



Rekomendacja nr 66/2016

z dnia 27 października 2016 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Otezla (apremilast) we wskazaniu: aktywne łuszczycowe zapalenie
stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła
niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami
przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCH)
i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCH nie jest rozważane,
uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Otezla (apremilast), tabl. powł. 30 mg, 56 szt., kod EAN 5909991202200;
- Otezla (apremilast), tabl. powł. 10, 20, 30 mg, 27 szt. (4 szt. po 10 mg; 4 szt. po 20 mg; 19 szt. po 30 mg), kod EAN 5909991202194;

we wskazaniu: aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCH) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCH nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii oraz wyniki analiz farmakoeconomicznych stwierdza, że refundacja na wnioskowanych warunkach nie jest zasadna.

Brak jest wiarygodnych dowodów dotyczących skuteczności apremilastu względem inhibitorów TNF- α , a wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na mniejszą skuteczność leku Otezla dla większości punktów końcowych oraz częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem u pacjentów przyjmujących apremilast niż u pacjentów leczonych lekami biologicznymi. W odniesieniu do porównania z placebo, apremilast wykazuje większą skuteczność przy jednocześnie gorszym profilu bezpieczeństwa. Podkreślenia wymaga to, iż wnioskowanie na podstawie przedstawionych porównań jest ograniczone z uwagi na fakt, że uwzględniona w badaniach populacja nie odpowiada populacji wnioskowanej, zaś okres obserwacji był krótki (faza kontrolowana 24 tyg., a część osób z grupy placebo w 16 tyg. została przeniesiona do



grupy placebo), co w kontekście przewlekłego charakteru łuszczycowego zapalenia stawów jest mało miarodajne.

Oszacowania wnioskodawcy wskazują na efektywność kosztową apremilastu przy uwzględnieniu RSS, ale te wyliczenia mają ograniczoną wiarygodność, m.in. z powodu bazowania na wynikach klinicznych o ograniczonej wiarygodności oraz przyjęcia niepewnych założeń dotyczących kosztów stosowania leków biologicznych. Obliczenia Agencji wskazują, że w krótkim horyzoncie czasowym (2 lata) apremilast jest zdominowany przez inhibitory TNF- α , a w dłuższym horyzoncie jest nieefektywny kosztowo.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca oszacował zmniejszenie wydatków płatnika, ale oszacowania te bazują na mało wiarygodnych założeniach i zaniżonej liczebności populacji docelowej. Wyniki Agencji wskazują na wzrost wydatków NFZ, wynoszący - bez uwzględnienia RSS - ponad 3 mln zł w drugim roku refundacji.

Lek Otezla dostał negatywną opinię m.in. brytyjskiej oraz irlandzkiej Agencji HTA, a w monoterapii również od francuskiej agencji. Przyczyna negatywnych opinii jest głównie brak dowodów dotyczących skuteczności leku względem aktywnego leczenia oraz brak efektywności kosztowej. Lek Otezla nie jest refundowany w większości krajów o zbliżonym poziomie PKB *per capita* do Polski.

Jednocześnie zdaniem Prezesa zasadne byłoby poszerzenie spektrum terapeutycznego leczenia łuszczycowego zapalenia stawów. Apremilast jako lek o nowym mechanizmie działania mógłby stanowić alternatywę dla części pacjentów, dla których terapia lekami biologicznymi jest przeciwwskazana lub przedwczesna. Należy jednak podkreślić, że koszt zaproponowanej terapii jest zbyt wysoki i konieczne byłoby znaczne obniżenie ceny leku. Biorąc pod uwagę niepewność efektu terapeutycznego leku, którego oszacowanie bazuje na wynikach porównania z placebo w krótkim okresie czasu, właściwe byłoby zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka bazującego na uzyskanym efekcie zdrowotnym. Zasadna byłaby zmiana kategorii refundacyjnej z dostępności aptecznej na dostępność w ramach programu lekowego, co umożliwiłoby ścisłą kontrolę stosowania leku.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Otezla (apremilast), dla których proponowana cena zbytu netto wynosi:

