

## Rekomendacja nr 27/2016

z dnia 29 kwietnia 2016

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumabum), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp- strz.; 2 wstrzykiwacze w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”**

**Prezes Agencji** nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumabum), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp-strz.; 2 wstrzykiwacze w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa, za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Cosentyx na proponowanych warunkach.

Analiza kliniczna została przeprowadzona względem 4 komparatorów w ramach porównania bezpośredniego i pośredniego. Bezpośrednie porównanie sekukinumabu z etanerceptem i ustekinumabem wykazało istotnie statystyczną wyższość sekukinumabu. Natomiast w odniesieniu do porównania pośredniego wyższość wykazano jedynie w stosunku do adalimumabu. Należy zwrócić uwagę, że w zakresie wnioskowanego wskazania (leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy) w ocenie Agencji komparator główny dla sekukinumabu stanowi infliksymab. Jednocześnie w zakresie porównania pośredniego pomiędzy sekukinumabem i infliksymabem nie wykazano wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem.

Istotne są także ograniczenia związane z analizą kliniczną względem zaproponowanego programu lekowego. W ramach programu sekukinumab może być stosowany u pacjentów z umiarkowaną i ciężką łuszczycą (PASI >10) po niepowodzeniach wcześniejszych terapii (2 terapie), przez okres 96 tygodni. Należy zauważyć, że włączone do analizy badania obejmowały populację z PASI >12, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (bez wskazania liczby terapii). Okres badań wynosił natomiast 52 tygodnie. Należy zatem podkreślić, że wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sekukinumabu przez okres dłuższy niż okres badania jest obarczone niepewnością. Ponadto w ramach programu

lekowego możliwa jest ponowna kwalifikacja pacjenta w przypadku nawrotu choroby, co nie zostało poruszone w analizach, zatem niemożliwe jest wnioskowanie w tym zakresie.

Analiza ekonomiczna wykazała brak efektywności kosztowej względem większości komparatorów (poza ustekinumabem). Natomiast analiza wpływu na budżet wskazuje na zwiększenie wydatków płatnika publicznego o ok. o 3,08 mln zł i 6,23 mln zł w wariacie bez RSS w pierwszym i drugim roku finansowania. Należy mieć jednak na uwadze ograniczenia zidentyfikowane w ramach analizy ekonomicznej m.in. brak uwzględnienia ponownego włączania pacjenta do programu lekowego, modelowanie na podstawie porównania pośredniego. W ramach analizy wpływu na budżet należy mieć na uwadze niepewności związane z oszacowaniami dotyczącymi prognozowanego udziału sekukinumabu w rynku.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Cosentyx (sekukinumabum), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp-strz.; 2 wstrzykiwacze kod EAN: 5909991203835, cena zbytu netto [REDAKTOWANE]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej ( ICD-10 L40.0)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. [REDAKTOWANE]

### **Problem zdrowotny**

Łuszczyca (ang. psoriasis) (ICD-10 L 40.0) jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry (do 2% ogółu populacji w Polsce, Europie i USA) o przewlekłym i nawrotowym przebiegu. Cechuje się zwiększoną proliferacją naskórka, a klinicznie – złuszczać się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia trwałego śladu (żywoczerwone blaszki pokryte srebrzystymi łuskami). Łuszczyca jest chorobą niezakaźną i należy do chorób o wieloczynnikowej etiologii, co oznacza, że za jej ujawnienie się odpowiada współdziałanie wielu genów i czynników środowiskowych. Nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, ale wywiera ogromny wpływ na stan psychiczny, fizyczny i socjalny chorego. Może doprowadzić do kalectwa fizycznego i znacznego obniżenia jakości życia.

Najczęstszą postacią łuszczycy jest łuszczyca zwyczajna (plackowata). Ciężkość łuszczycy ocenia się przy zastosowaniu przynajmniej trzech wskaźników: PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index), BSA (ang. Body Surface Area) i DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index). Zgodnie z konsensusem europejskim i wytycznymi Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego za łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub dużym uznaje się wszystkie przypadki choroby, dla których PASI wynosi >10 pkt i/lub BSA >10% (obiektywne nasilenie choroby).

