dorosłych oraz dzieci i młodzieży, wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży, zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa u dorosłych, łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych – po spełnieniu szczególnych warunków dla każdego z wymienionych rozpoznań.

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

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 infliksymabu 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 infliksymabu względem placebo – 7 randomizowanych badań klinicznych, z czego do metaanalizy włączono 5 (Chaudhari 2001, SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Yang 2012) –
 - jakość włączonych badań oscylowała w zakresie od 3 (Chaudhari 2001) do 5 punktów (pozostałe) w skali Jadad (na 5 możliwych),
 - liczebność populacji wynosiła od 33 (Chaudhari 2001) do 835 osób (EXPRESS II);
- bezpośredniego porównania efektywności klinicznej adalimumabu względem placebo – 5 randomizowanych badań klinicznych, z czego do metaanalizy włączono 2 (CHAMPION, REVEAL) –
 - jakość włączonych badań wynosiła odpowiednio 5 i 4 punkty w skali Jadad,
 - liczebność populacji wynosiła 1212 i 271 osób;

- bezpośredniego porównania efektywności klinicznej ustekinumabu względem placebo – 6 randomizowanych badań klinicznych, z czego do metaanalizy włączono 5 (Krueger 2007, PHOENIX 1, PHOENIX 2, PEARL, LOTUS) –
 - jakość włączonych badań oscylowała w zakresie od 3 (LOTUS) do 4 punktów (pozostałe) w skali Jadad,
 - liczebność populacji wynosiła od 121 (PEARL) do 1230 osób (PHOENIX 2);
- bezpośredniego porównania efektywności klinicznej infliksymabu względem etanerceptu – 1 randomizowane badanie kliniczne (abstrakt - de Vries 2013) –
 - jakość badania określono na 2 punkty w skali Jadad,
 - liczba uczestników wynosiła 48 osób;
- bezpośredniego porównania efektywności klinicznej etanerceptu względem placebo – 8 randomizowanych badań klinicznych, z czego do metaanalizy włączono 4 (Leonardi 2003, CONSORT, Gottlieb 2003, van de Kerkhof 2008):
 - jakość włączonych badań oscylowała w zakresie od 3 (van de Kerkhof 2008) do 5 punktów (Leonardi 2003, Gottlieb 2003) w skali Jadad,
 - liczebność populacji wynosiła od 112 (Gottlieb 2003) do 652 osób (Leonardi 2003);
- skuteczności praktycznej - 69 badań o niższej wiarygodności, z czego w ocenie uwzględniono 6 badań prospektywnych z grupą kontrolną i 5 badań retrospektywnych z grupą kontrolną;

Dawkowaniem infliksymabu zalecanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima (ChPL) jest 5 mg/kg m.c. Ponieważ część badań uwzględniała także dawkowanie infliksymabu inne niż określone w ChPL, odstąpiono od prezentacji wyników dla dawek infliksymabu wynoszących 3 mg/kg oraz 10 mg/kg.

Skuteczność kliniczna

W większości badań pierwszorzędownym 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%. Tylko w badaniu Chaudhari 2001 pierwszorzędowny punkt końcowy stanowił odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie, u których ogólna ocena lekarza (PGA, ang. *Physician's Global Assessment*) wyniosła 0-1.

Wykazano występowanie statystycznie istotnych różnic na korzyść infliksymabu względem komparatorów (adalimumab, ustekinumab, etanercept) dotyczących następujących punktów końcowych:

- odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie, u których ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0-1 (analiza wykazała heterogenność danych) – w porównaniu pośrednim do ustekinumabu dla ilorazu szans obliczanego metodą Peto (Peto OR, ang. *Peto Odds Ratio*) - Peto OR=1,77 [1,30; 2,43];
- odsetka pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (PASI-75):
 - w porównaniu pośrednim do adalimumabu - dla ilorazu szans obliczanego metodą Peto, ilorazu szans (OR, ang. *Odds Ratio*), różnicy ryzyka (RD, ang. *Risk Difference*) (analiza wykazała heterogenność danych i brak istotności klinicznej w przypadku korzyści względnej (RB, ang. *Relative Benefit*)) - Peto OR=1,80 [1,28; 2,51], OR=3,85 [1,59; 9,30], RD=13,5 [8,5; 18,4],