- Otezla (apremilast), tabl. powł. 30 mg, 56 szt., kod EAN 5909991202200 [redacted]
- Otezla (apremilast), tabl. powł. 10, 20, 30 mg, 27 szt. (4 szt. po 10 mg; 4 szt. po 20 mg; 19 szt. po 30 mg), kod EAN 5909991202194 [redacted]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, z poziomem odpłatności dla pacjenta: ryczałt, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą zapalną, zaliczaną do grupy spondyloartropatii. Choroba charakteryzuje się występowaniem zapalenia stawów obwodowych, kręgosłupa lub przyczepów ścięgniastych u osoby z łuszczyką skóry lub paznokci. Wyróżnia się pięć postaci ŁZS:

- postać asymetryczną nielicznostawową, w której zwykle zajętych jest mniej niż 5 stawów równocześnie; najczęściej są to stawy palców rąk i stóp z towarzyszącym zapaleniem palców, obraz ten jest zwany „palcami kielbaskowatymi” (*dactylitis*);
- postać symetryczną wielostawową (najczęstsza), podobną do reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS), w której procesem chorobowym objęte są stawy rąk, nadgarstków, skokowe i stawy stóp. W przeciwieństwie do RZS, w ŁZS często zajęte są także stawy międzypaliczkowe dalsze, a deformacje stawowe stwierdza się zwykle rzadziej niż w przebiegu RZS;
- postać z zajęciem jedynie stawów międzypaliczkowych dalszych – występuje u 5-10% chorych, częściej u mężczyzn;
- postać osiową z zajęciem stawów kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych – występuje u ok. 5% chorych, częściej u mężczyzn;
- postać okaleczająca – prowadząca do destrukcji stawów (*arthritis mutilans*) – z zajęciem stawów międzypaliczkowych bliższych i dalszych; w postaci tej dochodzi do destrukcji stawów i tworzenia się palców teleskopowych.

Dotychczas nie poznano dokładnej przyczyny choroby, pod uwagę bierze się wpływ czynników genetycznych w powiązaniu z czynnikami immunologicznymi i środowiskowymi. W rozwoju ŁZS istotną rolę odgrywa wpływ genów układu HLA. Ponadto, w rozwoju ŁZS istotną rolę odgrywa nieprawidłowa odpowiedź limfocytów T zapoczątkowana przez wpływ mikroorganizmów, procesów zapalnych oraz urazów. Wpływ na rozwój ŁZS mają niektóre cytokiny powodujące proliferację m.in. TNF- α , IL-1 β , IL-6 i IL-10 oraz te same mechanizmy, które odpowiadają za rozwój zmian skórnych w przebiegu łuszczycy.

Łuszczycowe zapalenie stawów charakteryzuje się zmiennym przebiegiem, z okresami zaostrzeń i remisji, prowadzi z czasem do inwalidztwa. W chorobie o ciężkim przebiegu, zwłaszcza gdy występuje równocześnie postać obwodowa i osiowa, po kilku latach dochodzi do zniekształcenia stawów i niesprawności. W łagodniejszym przebiegu występują okresy zaostrzeń i częściowej remisji oraz stopniowo narastające ograniczenie ruchomości stawów. Ze względu na współistnienie zmian skórnych i zmian stawowych w ŁZS dochodzi do znacznego upośledzenia jakości życia chorego.

Dane epidemiologiczne w dostępnym piśmiennictwie wskazują, że ŁZS występuje u około 5-30% chorych na łuszczycę, którzy stanowią około 2% populacji. Choroba występuje równie często u kobiet i u mężczyzn, jednak ma różny przebieg w zależności od płci - postać z zajęciem stawów kręgosłupa występuje 3 razy częściej u mężczyzn. ŁZS rozpoczyna się zazwyczaj między 20. a 50. r.ż., zdarza się również postać młodzieńcza, przeważnie pomiędzy 9. a 12. r.ż.