Wskaźnik PASI mieści się w skali od 0 – 72, wyższy wynik oznacza gorszy stan pacjenta. Poprawę stanu chorego można ocenić porównując wyjściową wartość wskaźnika PASI z wartością wskaźnika PASI w trakcie lub po leczeniu i przedstawiając w formie poprawy procentowej względem stanu wyjściowego. Na przykład: PASI 75 oznacza zmniejszenie zmian o 75%. Za minimalną istotną klinicznie różnicę w przedmiotowej skali uznaje się zmniejszenie nasilenia objawów o 75%.

### Epidemiologia

Na łuszczycę najczęściej chorują osoby rasy białej, szczególnie w północnych regionach Rosji i Norwegii (5-10% populacji). Umiarkowaną częstość zachorowań obserwuje się w Niemczech, Danii, Stanach Zjednoczonych Ameryki (2–3% populacji), a sporadycznie występuje u Indian Ameryki Północnej i łacińskiej, u ludności zachodniej Afryki i Dalekiego Wschodu. W Polsce, jak się szacuje,

Łuszczyca występuje u około 2% populacji. Łuszczyca może się ujawnić w każdym wieku, występuje z taką samą częstością u obu płci. U ok. 2/3 chorych łuszczyca ma przebieg łagodny, u pozostałych rozwijają się jej cięższe postaci. Łuszczyca stawowa może współistnieć z łuszczyką zwykłą w 5-30% przypadków. W 75% przypadków choroba pojawia się przed ukończeniem 45 r.ż.

Częstość występowania umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczyki zwykłej wynosi ok. 1-1,5% (wszystkich postaci: 1-3%), natomiast zapadalność wynosi 1000-1500 przypadków rocznie.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują leczenie biologiczne: adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem oraz ustekinumabem (komparatory) u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na fototerapię lub klasyczne leczenie ogólnoustrojowe lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania tych terapii.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 27), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są: Humira (Adalimumabum), Enbrel (Etanerceptum), Stelara (Ustekinumab) oraz Remsima (Infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczyki plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, stanowiącego załącznik B 47 do powyższego obwieszczenia.

Należy wskazać, że zgodnie z obecnie obowiązującym programem lekowym w populacji dorosłych (powyżej 18 r. ż.) do terapii adalimumabem (ADA), etanerceptem (ETA) lub ustekinumabem (UST) kwalifikują się pacjenci z PASI większym niż 18 (postać ciężka), zaś do terapii infliksymabem (INF) pacjenci z PASI większym niż 10 (postać umiarkowana i ciężka).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Sekukinumab (SEK) jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/κ, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie SEK jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji SEK hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. SEK dociera do skóry w klinicznie istotnych stężeniach i obniża miejscowe markery zakażenia. Bezpośrednim skutkiem leczenia SEK jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w łuszczyki plackowatej.

Sekukinumab zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) jest wskazany do stosowania w:

- leczeniu łuszczyki plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego (wskazanie wnioskowane);
- w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu aktywnej postaci łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) jest niewystarczająca;
- leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.

### **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 skuteczności SEK przeprowadzono w porównaniu z UST i ETA w dawce 100 mg (porównanie bezpośrednie) oraz ADA, ETA w dawce 50 mg, INF (porównanie pośrednie przez placebo). Do analizy włączono:

- w zakresie porównań bezpośrednich
  - 1 badanie porównujące SEK z UST (CLEAR) i 1 badanie porównujące SEK z ETA(100) (FIXTURE). Liczebność populacji w badaniach wynosiła 676 i 1306, zaś okres obserwacji wynosił 52 tygodnie. Badania zostały ocenione na 5/5 punktów w skali Jadad.
- w zakresie porównania pośredniego:
  - włączono 4 badania porównujące SEK z PLC oraz 6 badań dla INF, 5 badań dla ADA, 18 badań dla ETA. Liczebność populacji w badaniach wynosiła od 22 do 1346 osób, zaś okres obserwacji wynosił o 12 do 254 tygodni. Badania włączone do porównania były homogeniczne pod względem metodyki i zostały ocenione na 3-5/5 punktów w skali Jadad.