- w porównaniu pośrednim do ustekinumabu – dla ilorazu szans obliczanego metodą Peto, ilorazu szans, różnicy ryzyka (analiza wykazała heterogenność danych i brak istotności klinicznej w przypadku parametru RB) - Peto OR=1,42 [1,04; 1,93]; OR=2,54 [1,23; 5,24]; RD=13,1 [7,0; 19,2],
- w porównaniu pośrednim do etanerceptu – dla ilorazu szans obliczanego metodą Peto, ilorazu szans, różnicy ryzyka (analiza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametrów Peto OR i OR oraz brak istotności klinicznej w przypadku parametru RB) - Peto OR=3,10 [2,06; 4,65], OR=7,69 [3,28; 18,02], RD=45,4 [39,9; 50,9],
- w porównaniu bezpośrednim do etanerceptu – dla korzyści względnej w okresie obserwacji 12 i 24 tygodnie - RB=3,50 [1,71; 8,05] (12 tyg.), RB=2,07 [1,18; 3,97] (24 tyg.)
- odsetka pacjentów z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (PASI-50):
 - w porównaniu pośrednim do adalimumabu – dla ilorazu szans obliczanego metodą Peto, ilorazu szans, różnicy ryzyka (analiza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametrów Peto OR i OR oraz brak istotności klinicznej w przypadku parametru RB) - Peto OR=2,52 [1,12; 5,68], OR=4,19 [1,39; 12,61], RD=16,8 [2,8; 30,9]
 - w porównaniu pośrednim do ustekinumabu – dla ilorazu szans obliczanego metodą Peto, ilorazu szans, różnicy ryzyka (analiza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametrów Peto OR i OR oraz brak istotności klinicznej w przypadku parametru RB) - Peto OR=2,83 [1,84; 4,35], OR=2,73 [1,35; 5,51], RD=8,7 [2,6; 14,7]
 - w porównaniu pośrednim do etanerceptu – dla ilorazu szans obliczanego metodą Peto, ilorazu szans, różnicy ryzyka (analiza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametrów Peto OR i OR oraz brak istotności klinicznej w przypadku parametru RB) - Peto OR=5,67 [3,55; 9,06], OR=8,02 [3,53; 18,25], RD=27,6 [18,4; 36,8]
- odsetka pacjentów z $\geq 90\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (PASI-90):
 - w porównaniu pośrednim do adalimumabu – dla korzyści względnej, ilorazu szans obliczanego metodą Peto, ilorazu szans, różnicy ryzyka (analiza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametrów RB, Peto OR, OR) - RB=4,35 [1,00; 18,90], Peto OR=1,57 [1,09; 2,26], OR=5,46 [1,37; 21,79], RD=17,2 [9,6; 24,8]
 - w porównaniu pośrednim do etanerceptu – dla ilorazu szans i różnicy ryzyka (analiza wykazała heterogenność danych przy obliczaniu parametru RB i OR, ale nie wykazała heterogenności danych przy obliczaniu parametru Peto OR i RD; brak istotności klinicznej w przypadku parametru RB i Peto OR) - OR=7,10 [1,55; 32,59], RD=42,0 [34,6; 49,4]
- procentowej poprawy stanu skóry ocenianej za pomocą wskaźnika PASI – w porównaniu pośrednim do etanerceptu – dla ważonej różnicy w średnich wartościach (WMD, ang. *Weighted Mean Difference*) (analiza wykazała heterogenność danych) - WMD=40,80 [30,58; 51,02]
- procentowej poprawy jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) – w porównaniu pośrednim do etanerceptu dla ważonej różnicy w średnich wartościach (analiza wykazała heterogenność danych) – WMD=24,11 [5,88; 42,35].

Nie wykazano występowania różnic istotnych statystycznie między infliksymabem a komparatorami (adalimumab, ustekinumab, etanercept) pod względem pozostałych punktów końcowych, tj.:

- w porównaniu ze wszystkimi komparatorami – dla odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie, u których PGA wyniosła 0-1
- w porównaniu ze wszystkimi komparatorami – dla odsetka pacjentów z PASI-75, gdy obliczano parametr RB (analiza wykazała heterogenność danych dla porównania z adalimumabem)
- w porównaniu ze wszystkimi komparatorami – dla odsetka pacjentów z PASI-50, gdy obliczano parametr RB (analiza wykazała heterogenność danych dla porównania z adalimumabem)
- w porównaniu z ustekinumabem – dla odsetka pacjentów z PASI-90, gdy obliczano parametry RB, Peto OR, OR, RD
- w porównaniu z etanerceptem – dla odsetka pacjentów z PASI-90, gdy obliczano parametry RB i Peto OR (analiza wykazała heterogenność danych przy obliczaniu parametru RB, ale nie wykazała heterogenności danych przy obliczaniu parametru Peto OR)
- w porównaniu z ustekinumabem – dla procentowej poprawy stanu skóry ocenianej za pomocą wskaźnika PASI
- w porównaniu z ustekinumabem - dla poprawy stanu paznokci ocenianej za pomocą wskaźnika NAPSI
- w porównaniu z ustekinumabem - dla odsetka pacjentów, u których doszło do całkowitego wyleczenia łuszczycy paznokci
- w porównaniu z adalimumabem i ustekinumabem – dla oceny jakości życia mierzonej za pomocą wskaźnika DLQI
- w porównaniu z ustekinumabem - dla odsetka pacjentów, u których ocena jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI wyniosła 0
- w porównaniu z adalimumabem i ustekinumabem - oceny jakości życia mierzonej za pomocą wskaźnika DLQI w odniesieniu do wszystkich badanych składowych
- w porównaniu z adalimumabem i ustekinumabem – dla oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w odniesieniu do wszystkich składowych
- w porównaniu ze wszystkimi komparatorami – dla odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia i udziału w badaniu
- w porównaniu ze wszystkimi komparatorami – dla odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu braku skuteczności leczenia

Z uwagi na fakt, że część wyników dotyczyła porównania infliksymabu względem placebo, które nie jest stosowane z 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 dla następujących punktów końcowych:

- w porównaniu pośrednim do adalimumabu:
 - zastosowanie infliksymabu związane jest z większym ryzykiem rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, w okresie obserwacji 10 - 16 tygodni (analiza wykazała heterogenność danych) - Peto OR = 8,66 [2,59; 28,99],

- zastosowanie infliksymabu związane jest z większym ryzykiem wystąpienia nieżyty nosa w okresie obserwacji 10-16 tygodni (analiza wykazała heterogenność danych) - 15,97 [1,28; 199,28];
- w porównaniu pośrednim do ustekinumabu - zastosowanie infliksymabu związane jest z większym ryzykiem rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, w okresie obserwacji 10-16 tygodni (analiza wykazała heterogenność danych) - Peto OR = 4,15 [1,35; 12,75];
- w porównaniu pośrednim do etanerceptu - zastosowanie infliksymabu związane jest z większym ryzykiem rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, w okresie obserwacji 10-14 tygodni (analiza wykazała heterogenność danych) - Peto OR = 4,70 [1,22; 18,20].