Alternatywna technologia medyczna

W leczeniu farmakologicznym ŁZS stosuje się przede wszystkim:

- niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) – podaje się je w celu opanowania objawów zapalenia stawów, ale nie wpływają one na zmiany skórne;
- glikokortykosteroidy (GKS) – podaje się je w celu zmniejszenia objawów zapalenia, głównie w postaci wstrzyknięć do wnętrza zajętego stawu;
- leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), a dokładnie działanie układu odpornościowego: sulfasalazyna, cyklosporyna, azatiopryna, leflunomid oraz metotreksat – ten ostatni jest jednym z najczęściej stosowanych leków w przypadku aktywnego zapalenia stawów, często zmniejsza również zmiany skórne;
- leki biologiczne (inhibitory TNF α): etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab oraz certolizumab – ich zastosowanie jest ograniczane do ciężkiej postaci choroby, odpornej na inne leki, ich działanie polega na zmniejszaniu objawów zapalenia stawów i w obrębie skóry oraz oczu, prawdopodobnie hamują też niszczenie stawów przez chorobę.

Dodatkowo wytyczne wskazują na możliwość zastosowania inhibitora fosfodiesterazy typu 4 (np. apremilastu) po stwierdzeniu nieskuteczności klasycznych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby lub ich nietolerancji.

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej i opinie ekspertów aktywnym komparatorem dla apremilastu w rozważanym wskazaniu jest terapia biologiczna TNF- α (infliksymab, adalimumab, etanercept, certolizumab oraz golimumab). Wszystkie ww. leki biologiczne są refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”. W kontekście pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do ww. programu (z łżejszą postacią ŁZS) nie jest dostępne żadne aktywne leczenie.

Opis wnioskowanego świadczenia

Substancją czynną leku Otezla jest apremilast - doustny małowcząsteczkowy inhibitor fosfodiesterazy 4 (PDE4), który działa wewnątrzkomórkowo modulując szlaki przekaźników prozapalnych i przeciwzapalnych. PDE4 jest fosfodiesterazą cyklicznego adenozyńomofosforanu (cAMP) i główną fosfodiesterazą w komórkach zapalnych. Obniżenie poziomu PDE4 prowadzi do wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowego cAMP, co wtórnie prowadzi do zmniejszenia odpowiedzi zapalnej poprzez modyfikację ekspresji TNF- α , IL-23, IL-17 i innych cytokin zapalnych. Cykliczny AMP moduluje również stężenie cytokin przeciwzapalnych, takich jak IL-10. Te przekaźniki pro- i przeciwzapalne pełnią również rolę w rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów oraz łuszczycy.

Produkt leczniczy Otezla jest zarejestrowany do stosowania w leczeniu:

- przewlekłej łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie, lub leczenie jest przeciwwskazane, lub u których występuje nietolerancja na inny rodzaj leczenia systemowego, włączając w to leczenie z wykorzystaniem cyklosporyny, metotreksatu, lub psoralenu i światła ultrafioletowego A (PUVA),
- aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie LMPCh, lub u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCh - w monoterapii lub łącznie z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zawężeniem wskazania rejestracyjnego dotyczącego ŁZS do pacjentów uprzednio nieleczonych lekami biologicznymi, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi LMPCh i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane.

Ocena skuteczności 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 oparto na 3 badaniach pierwotnych z randomizacją porównujących apremilast względem placebo (w obydwu grupach +/- LMPCh):

- PALACE 1 ($N_{APR}=168$, $N_{PLC}=168$, okres obserwacji do 24 tyg. - faza kontrolowana PLC, następnie dodatkowe 28 tygodni - faza leczenia aktywnego, 4/5 pkt w skali Jadada);
- PALACE 2 ($N_{APR}=162$, $N_{PLC}=159$, okres obserwacji do 24 tyg. - faza kontrolowana PLC, następnie dodatkowe 28 tygodni - faza leczenia aktywnego, 4/5 pkt w skali Jadada);
- PALACE 3 ($N_{APR}=167$, $N_{PLC}=168$, okres obserwacji do 24 tyg. - faza kontrolowana PLC, następnie dodatkowe 28 tygodni - faza leczenia aktywnego, 4/5 pkt w skali Jadada).