## Skuteczność

### SEC vs ADA, ETA(50), INF – porównanie pośrednie przez PLC

W zakresie porównania pośredniego SEC vs ADA, ETA(50), INF otrzymano istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie:

- Jakości życia dla porównania SEC vs. ETA(50). SEC wskazuje na ponad 9-krotnie większą szansę osiągnięcia oceny 0-1 w skali DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index, wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych) (co wskazuje na poprawę jakości życia) (OR = 9,21 (95% CI: 2,75; 30,82)) Ten sam punkt końcowy oceniany w ramach metaanalizy wskazuje na średni spadek o ponad 3 punkty w skali DLQI w grupie SEK (WMD = -3,69 (95% CI: -6,29; -1,1))
- Kontroli objawów choroby dla porównania SEC vs. ADA i SEC vs ETA(50). Szanse osiągnięcia pozytywnych punktów końcowych obejmujących PASI75, PASI90, PASI100, mIGA 0-1 były wyższe:
  - 2,6 – 8,7x w grupie SEC vs ADA (OR = 2,57 (95% CI: 1,58; 4,18); 8,68 (95% CI: 2,03; 37,06), 4,1 (95% CI: 1,84; 9,14))
  - 6,1 – 13,2x w grupie SEC vs ETA(50) (OR = 8,99 (95% CI: 6,39; 12,64); 13,22 (95% CI: 2,5; 70,07); 11,78 (95% CI: 6,47; 21,44)).

Brak istotnych statystycznie różnic odnotowano w zakresie:

- Jakości życia dla porównania SEC vs ADA, SEK vs. INF
- Kontroli objawów choroby dla porównania SEK vs. INF.

### SEC vs UST – porównanie bezpośrednie (badanie CLEAR)

W zakresie porównania SEK vs. UST otrzymano istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie:

- Jakości życia w skali DLQI. W grupie SEC obniżenie wyniku w skali DLQI było średnio [redacted] w porównaniu z UST [redacted]
- Kontroli objawów choroby. Szansa osiągnięcia PASI75 oraz PASI90 była około 2,8 razy wyższa w grupie SEC niż UST (OR= 2,83 (95% CI: 1,7; 4,71); 2,77 (95% CI: 1,97; 3,90)). Szansa osiągnięcia redukcji wyniku PASI o 100% była ok. 2-krotnie wyższa w grupie SEC (OR= 2,01 (95% CI: 1,46; 2,77)). Odsetek pacjentów ze skórą czystą (oceniającą w skali mIGA) był istotnie statystycznie wyższy w grupie SEC (83% vs 68%) (OR=2,34 (95% CI: 1,63; 3,38)).
- Nasilenia objawów w skali NRS (ang. Numeric Rating Scale) w odniesieniu do bólu i łuski. Zmniejszenie nasilenia objawów (bólu i łuski), było większe w grupie SEC średnio o 0,5 pkt (MD= -0,50 (95% CI: -0,98; -0,02); -0,50 (95% CI: -0,93; -0,07)).

Brak istotnych statystycznie różnic odnotowano w zakresie:

- Jakości życia w skali EQ-5D
- Nasilenia objawów w skali NRS w odniesieniu do świądu.

#### SEC vs ETA (100) – porównanie bezpośrednie (badanie FIXTURE)

W zakresie porównania SEK vs. ETA (100) otrzymano istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie:

- Jakości życia w skali DLQI i EQ-5D. W grupie SEC obniżenie wyniku w skali DLQI było średnio [redacted] w porównaniu z ETA w skali DLQI i o [redacted] w skali EQ-5D [redacted];
- Kontroli objawów choroby. Szanse wystąpienia PASI 75,90,100 były odpowiednio ok. 4,3, 4,5 i 7x większe w grupie SEC (OR=4,29 (95% CI: 3,05; 6,03); 4,52 (95% CI: 3,19; 6,39); 7,03 (95% CI: 3,88; 12,72)). Szansa uzyskania wyniku 0-1 w skali mIGA była prawie 4,5x wyższa w grupie SEK (OR=4,46 (95% CI: 3,20; 6,22));
- Nasilenia objawów w skali NSR (świąd, ból, łuska) Zmniejszenie nasilenia objawów było większe w grupie SEC średnio o 1,1 pkt (MD=-1,13 (95% CI: -1,84; -0,42); -1,00 (95% CI: -1,74; -0,26); -1,19 (95% CI: -1,91; -0,47)).