Nie odnotowano natomiast różnic istotnych statystycznie:

- w porównaniu do adalimumabu w zakresie:
 - ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w czasie leczenia, w okresie obserwacji 10-16 tygodni,
 - ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w czasie leczenia w okresie obserwacji 10-16 tygodni,
 - ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu podania, zakażenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, nudności, świąd w okresie obserwacji 10-16 tygodni;
- w porównaniu do ustekinumabu w zakresie:
 - ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w czasie leczenia, w okresie obserwacji 10-14 tygodni,
 - ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w czasie leczenia w okresie obserwacji 10-14 tygodni,
 - ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia, zakażenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, kaszel, świąd, łuszczyca, zapalenie gardła, w czasie leczenia w okresie obserwacji 10-14 tygodni;
- w porównaniu bezpośrednim do etanerceptu - w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych o nasileniu: łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim, w okresie obserwacji 24 tygodni;
- w porównaniu pośrednim do etanerceptu - w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, nudności, zapalenie zatok, osłabienie, w czasie leczenia w okresie obserwacji 10-14 tygodni.

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

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Remsima można stwierdzić, że najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych. Występowały one u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały reaktywacja HBV, CHF, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń

rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją.

Skuteczność praktyczna

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności potwierdzają skuteczność infliksymabu stosowanego w terapii łuszczycy plackowatej (Saraceno 2013, Noda 2011, NCT00254982, Sánchez-Regaña 2010). Dodatkowo w badaniach o niższej wiarygodności, w których porównywano skuteczność infliksymabu oraz innych leków biologicznych odnotowywano większą skuteczność infliksymabu w odniesieniu do ustekinumabu (Inzinger 2012), etanerceptu czy adalimumabu podczas pierwszych tygodni leczenia (Emerit 2011, Kyriakou 2013, Sánchez-Regaña 2010). Natomiast w badaniu Inzinger 2012, w którym porównywano skuteczność leczenia konwencjonalną metodą PUVA względem terapii różnymi lekami biologicznymi, tylko w przypadku infliksymabu zaobserwowano podobną skuteczność leczenia, podczas gdy pozostałe analizowane leki biologiczne (etanercept, adalimumab, ustekinumab) wykazywały mniejszą skuteczność niż leczenie metodą PUVA.

Dodatkowo w badaniu Gniadecki 2011 stwierdzono, że infliksymab osiągał najwyższą wartość wskaźnika 4-letniego przeżycia leku. Po 4 latach aż 70% pacjentów nadal stosowało infliksymab, podczas gdy dla adalimumabu i etanerceptu wskaźnik ten wynosił około 40%.

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności potwierdzają dobrą tolerancję infliksymabu przez pacjentów leczonych z powodu łuszczycy plackowatej (Saraceno 2013, Noda 2011, NCT00254982, Gniadecki 2011).

Podsumowując, wyniki badań o niższej wiarygodności wskazują, że stosowanie infliksymabu daje korzystne efekty leczenia od umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych, a sama terapia jest zwykle dobrze tolerowana przez pacjentów.

Ograniczenia

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

- W analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy dla infliksymabu w populacji chorych z łuszczycą wskazano tę samą interwencję, tj. infliksymab finansowany aktualnie w ramach świadczeń realizowanych z zakresu leczenia szpitalnego: 5.53.01.0001436 (wcześniej: 5.53.01.0001430 „Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”) i 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”) – jako jedyny komparator w łuszczycy o umiarkowanym nasileniu i jako podstawowy komparator w łuszczycy o ciężkim nasileniu (komparatory dodatkowe stanowiły adalimumab, etanercept, ustekinumab). W opinii wnioskodawcy rozważany problem decyzyjny dotyczy [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W ramach Wybór komparatora przez wnioskodawcę jest w ocenie Agencji co najmniej dyskusyjny. Zmiana sposobu finansowania jest niewątpliwie bardzo istotna z punktu widzenia wpływu na budżet płatnika publicznego, jednakże infliksymab finansowany w ramach leczenia szpitalnego, mimo iż jest technologią refundowaną, pozostaje tą samą technologią medyczną co oceniana, nie stanowi więc dla niej opcji terapeutycznej.

Wnioskodawca przedstawił informację, że w sytuacji braku realizacji proponowanego programu lekowego, u pacjentów z umiarkowaną łuszczycą podejmowane będą prawdopodobnie kolejne próby terapii standardowej (w tym: metotreksat, retinoidy, cyklosporyna, PUVA) np. z modyfikacją dawkowania, częstotliwości podawania itp. Dodatkowo, [REDAKTOWANE]

Informacje te są sprzeczne wobec przedstawionego przez wnioskodawcę uzasadnienia dla wyboru komparatora. Wobec powyższego przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy (AKL) porównanie infliksymabu względem placebo jest nieuzasadnione, gdyż w realnej praktyce pacjenci nie pozostaną bez leczenia. Uzasadnienie wnioskodawcy dla dokonania tego porównania, dotyczące braku badań klinicznych porównujących infliksymab z aktualną praktyką kliniczną jest natomiast nieuprawnione z uwagi na stosowanie nieprawidłowo dobranego predefiniowanego kryterium włączenia badań dla komparatora (placebo), wobec czego nie było możliwe odnalezienie takich badań.