Ponadto w celu dokonania porównania apremilastu względem leczenia biologicznego w ramach metaanalizy sieciowej włączono:

- dla porównania ADA vs PLC:
 - badanie ADEPT ($N_{ADA}=153$, $N_{PLC}=162$, okres obserwacji: 144 tygodnie - faza zaślepienia 24 tyg., 4/5 pkt. w skali Jadada) oraz
 - badanie *Genovese 2007* ($N_{ADA}=51$, $N_{PLC}=51$, okres obserwacji: 24 tygodnie - faza zaślepienia 12 tyg. i faza *open-label* 12 tyg., 5/5 pkt. w skali Jadada);
- dla porównania ETA vs PLC:
 - badanie *Mease 2000* ($n_{ETA}=30$, $n_{PLC}=30$, okres obserwacji: 12 tygodni, 5/5 pkt. w skali Jadada), oraz
 - badanie *Mease 2004* ($n_{ETA}=101$, $n_{PLC}=104$), okres obserwacji: 24 tygodnie faza zaślepienia i 24 tyg. faza *open-label*; 4/5 pkt. w skali Jadada);
- dla porównania INF vs PLC:
 - badanie IMPACT ($n_{INF}=52$, $n_{PLC}=52$), okres obserwacji: 16 tygodnie faza zaślepienia i 34 tyg. faza *open-label*, 5/5 pkt. w skali Jadada) oraz
 - badanie IMPACT 2 ($n_{INF}=100$, $n_{PLC}=100$, okres obserwacji: 24 tygodnie faza zaślepienia i 30 tyg. faza *open-label*; 5/5 pkt. w skali Jadada);
- dla porównania GOL vs PLC:
 - badanie GO-REVEAL ($N_{GOL50mg}=146$, $n_{GOL100mg}=146$, $n_{PLC}=113$, okres obserwacji: 24 tygodnie faza zaślepienia, *open-label* – 5 lat; 4/5 pkt. w skali Jadada).

Skuteczność została oceniona według kryteriów odpowiedzi na leczenie w powszechnie stosowanych skalach dla RZS: kryteria *American College of Rheumatology* – ACR; skalach dedykowanych dla ŁZS: *Psoriatic Arthritis treatment Response Criteria* - PsARC, *Patient Specific Index* - PASI, lub ogólnie stosowanych skalach: zwalidowany *Health Assessment Questionnaire Disability Index* - HAQ-DI oraz kwestionariusz oceny stanu zdrowia SF-36.

Odpowiedź ARC20 (pierwszorzędowy punkt końcowy w większości badań) oznacza poprawę o przynajmniej 20% w kryteriach zdefiniowanych przez ARC związanych z bolesnością i obrzękiem stawów (kryterium 1 i 2) oraz w przynajmniej 3 kolejnych kryteriach, obejmujących całościową ocenę przez lekarza i chorego, ocenę dolegliwości bólowych przez chorego, ocenę upośledzenia fizycznego przez chorego, wartości wskaźników zapalenia w morfologii krwi, czy wyniki badań radiograficznych jeśli kontynuowano je powyżej 1 roku (analogicznie definiuje się poprawę ACR50 i ACR70). ACR20 uważa się za minimalną istotną klinicznie odpowiedź, ACR50 przyjęto jako wskaźnik odpowiedzi istotnej klinicznie, zaś ACR70 uważana jest za redukcję choroby zbliżoną do remisji.

W przypadku skali PsARC uznaje się, że pacjent wykazuje odpowiedź, gdy odnotuje się poprawę w dwóch z czterech kryteriów określonych dla tej skali obejmujących bolesność i obrzęk stawów oraz ogólną ocenę lekarza i pacjenta, w tym obowiązkowo w zakresie bólu/tkliwości lub obrzęku stawów oraz bez pogorszenia w żadnym z pomiarów.

Skala PASI służy do oceny nasilenia zmian łuszczykowych za pomocą wskaźnika uwzględniającego 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%.

Kwestionariusz HAQ-DI służy samoocenie sprawności chorego w czasie ostatniego tygodnia. Kwestionariusz bada 8 różnych sfer codziennej aktywności (ubieranie i mycie się, poranne wstawanie, jedzenie, chodzenie, higiena osobista, podnoszenie, chwytanie i czynności ruchowe), z których każda posiada wyszczególnione czynności, oceniane w skali od 0 (brak trudności w wykonywaniu czynności) do 3 (brak możliwości wykonywania czynności). Wynik końcowy będący średnią z wartości uzyskanych w każdej z sekcji wskazuje, że im mniejszy jest uzyskany wynik, tym większa jest sprawność chorego.