#### Bezpieczeństwo

Wyniki porównania pośredniego wnioskowanej technologii vs ADA, ETA(50) oraz INF wskazują na podobny profil bezpieczeństwa w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem (ang. adverse events, AE) i AE prowadzących do przerwania leczenia, a także poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem (ang. serious adverse events, SAE). Istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami uzyskano jedynie w odniesieniu do AE prowadzących do przerwania leczenia dla porównania SEK z INF, gdzie szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie SEK była mniejsza i stanowiła 26% szansy w grupie INF.

W ramach analizy bezpieczeństwa odnotowano istotne statystycznie różnice pomiędzy SEK a komparatorami w zakresie infekcji górnych dróg oddechowych, których szansa wystąpienia u osób otrzymujących SEK była ponad 2-krotnie wyższa w porównaniu z ETA(50) oraz INF.

W porównaniu bezpośrednim SEK vs. UST (badanie CLEAR) różnice istotne statystycznie zanotowano w odniesieniu do świądu uogólnionego, którego szansa wystąpienia była [redacted]. Dla pozostałych punktów końcowych (AE ogółem, AE prowadzące do przerwania leczenia, SAE, infekcje i zakażenia, ból głowy, zapalenie nosogardzieli, biegunka, zmęczenie, artralgia) nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Porównanie SEK vs. ETA (100) nie wykazało istotnych statystycznie różnic w zakresie oceny bezpieczeństwa.

Zgodnie z informacją przedstawioną w ChPL Cosentyx do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych wśród pacjentów z łuszczycą plackowatą, należały zakażenia górnych dróg oddechowych (najczęściej zapalenia nosa i gardła, nieżyt nosa). Większość działań miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Zgodnie z Dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r., produkt leczniczy Cosentyx objęty jest dodatkowym monitorowaniem bezpieczeństwa, podobnie jak wszystkie leki zawierające nową substancję czynną, dopuszczone do obrotu po wprowadzeniu ww. aktu prawnego.

#### Ograniczenia analizy klinicznej:

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Zgodnie z zapisami programu lekowego, kryteria włączenia definiują populację chorych kwalifikujących się do programu jako pacjentów, u których w okresie poprzedzającym klasyfikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod terapii ogólnej. W przypadku badań włączonych do analizy, kryteria kwalifikacji obejmowały zapisy: osoby dorosłe ze stwierdzoną łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy wcześniej przystąpili do leczenia miejscowego, fototerapii, leczenia systemowego. Kryterium to nie obejmuje stwierdzenia 2-krotnego podejścia do terapii ogólnej. Tym samym populacja włączona do badań nie jest tożsama z tą, która ma zostać objęta przedmiotowym programem lekowym. Tylko w odniesieniu do niektórych punktów końcowych i komparatorów, wnioskodawca zaprezentował wyniki w podgrupach, które uwzględniały aspekt wcześniejszych terapii podejmowanych przez pacjenta.
- Należy zaznaczyć, że w ramach programu lekowego możliwe jest ponowna kwalifikacja pacjenta w przypadku nawrotu choroby. W przedstawionych analizach aspekt ten nie został poruszony, zatem niemożliwe jest wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii u pacjentów ponownie kwalifikowanych do programu lekowego.
- Zgodnie z opinią eksperta, u ok. [REDACTED] Natomiast w analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono badań, w których stosowana byłaby ww. terapia skojarzona.
- Populacja w badaniach charakteryzowała się współczynnikiem PASI większym niż 12 punktów, natomiast do programu lekowego mogą być włączane osoby z PASI większym niż 10. Zatem brak jest dowodów naukowych dla populacji pacjentów z PASI w przedziale 10-12 punktów.