W ocenie Agencji, należy stwierdzić, iż nie istnieje refundowana opcja terapeutyczna dla zastosowania infliksymabu w populacji dorosłych chorych z umiarkowaną ($18 \geq \text{PASI} > 10$, $\text{BSA} > 10$, $\text{DLQI} > 10$) postacią łuszczycy, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, retinoidami, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA), która jednocześnie byłaby w pełni zgodna z wytycznymi klinicznymi i aktualną praktyką. Wobec powyższego, zgodnie z zapisami Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej, AKL powinna zawierać porównanie z inną technologią opcjonalną.

Stosowanie terapii standardowej nie wydaje się najwłaściwsze z uwagi na linię leczenia, gdyż wytyczne postępowania klinicznego umiejscawiają infliksymab po leczeniu miejscowym, systemowym czy fototerapii, jednakże z dużym prawdopodobieństwem terapia standardowa stanowi aktualną praktykę kliniczną (zgodnie z informacjami wnioskodawcy) i jest jednocześnie finansowana ze środków publicznych, co odpowiada definicji komparatora i powinno stanowić przedmiot porównania z infliksymabem. Jednocześnie pożądane byłoby przedstawienie porównania infliksymabu z innymi lekami biologicznymi, co byłoby zgodnie z wytycznymi klinicznymi względem linii leczenia, mimo iż leki te aktualnie nie są refundowane w terapii łuszczycy o umiarkowanym nasileniu. Dokonanie opisanych powyżej porównań pozwoliłoby na przedstawienie pełnego obrazu spodziewanych efektów zdrowotnych stosowania infliksymabu względem rzeczywistych technologii opcjonalnych.

- Porównanie pośrednie infliksymabu było przeprowadzone także na danych heterogenicznych, co obniża wiarygodność uzyskanych wyników i utrudnia wnioskowanie na podstawie dokonanego porównania (dokonano metaanalizy wyników w przypadku punktów końcowych, dla których dane wydawały się homogeniczne, jednak różnił się okres obserwacji (np. rezygnacja z leczenia ogółem i z poszczególnych powodów, działania niepożądane, ciężkie działania niepożądane, poszczególne działania niepożądane). Należy mieć na uwadze, że nawet porównania dokonane na danych homogenicznych są zawsze obarczone pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodycznym w postaci porównania poprzez wspólny komparator dwóch różnych doświadczeń klinicznych.
- Przedstawione dowody naukowe nie pozwalały na odrębną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa interwencji u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej, przy czym wnioskowane warunki refundacji leku Remsima dzieliłyby zastosowanie leków biologicznych, tj. infliksymab byłby stosowany w umiarkowanej i ciężkiej postaci choroby, natomiast pozostałe leki biologiczne (adalimumab, ustekinumab, etanercept) tylko w postaci ciężkiej, co nie znajduje potwierdzenia w rzeczywistej praktyce klinicznej i wytycznych klinicznych.

- Należy zaznaczyć, że we wszystkich badaniach uwzględnionych w AKL dla infliksymabu, z wyjątkiem badania Chaudhari 2001, kryteria włączenia obejmowały pacjentów, u których wskaźnik PASI>12. Natomiast wnioskowane jest objęcie refundacją infliksymabu u pacjentów z PASI>10, co oznacza, że z przedstawionych w analizie klinicznej wnioskodawcy dowodów naukowych tylko badanie Chaudhari 2001 było pod tym względem zgodne z wnioskowaną populacją. Jednocześnie kryteria włączenia / wyłączenia w badaniach włączonych do AKL nie odnosiły się do linii leczenia (wykluczone było jedynie stosowanie innego leku biologicznego), którą wnioskowany program lekowy określa jako co najmniej 2 nieskuteczne terapie standardowe (różne).
- Większość przedstawionych w AKL punktów końcowych była oceniana w okresie obserwacji 10 tygodni (szczególnie w odniesieniu do skuteczności), co nie znajduje pokrycia w programie lekowym w punkcie dotyczącym minimalnego okresu leczenia (przerwanie terapii i udziału pacjenta w przypadku nieuzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie następuje po 14 tyg.).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*).

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 infliksymabu względem komparatorów przeprowadzono wykorzystując technikę:

- użyteczności kosztów (CUA) dla porównania infliksymabu stosowanego w ramach wnioskowanego PL z adalimumabem, ustekinumabem oraz etanerceptem stosowanymi w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci fusczy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”;
- minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania:

- o infliksymabu stosowanego w ramach proponowanego PL ze stosowaniem infliksymabu w ramach świadczeń szpitalnych 5.53.01.0001436 („Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”) i 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”),
- o infliksymabu, adalimumabu, ustekinumabu i etanerceptu stosowanych w maksymalnym okresie aktywnego leczenia tj. przez 24, 48 i 96 tygodni – z uwagi na brak w pełni wiarygodnych danych na temat długoterminowego efektu leków biologicznych.

Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.

W ramach analizy minimalizacji kosztów przyjęto horyzont czasowy na poziomie długości aktywnego leczenia z wykorzystaniem analizowanych leków biologicznych (z wykluczeniem interwałów pomiędzy kolejnymi cyklami terapii, tj. od zakończenia leczenia w programie do wystąpienia nawrotu choroby i ponownego włączenia do programu). W ramach wspomnianego wariantu jednocześnie rozpatrywano stosowanie leków biologicznych przez 24, 48 i 96 tygodni.

Analiza przeprowadzona w maksymalnym okresie podawania leków biologicznych w programie lekowym, przy założeniu pominięcia potencjalnych różnic w efektach i wynikającej z nich różnej długości terapii, wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego wiąże się z:

- takim samym kosztem jak stosowanie preparatów infliksymabu w ramach świadczenia 5.53.01.0001436;
- niższym całkowitym kosztem w odniesieniu do etanerceptu i ustekinumabu, niezależnie od długości aktywnego leczenia, tj. w okresie 24 tygodnie, 48 tygodni i 96 tygodni [redacted] w porównaniu z ustekinumabem oraz [redacted] w porównaniu z etanerceptem);
- wyższym kosztem w odniesieniu do adalimumabu w horyzoncie 24 tygodni aktywnego leczenia oraz niższym całkowitym kosztem w horyzoncie 48 i 96 tygodni (odpowiednio: [redacted]).

Wyniki analizy użyteczności kosztów, przy przyjętym horyzoncie czasowym określonym jako dożywni, wskazują, iż terapia umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej infliksymabem stosowanym w ramach programu lekowego:

- dominuje (jest tańsza i bardziej skuteczna) nad stosowaniem adalimumabu z obydwu rozpatrywanych perspektyw;
- jest tańsza ale mniej skuteczna w odniesieniu do ustekinumabu z obydwu rozpatrywanych perspektyw, przy czym oszczędność uzyskiwana za utratę jednego QALY wynosi 2 858 637 PLN z perspektywy NFZ oraz 2 849 929 PLN z perspektywy wspólnej;
- nie jest kosztowo-użyteczna w odniesieniu do etanerceptu z obydwu rozpatrywanych perspektyw – wartość ICUR przekracza próg opłacalności i wynosi 199 192 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 194 910 PLN z perspektywy wspólnej.

Uwzględnienie w ramach obliczeń własnych Agencji cen rzeczywistych leków za okres styczeń-listopad 2014 r. (na podstawie danych NFZ) i prawidłowego schematu podawania ustekinumabu powoduje, że wartość współczynnika ICUR dla porównania INF vs UST spada do 1 672 557 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 1 663 849 PLN z perspektywy wspólnej, co oznacza, że zmniejsza się oszczędność uzyskiwana za stratę jednego QALY. Jeśli dodatkowo uwzględnić skuteczność ustekinumabu dla dawki 90 mg na podstawie publikacji Signorovitch 2014 (a nie na poziomie jak dla dawki 45 mg – patrz rozdz. 1.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy)

oszczędność za utratę QALY maleje do 1 302 534 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 1 295 048 PLN z perspektywy wspólnej.

Ponadto, jeśli przyjąć, że ze względu na dożylną drogę podawania infliksymabu jego podawanie w 100% przypadków odbywa się w ramach hospitalizacji, dla porównania z ustekinumabem oszczędność za utratę jednego QALY wynosi 1 248 222 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 1 240 735 PLN z perspektywy wspólnej, dla porównania z adalimumabem infliksymab pozostaje dominujący, a dla porównania z etanerceptem wartość współczynnika ICUR przekracza próg opłacalności i wynosi 171 615 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 167 334 PLN z perspektywy wspólnej.

Wskazać jednak należy, że uzyskane wyniki w analizie ekonomicznej mogą nie mieć przełożenia na rzeczywistość płatnika publicznego w Polsce z uwagi na poniższe:

- W analizie nie uwzględniano jako komparatora kolejnych prób stosowania leczenia standardowego, które wnioskodawca uznał za niewłaściwą praktykę kliniczną, choć informacje przedstawione przez niego w analizach wskazują, że leczenie standardowe jest stosowane w rzeczywistej praktyce.
- Dla zestawienia kosztów stosowania infliksymabu w ramach dwóch odrębnych narzędzi refundacyjnych – w ramach świadczenia „Leczenie ciężkiej łuszczycy” vs w ramach wnioskowanego PL, wnioskodawca uwzględnił wyłącznie koszty leków jako jedyne koszty różniące, przy czym