Skuteczność

Apremilast vs. inhibitory TNF- α

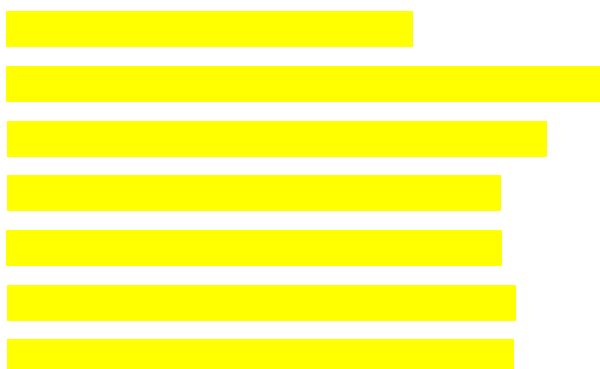
Wyniki metaanalizy sieciowej przedstawiono w postaci średniego prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi, oddzielnie dla każdego z inhibitorów TNF- α .

- prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC



Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC dla apremilastu jest niższe niż dla każdego z inhibitorów TNF- α .

- prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PASI-50



Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PASI-50 dla apremilastu jest niższe niż dla inhibitorów TNF- α , za wyjątkiem etanerceptu.

- prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PASI-75



[Redacted text block]

Podobnie jak dla PASI-50 prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PASI-75 dla apremilastu jest niższe niż dla inhibitorów TNF- α , za wyjątkiem etanerceptu.

- prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PASI-90

[Redacted text block]

Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi PASI-90 dla apremilastu jest zbliżone do etnarceptu i niższe niż dla inhibitorów TNF- α .

- prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi ACR20

[Redacted text block]

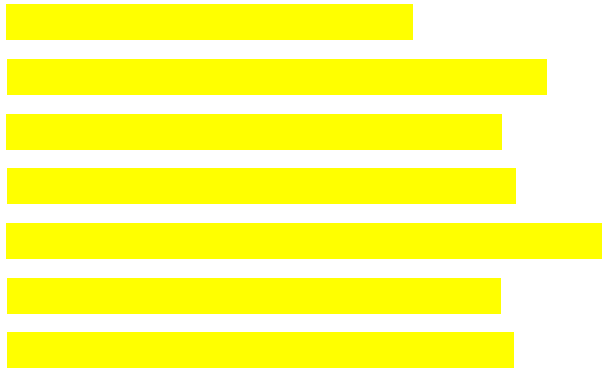
Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi ACR20 dla apremilastu jest niższe niż dla inhibitorów TNF- α .

- prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi ACR50

[Redacted text block]

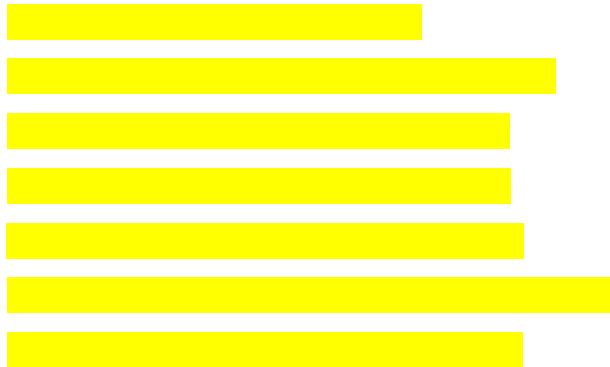
Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi ACR50 dla apremilastu jest niższe niż dla inhibitorów TNF- α .

- prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi ACR70



Podobnie jak dla odpowiedzi ACR20 i ACR50 prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi ACR50 dla apremilastu jest niższe niż dla inhibitorów TNF- α .

- Jakość życia mierzona w skali HAQ-DI



Dla apremilastu uzyskano mniejszą poprawę jakości życia niż dla inhibitorów TNF- α .