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Brak jest badań oceniających długookresową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania SEK we wnioskowanej populacji, zatem wnioskowanie na ten temat jest ograniczone. Należy zaznaczyć, że w ramach programu lekowego okres leczenia wynosi 96 tygodni. Natomiast w badaniach najdłuższy okres wynosił 52 tygodnie.
- Warto zwrócić uwagę na fakt, że w analizowanych badaniach występuje przewaga pacjentów płci męskiej, (CLEAR -71%, JUNCTURE - 69%, FEATURE - 66%, ERASURE - 69% i FIXTURE – 71%), co może stanowić ograniczenie analizy. Dane epidemiologiczne nie wskazują na

występowanie choroby z większą częstością u jednej z płci (choroba pojawia się tak samo często zarówno u osób płci żeńskiej jak i męskiej).

- Zgodnie z informacjami zawartymi w AKL wnioskodawcy siła dowodów naukowych uzyskanych na drodze porównania pośredniego oceniona została w skali GRADE jako niska. Warto również podkreślić, że wnioskowanie oparte na wynikach porównania pośredniego ze względu na jego metodologię jest ograniczone.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### 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 125 955 zł (3 x 41 985 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 efektywności kosztowej SEK przeprowadzono względem INF i UST (komparatory główne), ADA, ETA (komparatory dodatkowe), przy użyciu techniki kosztu-użyteczności w 5 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (pacjent +NFZ).

#### Wyniki porównania SEK vs. INF

Zgodnie z oszacowaniami stosowanie SEK w miejsce INF jest droższe i mniej skuteczne. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności przy uwzględnieniu proponowanego RSS wyniósł [redacted] z perspektywy wspólnej. ICUR bez RSS wynosi odpowiednio -1 461 157 zł/QALYG z perspektywy NFZ i -1 461 161 zł/QALYG z perspektywy wspólnej.

Oszacowana cena progowa wynosi [redacted].

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości największy wpływ, zarówno dodatni jak i ujemny, mają scenariusze związane ze zmianą długości przyjętego horyzontu czasowego, zmianą



prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na terapię SEC oraz wartość użyteczności przyjętych stanów zdrowia. Odnotowane zmiany wartości ICUR nie zmieniają jednak wnioskowania.

#### Wyniki porównania SEK vs. UST

Stosowanie SEK w miejsce UST jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany współczynnik inkrementalny przy uwzględnieniu proponowanego RSS wyniósł [redacted]. ICUR bez RSS wynosi odpowiednio 413 970 zł/QALYG z perspektywy NFZ i 413 955 zł/QALYG z perspektywy wspólnej.

Oszacowana cena progowa wynosi [redacted]

#### Wyniki porównania SEK vs.ETA i ADA

Stosowanie SEK w miejsce zarówno ETA jak i ADA jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany współczynnik inkrementalny dla porównania SEK vs ETA przy uwzględnieniu proponowanego RSS wyniósł [redacted], dla porównania SEK vs ADA (z RSS) wyniósł [redacted]. ICUR bez RSS wyniósł odpowiednio 250 487 zł/QALYG dla porównania SEC vs. ADA i 1 173 442 zł/QALYG dla porównania SEC vs ETA z perspektywy NFZ.

Oszacowana cena progowa względem ADA wynosi [redacted] i [redacted] względem ETA .

#### Ograniczenia:

Na wiarygodność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W modelu nie uwzględniono pacjentów ponownie włączanych do programu, którzy zostali wykluczeni z powodu działań niepożądanych, uwzględniono jedynie możliwość włączenia pacjenta z adekwatną odpowiedzią na leczenie. Zgodnie z kryteriami przedmiotowego programu pacjent może zostać ponownie włączony do programu lekowego jeżeli podczas badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby definiowany jako wzrost PASI, DLQI oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 7. Do programu lekowego mogą zostać także ponownie włączeni pacjenci, u których zaprzestano podawania substancji czynnej z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu lub z powodu planowanej przerwy w leczeniu.