- Wnioskodawca przyjął, że koszty porównywanych terapii z zastosowaniem infliksymabu (leczenie szpitalne vs. program lekowy) są nieróżnicujące za wyjątkiem kosztu leków, co jest sprzeczne ze stanowiskiem wnioskodawcy w analizie wpływu na budżet, gdzie wskazuje się, że istnieje różnica w kosztach podania. W opinii Agencji różnicujący jest natomiast występujący tylko przy finansowaniu leczenia w ramach programu lekowego koszt kwalifikacji do programu w wysokości 325,00 PLN za kwalifikację (świadczenie 5.08.07.0000011). Najwyższa różnica w koszcie wynika zaś z różnicy w koszcie podawania infliksymabu. Świadczenie 5.53.01.0001436 „Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia” można sumować wyłącznie ze świadczeniem 5.52.01.0001490 – „Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy” wycenionym na 104,00 PLN (2 pkt x 52 PLN) zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ (Załącznik nr 1b do Zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. z późn. zm.). Koszt podania leku przy dotychczasowym sposobie finansowania infliksymabu wynosi zatem 104,00 PLN, natomiast przy zmianie sposobu finansowania na program lekowy będzie to średnio 347,88 PLN za podanie, przy założeniu z analizy podstawowej, że w przypadku infliksymabu podanie odbywa się w ramach hospitalizacji jednodniowej (świadczenie 5.08.07.0000003 o wartości 468,00 PLN), a podanie odbywa się w trybie ambulatoryjnym w ramach porady związanej z realizacją programu (świadczenie 5.08.07.0000004 o wartości 104,00 PLN). Różnica w koszcie podania wynosi zatem 243,88 PLN. Zgodnie z wyliczeniami Agencji, różnica w koszcie na pacjenta w ciągu roku pomiędzy stosowaniem infliksymabu na dotychczasowych zasadach vs w ramach programu lekowego wynosi 1 969,17 PLN (przy

założeniu, że Remsima podawana jest w ramach hospitalizacji w 67% przypadków) lub 2 778,98 PLN (przy założeniu, że 100% podań odbywa się w ramach hospitalizacji).

- Sposób modelowania przedstawiony przez wnioskodawcę nie odzwierciedla warunków realnego stosowania leku po pozytywnej decyzji refundacyjnej dla infliksymabu, gdyż nie rozdziela populacji chorych z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, u których możliwe będzie zastosowanie wszystkich leków biologicznych, od chorych z postacią umiarkowaną, u których na nowych warunkach finansowania będzie możliwe zastosowanie wyłącznie infliksymabu. Odrębną kwestią jest brak merytorycznego uzasadnienia dla takiego schematu stosowania leków biologicznych.
- Przyjęcie dożywnotniego horyzontu czasowego w CUA równego około 92 lata może nie korelować ze średnią długością życia pacjentów, z uwagi na wejściowy wiek chorych określony na ponad 43 lata. Ponadto wyniki efektywności klinicznej ekstrapolowano znacznie poza horyzont czasowy dostępnych badań klinicznych.
- Model nie uwzględnia możliwości sekwencyjnego leczenia lekami biologicznymi.
- Istnieje rozbieżność w dawkowaniu ustekinumabu – zgodnie z obowiązującym programem lekowym podanie powinno mieć miejsce w tygodniach 0., 4., 16., 28. i następnie co 12 tyg. zamiast w tygodniach 0., 2., 14., 26. i następnie co 12 tyg. Założenie przyspieszonego podawania ustekinumabu (większe zużycie leku) w stosunku do obowiązującego programu lekowego zawyża koszty komparatora. Zidentyfikowany błąd ma umiarkowany wpływ na wyniki.
- Założenie co do odsetków wykorzystywania poszczególnych schematów dawkowania etanerceptu (50 mg raz w tyg. – 4,7%, 50 mg 2 x w tyg. przez 12 tyg. i 25 mg 2 x w tyg. przez kolejne 12 tyg. – 64,7%, 25 mg 2 x w tyg. – 30,6%) dokonane na podstawie wyników badania obserwacyjnego 85 pacjentów z Włoch nie znajduje odzwierciedlenia w polskiej praktyce klinicznej, na co wskazują wypowiedzi ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów klinicznych (50 mg raz w tyg. – ██████████ 50 mg 2 x w tyg. przez 12 tyg. i 25 mg 2 x w tyg. przez kolejne 12 tyg. – ██████████ 25 mg 2 x w tyg. – ██████████), które również charakteryzowały się dużymi rozbieżnościami. Przyjęcie odsetka stosowania poszczególnych możliwych schematów dawkowania etanerceptu na podstawie uśrednienia wartości wskazanych przez polskich ekspertów klinicznych powoduje wzrost współczynnika ICUR o 21%.
- Przyjęto założenie o jednakowym prawdopodobieństwie utraty redukcji PASI o wymagany procent dla wszystkich leków biologicznych (mimo różnic wykazanych w AKL) oraz o niezmiennym w czasie ryzyku zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych (mimo podania informacji odnośnie możliwości występowania związku pomiędzy długością ekspozycji na lek a
- W analizie nie uwzględniono wpływu stosowania leków biologicznych na ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych lub zgonu z ich powodu, mimo istnienia doniesień naukowych na ten temat.
- Szacunki wnioskodawcy w dużym stopniu opierały się na opiniach wybranych ankietowanych ekspertów (4 osoby).

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 wnioskowanych wskazaniach (adalimumab, ustekinumab, etanercept), 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. Cena zbytu netto zrównująca koszty leku wnioskowanego i komparatora:

- [redacted] jest [redacted] i wynosi [redacted] dla wszystkich okresów leczenia (24 tygodnie, 48 tygodni, 96 tygodni).
- dla porównania z innymi komparatorami niezależnie od długości aktywnego leczenia, z wyjątkiem porównania z adalimumabem dla 24 tygodni leczenia, jest wyższa od ceny wnioskowanej i wynosi:
 - w porównaniu z ustekinumabem w okresie 24 tygodnie, 48 tygodni, 96 tygodni leczenia odpowiednio: 2 247,2668 PLN, 2 340,9029 PLN, 2 666,0283 PLN,
 - w porównaniu z adalimumabem w okresie 24 tygodnie, 48 tygodni, 96 tygodni leczenia odpowiednio: 1 238,4318 PLN, 1 437,4655 PLN, 1 637,1135 PLN,
 - w porównaniu z etanerceptem w okresie 24 tygodnie, 48 tygodni, 96 tygodni leczenia odpowiednio: 1 350,9080 PLN, 1 688,6350 PLN, 1 923,1677 PLN.