Apremilast vs placebo

Wyniki metaanalizy badań PALACE 1-3 (podgrupa pacjentów nieleczonych uprzednio lekami biologicznymi) wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść apremilastu w porównaniu z placebo w zakresie częstości występowania odpowiedzi ACR20, ACR50, odpowiedzi na leczenie ocenianej zgodnie z kryteriami PsARC, odpowiedzi PASI-50, PASI-75 i PASI-90 oraz poprawy jakości życia ocenianej w skali HAQ-DI. Szczegółowe wyniki w postaci ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) i różnicy ryzyk (ang. *risk difference*, RR), a w przypadku jakości życia - w postaci mediany (ang. *mean difference*, MD) zestawiono poniżej.

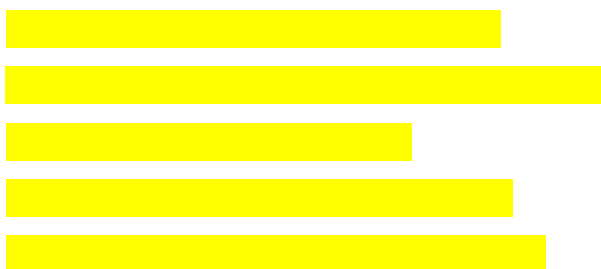
- ACR20:
 - OR (95%CI) = 2,34 (1,71; 3,21) – ponad 2-krotnie większe prawdopodobieństwo odpowiedzi;
 - RD (95%CI) = 0,18 (0,11; 0,24) – prawdopodobieństwo odpowiedzi wyższe o 18%;
- ACR50:
 - OR (95%CI) = 2,27 (1,41; 3,64) – ponad 2-krotnie większe prawdopodobieństwo odpowiedzi;
 - RD (95%CI) = 0,08 (0,03; 0,12) – prawdopodobieństwo odpowiedzi wyższe o 8%;
- PsARC:

- OR (95%CI) = 2,08 (1,55; 2,77) – ponad 2-krotnie większe prawdopodobieństwo odpowiedzi;
- RD (95%CI) = 0,18 (0,11; 0,25) – prawdopodobieństwo odpowiedzi wyższe o 18%;
- PASI-50:
 - OR (95%CI) = 3,80 (2,34; 6,16) – prawie 4-krotnie większe prawdopodobieństwo odpowiedzi;
 - RD (95%CI) = 0,28 (0,19; 0,37) – prawdopodobieństwo odpowiedzi wyższe o 28%;
- PASI-75:
 - OR (95%CI) = 7,24 (3,15; 16,62) – ponad 7-krotnie większe prawdopodobieństwo odpowiedzi;
 - RD (95%CI) = 0,20 (0,13; 0,26) – prawdopodobieństwo odpowiedzi wyższe o 20%;
- PASI-90:
 - OR (95%CI) = 6,51 (2,21; 19,18) – ok. 6,5-krotnie większe prawdopodobieństwo odpowiedzi;
 - RD (95%CI) = 0,11 (0,06; 0,17) – prawdopodobieństwo odpowiedzi wyższe o 11%;
- Jakość życia wg HAQ-DI:
 - MD (95%CI) = -0,13 (-0,13; -0,13) – średni spadek o 0,13 pkt (na korzyść apremilastu)

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w wynikach metaanalizy badań PALACE 1-3 dla ACR70.

Bezpieczeństwo

Odnosnie do bezpieczeństwa APR względem inhibitorów TNF- α , wyniki metaanalizy sieciowej wskazują na poniższe wartości prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem:



Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem dla apremilastu jest zbliżone do infliksymabu i znacznie wyższe niż dla adalimumabu i etanerceptu. Wnioskodawca nie przedstawił wyników dotyczących bezpieczeństwa golimumabu.