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Przedłożony model uwzględnia stany PASI [0; 50), PASI [50; 75), PASI [75; 90), PASI90. Natomiast w zaakceptowanym projekcie programu lekowego wg. kryterium kwalifikacji do programu leczenia może zostać włączony pacjent z wartością wskaźnika PASI >10. Co za tym idzie budowa modelu nie pozwala na dokładne odzwierciedlenie kryteriów określonych w programie lekowym. Co ważne struktura modelu nie pozwala na ścisłe określenie wyników w podziale na 2 stadia łuszczycy, które decydują o kwalifikacji do programu lekowego (PASI >10 i ≤18).
- Przyjęty w analizach horyzont czasowy w odniesieniu do specyfiki choroby może wydawać się za krótki, co znajduje swoje potwierdzenie w rekomendacjach NICE 2015. Przyjęty w analizie horyzont czasowy znacznie różni się od horyzontu innych ocenianych przez Agencję produktów leczniczych w leczeniu łuszczycy plackowatej. W przypadku ocenianego w 2015 r. leku Stelara (UST), przyjęto horyzont dożywności, natomiast w przypadku leku Humira (ADA) również we wskazaniu leczenia umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej przyjęty horyzont wynosił 10 lat. Może to budzić wątpliwości przyjęty 5-cio letni horyzont nie wpłynie na obniżenie oszacowanych kosztów, zwłaszcza, iż rozważany problem zdrowotny dotyczy choroby przewlekłej. Jednocześnie brak jest badań prezentujących efekty zdrowotne terapii SEK w horyzoncie czasowym dłuższym niż 52 tyg. Należy wspomnieć, że w ramach analizy



wrażliwości testowano różne horyzonty czasowe, dłuższe niż 96 tygodni. Wyniki nie zmieniły wnioskowania.

- W analizie podstawowej koszty komparatorów zostały przyjęte zgodnie z Obwieszczeniem MZ, nie zaś z danymi DGL, które stanowią rzeczywiste poniesione koszty. Niemniej jednak w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania dla kosztów zgodnych z danymi DGL.

**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. 2015 poz. 345)**

*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.*

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem w porównaniu SEC vs. INF oraz SEC vs. ADA zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi przez Agencję urzędowa cena zbytu leku Cosentyx nie powinna być wyższa niż 2597,4 zł przy założeniu 16 tygodniowego czasu terapii.

Cena oszacowana przez wnioskodawcę wynosi [redacted] i została oszacowana z uwzględnieniem kosztów inkrementalnych.

**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 publicznego przeprowadzono w 2 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz wspólnej (pacjent + NFZ). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie SEK po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 160 osób w każdym roku.

W związku z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej dla SEK w ramach uzgodnionego projektu PL całkowite wydatki NFZ wzrosną w pierwszym roku refundacji o 3,08 mln zł bez RSS ([redacted]) oraz o 6,23 mln zł bez RSS ([redacted]) w drugim roku analizowanego horyzontu czasowego.

### Ograniczenia

Na wiarygodność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- Dostępne dane nie pozwalają na określenie czy założona zmiana w udziałach w rynku poszczególnych leków, spowodowana wprowadzeniem do przedmiotowego programu lekowego SEK jest prawidłowa (ze względu na możliwość stosowania SEK populacji z umiarkowaną łuszczycą). W ramach modelu przyjęto arbitralne założenia o podziale rynku (opierając je częściowo o opinię eksperta klinicznego). Należy tutaj zauważyć, iż zgodnie z dostarczonymi materiałami opinia ta dotyczyła leku lepszego od obecnych w programie lekowego. Tym samym w świetle wyników przedłożonej analizy klinicznej dla porównania SEK vs INF uwzględnienie wskazanego przez eksperta odsetka nie jest zgodne z treścią jego opinii. Powyższe ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników,.