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 infliksymabem we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił w 3-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono jedynie pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, więc niższą liczebność populacji docelowej niż wskazywałyby wskaźniki epidemiologiczne związane z tuszczycą, przy czym szacunki wnioskodawcy uwzględniają wzrost wielkości populacji pacjentów leczonych lekami biologicznymi. Liczebność populacji włączanej do programu lekowego w trzech kolejnych latach (2015, 2016, 2017) oszacowano w wariacie prawdopodobnym analizy na 124, 215 i 338 osób.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Remsima stosowanego w ramach programu lekowego wydatki płatnika publicznego wzrosną w latach 2015-2017 odpowiednio o 1,36 mln PLN, 3,16 mln PLN i 5,59 mln PLN, natomiast wydatki świadczeniobiorców spadną odpowiednio o 15,6 tys. PLN, 42,6 tys. PLN i 80 tys. PLN. Spadek wydatków w perspektywie wspólnej wynika zdaniem wnioskodawcy z zaprzestania stosowania terapii standardowej co stoi w sprzeczności z założeniami przyjętymi w analizie klinicznej i ekonomicznej.

Obliczenia Agencji uwzględniające zmianę cen leków, dawkowanie ustekinumabu i jego skuteczność oraz sposób podania infliksymabu (100% podań w trybie szpitalnym), sugerują, że wydatki płatnika publicznego w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego PL wzrosną w latach 2015-2017 odpowiednio o 1,42 mln PLN, 3,16 mln PLN i 5,51 mln PLN.

W wariantcie zakładającym, że wszyscy pacjenci z umiarkowaną postacią łuszczycy nie leczeni lekami biologicznymi otrzymują leczenie infliksymabem (w każdym roku analizy 33,3% pacjentów nie leczonych będzie włączanych do programu lekowego, do poziomu 100% w ostatnim roku horyzontu czasowego analizy) wydatki płatnika publicznego w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego PL wzrosną w latach 2015-2017 odpowiednio o 2,77 mln PLN, 7,78 mln PLN oraz o 15,36 mln PLN.

Wpływ na wiarygodność wyników analizy mają przede wszystkim założenia dotyczące kalkulacji liczebności populacji docelowej, a także źródła danych.

- Brak jest precyzyjnych danych dotyczących liczby pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy ($18 > \text{PASI} > 10$), z uwagi na stosowane dotychczas kryteria rozpoczęcia leczenia w ramach leczenia szpitalnego ($\text{PASI} > 10$).
- Zauważalna jest także zmiana na przestrzeni lat w zakresie udziałów w rynku leków biologicznych, notuje się wzrost udziałów adalimumabu, zaś spadek ustekinumabu, co może skutkować wzrostem kosztów inkrementalnych. Szacunki wnioskodawcy w dużym stopniu opierały się na opiniach wybranych ankietowanych ekspertów (np. stopień przekwalifikowania się pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej ze stosowania ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu na stosowanie infliksymabu w ramach proponowanego programu lekowego).
- Podobnie jak w analizie ekonomicznej, zastosowano błędny schemat dawkowania ustekinumabu.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W odróżnieniu od aktualnie realizowanego programu lekowego (PL) proponowane przez wnioskodawcę zapisy skutkują włączeniem dodatkowej populacji pacjentów z łuszczycą o umiarkowanym stopniu nasilenia, gdyż kryteria kwalifikacji wskazują na wartość wskaźnika $\text{PASI} > 10$.

Obowiązujący program lekowy nie uwzględnia populacji pediatrycznej, dotyczy jedynie pacjentów dorosłych z łuszczycą plackowatą, natomiast w programie obowiązującym istnieje możliwość włączania też dzieci od 6 r.ż.

Należy zaznaczyć, że proponowany PL przewiduje ocenę skuteczności leczenia infliksymabem po 14 tyg., natomiast większość punktów końcowych w badaniach dla infliksymabu była oceniana dla okresu obserwacji równego 10 tyg. Ponadto proponowany okres leczenia w programie równy 96 tyg. nie znajduje uzasadnienia w przedstawionych przez wnioskodawcę dowodach naukowych (najdłuższy okres obserwacji dla infliksymabu (w porównaniu z placebo) wynosił 50 tygodni).

Kryteria włączenia w większości badań dla infliksymabu (za wyjątkiem Chaudhari 2001) obejmowały pacjentów, u których wskaźnik PASI>12, a więc wyższy niż w proponowanym PL; jednocześnie kryteria te nie odnosiły się do linii leczenia, natomiast wnioskowany PL umożliwia stosowanie leku biologicznego po co najmniej 2 nieskutecznych terapiach standardowych.

Pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Remsima przy aktualnie proponowanych przez wnioskodawcę warunkach refundacji dzieliłaby sposób stosowania leków biologicznych, tj. infliksymab byłby stosowany w umiarkowanej i ciężkiej postaci choroby, natomiast pozostałe leki biologiczne (adalimumab, ustekinumab, etanercept) tylko w postaci ciężkiej, co nie znajduje potwierdzenia w rzeczywistej praktyce klinicznej i wytycznych klinicznych.