Metaanaliza badań PALACE 1 i PALACE 3 wskazuje na istotne statystycznie różnice pomiędzy APR (w dawce 30 mg +/- LMPCh) a placebo (+/- LMPCh) na niekorzyść apremilastu w okresie 24 tygodni, w zakresie:

- zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AE) ogółem:
 - OR (95%CI) = 1,70 (1,25; 2,31) – 1,7-krotnie większe ryzyko wystąpienia AE
 - RD (95%CI) = 0,13 (0,06; 0,20) – ryzyko większe o 13%
- zdarzeń niepożądanych ogółem (bez ciężkich)

- OR (95%CI) = 4,32 (2,41; 7,75) – 4,3-krotnie większe ryzyko wystąpienia AE
- RD (95%CI) = 0,23 (0,15; 0,32) - ryzyko większe o 23%

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) w III fazie badań klinicznych dla apremilastu najczęściej zgłaszano zaburzenia czynności układu pokarmowego, włączając w to biegunkę (15,7%) oraz nudności (13,9%). Objawy te miały w większości nasilenie łagodne do umiarkowanego. U 0,3% chorych biegunki oraz 0,3% nudności miały ciężki przebieg. Opisane objawy niepożądane występowały w czasie pierwszych 2 tygodni leczenia i zazwyczaj ustępowały w ciągu 4 tygodni. Do innych najczęściej występujących objawów niepożądanych można zaliczyć zakażenia górnych dróg oddechowych (8,4%), ból głowy (7,9%) oraz napięciowy ból głowy (7,2%). Ogólnie, większość objawów niepożądanych miało łagodne lub umiarkowany charakter. Objawy niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania leczenia podczas pierwszych 16 tygodni leczenia to biegunka (1,7%) oraz nudności (1,5%). Częstość występowania ciężkich objawów niepożądanych była niska i nie dotyczyła w szczególności sposobu żadnego konkretnego układu lub narządu.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, z których najważniejsze wymieniono poniżej:

- Populacja uwzględniona w badaniach włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy (PALACE 1-3) nie odpowiada populacji wnioskowanej. W badaniach włączonych do analizy uczestniczyli dorośli chorzy na aktywną postać ŁZS, u których zastosowano uprzednio standardową terapię LMPCh (pacjenci mogli być uprzednio leczeni ≥ 1 LMPCh) i/lub leczenie biologiczne (na przykład w badaniu PALACE1 24,4% pacjentów stosowało uprzednio leczenie biologiczne). Ponadto w badaniu uczestniczyli również pacjenci nieleczeni LMPCh oraz nieleczeni lekami biologicznymi. Tym samym brak dowodów naukowych, pozwalających na ocenę skuteczności apremilastu w populacji wnioskowanej, tj.: „Aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi.”
- Nie przedstawiono dowodów naukowych na skuteczność i bezpieczeństwo apremilastu dla porównania z:
 - leczeniem biologicznym TNF- α (w tym infliksymab, adalimumab, etanercept oraz golimumab) u chorych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma LMPCh, lub u których terapia LMPCh nie będzie tolerowana albo istnieją przeciwwskazania do jej zastosowania, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego leczenia ŁZS;
 - BSC u chorych, u których LMPCh i terapię biologiczną (infliksymab, adalimumab, etanercept, golimumab) nie mogą być zastosowane albo są przeciwwskazane.
- W badaniach PALACE 1-3 chorzy z grupy placebo, u których nie wykazano zmniejszenia liczby obrzękniętych lub tkliwych stawów o co najmniej 20% w 16. tygodniu trwania badania zostali zaklasyfikowani jako chorzy bez odpowiedzi na leczenie i zgodnie z protokołem poddano ich wcześniejszemu przeniesieniu (ang. *early escape*) do grupy pacjentów otrzymujących apremilast 20 mg lub 30 mg. Po 24 tyg. obserwacji pozostali pacjenci otrzymujący placebo byli randomizowani do grupy apremilast. W związku z powyższym po 24 tygodniach obserwacji analiza efektywności apremilastu miała ograniczoną wartość kliniczną m.in. ze względu na

braku grup kontrolnych, brak odpowiedniego zaślepienia oraz brak kryteriów zaprzestania leczenia.