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W modelu wnioskodawcy wykorzystano również wyniki modelu analizy ekonomicznej w zakresie średniej masy ciała pacjentów (potrzebnej do określenia zużycia INF) oraz odsetka pacjentów z masą ciała > 100 kg (przy wadze powyżej 100 kg zmienia się dawka UST z 45 do 90 mg). Przyjęto, iż średnia masa ciała pacjentów wynosi 86,5 kg, zaś odsetek osób z masą ciała > 100 kg jest równy 26,6%. Porównując te wartości z założeniami analiz dla leków stosowanych w przedmiotowym PL dotychczas ocenianych w ramach wnioskowanego PL można zauważyć, iż masa ciała przyjęta w niniejszej analizie jest niższa niż masa ciała uwzględniona w analizie dla leku Humira (88,79 kg) oraz dla leku Stelara (87 kg). Wartość masy ciała nie była testowana w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy w związku z czym przeprowadzono obliczenia własne Agencji.

### Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji wykonano dodatkowe warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości:

- wariant M1: uwzględniono średnią masę ciała pacjenta wykorzystaną w analizie dla leku Humira (88,79 kg);
- warianty B3: 0% udziału SEK w populacji kwalifikującej się do leczenia (SEK w sc. nowym nie będzie stosowany w subpopulacji pacjentów z  $10 < \text{PASI} \leq 18$  – w populacji tej będzie stosowany jedynie INF);
- wariant B4: 100% udziału SEC w populacji kwalifikującej się do leczenia (SEK będzie stosowany u wszystkich pacjentów z subpopulacji  $10 < \text{PASI} \leq 18$ , co oznacza, iż INF będzie stosowany jedynie u 29% pacjentów z  $\text{PASI} > 18$ ).

Wyniki oszacowań w ramach wariantu M1 wskazują, że zmiana średniej masy ciała pacjentów ma wpływ na wydatki inkrementalne (zmiana względem analizy podstawowej = -5% w każdym roku).

Wyniki oszacowań w wariancie B3 wskazują, że pozytywna decyzja refundacyjna nadal będzie się wiązać ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego, tym niemniej będą one niższe (o ok. 80-88%). W wariancie B4 wydatki te byłyby wyższe o ok. 80-88%.

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

Brak uwag.

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

- Wskazana w uzgodnionym projekcie programu lekowego długość terapii jest tożsama z długością trwania terapii dla INF (96 tyg.) Należy jednakże podkreślić, iż nie są dostępne wyniki badań klinicznych dla tak długiego okresu obserwacji (maksymalny okres to 52 tyg.).
- Zgodnie z zapisami uzgodnionego projektu programu lekowego: „Terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie: (...) po 16 i 28 tygodniach od podania pierwszej dawki adalimumabu lub sekukinumabu”. Tym czasem zgodnie z ChPL Cosentyx potwierdzenie znajduje jedynie zalecenie przerwania terapii po 16 tyg. leczenia, jeżeli nie wykazano u tych pacjentów żadnej odpowiedzi. Nie uwzględniono w nim jednak ponownej oceny odpowiedzi po 28 tyg. Niemniej jednak w ChPL wskazano dodatkowo, że jeżeli u pacjenta, u którego stwierdzono częściową odpowiedź na początku leczenia możliwym jest wystąpienie dalszej poprawy w miarę kontynuowania leczenia po upływie 16 tyg. leczenia. Potencjalnie powyższy zapis mógł być źródłem wskazania drugiego terminu oceny dla SEK (analogicznie jak ma to miejsce obecnie dla ADA w obowiązującym programie lekowym).
- Należy mieć także na uwadze rozbieżności pomiędzy określonymi w programie lekowym badaniami kwalifikującymi do programu a zaleceniami Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (dotyczy m.in. badań w kierunku boreliozy u każdego pacjenta, określenia poziomu mocznika w surowicy, USG jamy brzusznej, określania ASO oraz VDRL).

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym głównym źródłem oszczędności ma być:

- zaproponowany przez wnioskodawcę instrument podziału ryzyka;
- zmiany wprowadzone do grupy 45.0 (podział tej grupy na dwie na preparaty jednoskładnikowe i złożone).

Wyniki analizy racjonalizacyjnej wskazują, że zastosowanie powyższych rozwiązań obniży koszty inkrementalne o 36,49 mln zł i 34,18 mln zł w pierwszym i drugim roku refundacji.