Proponowana zmiana sposobu finansowania leku Remsima będzie skutkowałą także zawężeniem opcji terapeutycznych w leczeniu łuszczycy z PASI>10, gdyż w ramach obecnie realizowanego świadczenia 5.53.01.0001436 możliwe jest rozliczenie podania któregośkolwiek z dostępnych produktów infliksymabu, natomiast wprowadzenie PL dla leku Remsima spowoduje konieczność stosowania tylko tego leku, do czasu aż pozostałe podmioty odpowiedzialne wystąpią z wnioskiem o objęcie refundacją ich produktów.

Dodatkowo zmiana finansowania infliksymabu wiąże się ze wzrostem kosztów dla płatnika publicznego, który wynika z wyższych kosztów realizacji programu lekowego w stosunku do kosztów leczenia szpitalnego.

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.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na objęciu refundacją pierwszego odpowiednika infliksymabu w ramach proponowanego programu lekowego (pozytywna decyzja Ministra Zdrowia dla leku Remsima), gdzie stosowanie kolejnego leku infliksymabu będzie wymagało zastosowania zapisów art. 13 ust. 6 pkt. 1 i art. 15 ust. 7 ustawy o refundacji, zgodnie z którym cena zbytu netto pierwszego odpowiednika infliksymabu refundowanego we wnioskowanym wskazaniu będzie musiała ulec obniżeniu do poziomu co najwyżej 75% wysokości aktualnej ceny zbytu netto produktu Remsima, skutkując redukcją limitu finansowania w grupie „1050.3, blokery TNF – infliksymab”.

W wyniku wdrożenia rozwiązania zaproponowanego w analizie racjonalizacyjnej, wnioskodawca szacuje uwolnienie środków w budżecie płatnika publicznego w wysokości około 18 mln PLN w horyzoncie analizy, które pokryją dodatkowe wydatki w wysokości wykazanej w analizie wpływu na budżet w wyniku objęcia refundacją leku Remsima w ramach programu lekowego.

Należy podkreślić, że przyjęcie przez wnioskodawcę założenia, iż wprowadzenie odpowiednika w rozpatrywanym wskazaniu będzie skutkowało obniżeniem limitu finansowania w całej grupie limitowej 1050.3, więc we wszystkich wskazaniach objętych refundacją, może nie być zgodne z rzeczywistością płatnika publicznego. Wyniki uwzględniające jedynie omawiane wskazanie pokazują, że potencjalne oszczędności wyniosą około 7 mln PLN w horyzoncie 3 lat, co nie pokrywa w pełni prognozowanych w ramach analizy wpływu na budżet wydatków płatnika publicznego.

Wątpliwości budzi również uzależnienie możliwości zastosowania proponowanego mechanizmu od podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanego leku.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 9 dokumentów stanowiących aktualne wytyczne w leczeniu chorób dermatologicznych, w tym łuszczycy plackowatej, wydanych przez National Institute of Health and Clinical Excellence - NICE 2008-2013, British Association of Dermatologists - BAD 2009, Polskie Towarzystwo Dermatologiczne - PTD 2010-2014, Berufsverb and Deutscher Dermatologen - BVDD; Deutsche Dermatologische Gesellschaft - DDG 2012, Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN 2010, Spanish Psoriasis Group – El Grupo Español de Psoriasis - GEP 2013, European Dermatology Forum - EDF 2009, American Academy of Dermatology - AAD 2009 oraz National Psoriasis Foundation - NPF 2012.

Wszystkie wytyczne odnosiły się pozytywnie do stosowania infliksymabu w leczeniu łuszczycy w przypadku braku odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe lub przy występowaniu przeciwwskazań do stosowania innych leków. Wytyczne różnią się pod względem rekomendowanej wielkości współczynnika PASI od której zalecane jest stosowanie infliksymabu – BAD, EDF i PTD zalecają PASI ≥ 10 , DLQI > 10 , BSA > 10 , natomiast NICE – PASI ≥ 20 , DLQI > 18 .

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania leku Remsima (infliksymab), wydane przez: Haute Autorité de Santé - HAS 2015, Scottish Medicines Consortium - SMC 2015, All Wales Medicines Strategy Group - AWMSG 2014.

Wszystkie rekomendacje odnoszą się pozytywnie do stosowania leku Remsima w leczeniu łuszczycy w przypadku braku odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe lub przy występowaniu przeciwwskazań do stosowania innych leków.

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

- jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano), w tym w 3 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (Łotwa, Słowacja i Węgry), a w 4 pozostałych nie jest prowadzona sprzedaż leku
- w większości krajów jest finansowany w 100% (jedynie w Bułgarii refundowany jest w 75%, a na Węgrzech w 0%),
- w żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.01.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.95(1).2015/KWA), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Remsima (infliksymab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN: 5909991086305, w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem 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 27/2015 z dnia 23 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Remsima (infliksymab), EAN 5909991086305, w ramach programu lekowego „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 27/2015 z dnia 23 marca 2015 roku w sprawie oceny leku Remsima (infliksymab), EAN 5909991086305, w ramach programu lekowego „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”

2. Raport nr AOTMiT-OT-4351-4/2015. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. Analiza weryfikacyjna.