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

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych (Polskie Towarzystwo Dermatologiczne 2014 (PTD), European Dermatology Forum - European Academy of Dermatology and Venereology - International Psoriasis Council 2015, Grupo Español De Psoriasis 2013 / Spanish Academy of Dermatology and Venereology 2013, National Institute for Health and Care Excellence 2012 (NICE), Deutsche Dermatologische Gesellschaft/ Berufsverband Deutscher Dermatologen 2012, National Psoriasis Foundation 2012 (NPF), American Academy of Dermatology 2011 (AAD), Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010) dotyczących leczenia łuszczycy.

Wskazane rekomendacje nie uwzględniają sekukinumabu jako terapii biologicznej. W każdej z rekomendacji pojawiają się wytyczne dotyczące leczenia biologicznego: adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem oraz ustekinumabem (komparatory) u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na fototerapię lub klasyczne leczenie ogólnoustrojowe lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania tych terapii. Wyjątek pod tym względem stanowią wytyczne NPF z 2012 roku i AAD z 2011 roku. W wytycznych NPF 2012 przedstawiono klasyczne leczenie ogólnoustrojowe, leczenie biologiczne oraz fototerapie jako równorzędne terapie zastępcze dla pacjentów z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Rekomendacje AAD 2011 przedstawiają leczenie klasyczne ogólnoustrojowe oraz leczenie biologiczne jako równorzędne terapie dla pacjentów, u których nie można zastosować leczenia fototerapią.

Wytyczne NICE 2012 podają, iż terapia ustekinumabem, adalimumabem i etanerceptem powinna być zastosowana u pacjentów z PASI  $\geq 10$  oraz DLQI  $> 10$ , a infliksymabem powinna być zastosowana u pacjentów z PASI  $\geq 20$  oraz DLQI  $> 18$ .

Natomiast PTD 2014 wskazują na jednakowe wielkości wskaźników PASI i DLQI (PASI  $> 10$  i/ lub BSA  $> 10\%$  oraz DLQI  $> 10$ ). Jakże muszą zostać spełnione, aby pacjenci otrzymali leczenie biologiczne z zastosowaniem: ustekinumabu, adalimumabu, etanerceptu oraz infliksymabu.

Odnaleziono także 4 rekomendacje refundacyjne pozytywne (National Institute for Health and Care Excellence 2015, Scottish Medicines Consortium 2015, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee 2015, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2014) i 1 rekomendację negatywną (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2015).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na lepszą skuteczność sekukinumabu w porównaniu do PLC lub innych leków biologicznych. Dodatkowo w pozytywnych rekomendacjach wskazano warunki refundacji (kwalifikacja pacjentów do terapii SEK po spełnieniu określonych kryteriów, do których zaliczały się m.in.: ocena w skali PASI oraz DLQI  $> 10$ , brak odpowiedzi na leczenie systemowe, a także koszty terapii SEK, które nie powinny przekraczać kosztów terapii najtańszym lekiem biologicznym aktualnie refundowanym). W rekomendacji negatywnej zwrócono uwagę na brak udowodnionych dodatkowych korzyści wynikających ze stosowania terapii SEK..

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Cosentyx jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 2 krajach finansowanie Cosentyx jest ograniczone do warunków szpitalnych. Kraje w których refundowany jest lek Cosentyx charakteryzują się rozbieżnym od polskiego PKB per capita.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8.02.2016. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.485.2015.5.RS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Cosentyx (sekukinumabum), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp-strz.; 2 wstrzykiwacze kod EAN: 5909991203835 w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej ( ICD-10 L40.0)” po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości 42/2016 z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie oceny leku Cosentyx (sekukinumabum) kod EAN: 5909991203832, we wskazaniu: leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2016 z dnia 25 kwietnia 2016 roku w sprawie oceny leku Cosentyx (sekukinumabum) kod EAN: 5909991203832, we wskazaniu: leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego
2. Raport nr OT.4351.7.2016 „Wniosek o objęcie refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniu: leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego”. Data ukończenia: 15 kwietnia 2016 r.