- Badanie PALACE 2 nie zostało opublikowane, jest dostępne wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego. Wnioskodawca przeanalizował badanie korzystając z danych otrzymanych od zamawiającego. Ze względu na brak dostępu do wspomnianych danych, niemożliwa była ocena wiarygodności analizy w tym zakresie.
- Nie uwzględniono punktów oceniających kryteria dermatologiczne, takich jak np.: BSA (ang. *Body Surface Area*) – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą oraz DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych. Ponadto w terapii pacjentów z ŁZS, częstą praktyką jest stosowanie badań radiograficznych służących do oceny stopnia uszkodzenia stawów. W badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy brak ww. punktu końcowego. Jest to istotne biorąc pod uwagę fakt, że jedyną miarą postępu choroby we włączonych do analizy klinicznej badaniach jest kwestionariusz oceny stanu zdrowia HAQ-DI (ang. *Health Assessment Questionnaire–Disability Index*) – wskaźnik dotyczący niepełnosprawności. Jednocześnie należy zaznaczyć, że punkty końcowe takie jak PsARC, MCID i HAQ-DI nie są w pełni obiektywne, gdyż i są narażone na wysokie wskaźnik odpowiedzi w grupie przyjmującej placebo, dlatego wyniki te nie zapewniają najbardziej przejrzystych oszacowań względnej skuteczności.
- W badaniach nie oceniano zarówno remisji jak i niskiej aktywności choroby, chociaż wg wytycznych EULAR 2015 leczenie ŁZS powinno być nacelowane na osiągnięciu remisji lub niskiej aktywności choroby.
- Na podstawie charakterystyk poszczególnych produktów leczniczych wnioskodawca uznał, że apremilast ma korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż inhibitory TNF- α , ale nie odnaleziono żadnych istotnych dowodów wskazujących, że apremilast miałby korzystniejszy profil bezpieczeństwa. Ponadto proponuje się zastosowanie apremilastu poprzez dodanie go przed inhibitorami TNF- α , w ramach sekwencji terapii co oznacza, że działania niepożądane inhibitorów TNF- α nie zmniejszą się przez dodawanie do sekwencji leczenia kolejnego leku (apremilastu) – łączna liczba zdarzeń może być większa.
- Przyjęte w analizie kryteria odpowiedzi klinicznej na podstawie składowych wskaźnika PsARC są nie w pełni zgodne z oryginalnymi kryteriami dla tego wskaźnika.

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

- W badaniach włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy (PALACE 1-3) faza kontrolowana placebo wyniosła 24 tyg. Jednocześnie należy podkreślić, że część chorych z grupy placebo w 16. tygodniu trwania badania została przeniesiona do grupy pacjentów otrzymujących apremilast 20 mg lub 30 mg. Biorąc pod uwagę charakter tłuszczycowego zapalenia stawów, tj. choroba przewlekła czas trwania niniejszego horyzontu wydaje się zbyt krótki. Ponadto zgodnie z CHPL w pierwszych 24 tyg. obserwuje się największą skuteczność co oznacza, że wyniki dla dłuższego horyzontu mogłyby być gorsze.
- Brak badań bezpośrednio porównujących apremilast z aktywną terapią lekami biologicznymi lub LMPCh oraz z BSC, wpływa na obniżenie wnioskowania nt. skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej terapii.

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.

Aktualny 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.

W celu oceny opłacalności stosowania apremilastu w leczeniu aktywnego łuszczykowego zapalenia stawów wykonano analizę użyteczności kosztów, w której porównano ze sobą schematy: leki biologiczne (ADA→ETN) → BSC vs. apremilast → leki biologiczne (ADA→ETN) → BSC. Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ+pacjent) w 40-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty leków (APR, inhibitory TNF-α), ich podania, kwalifikacji do programu lekowego, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz leczenia objawowego (BSC) po zakończeniu aktywnego leczenia.

Wyniki

Wyniki analizy wnioskodawcy z perspektywy NFZ wskazują na ICUR w wysokości 133 254 zł/QALY, a przy uwzględnieniu RSS - [redacted]. Z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) oszacowano ICUR w wysokości 133 533 zł/QALY, a przy uwzględnieniu RSS – [redacted]

Dla powyższych wartości ICUR oszacowano wartości progowych cen zbytu leków, które z perspektywy wspólnej, bez uwzględnienia RSS wynoszą [redacted] za opakowanie zawierające 690 mg oraz [redacted] za opakowanie zawierające 1 680 mg. Oszacowane ceny są niższe od wnioskowanych.

Deterministyczna analiza wrażliwości wykazała, że dla trzech wariantów nastąpiła zmiana wnioskowania - z interwencji opłacalnej na nieopłacalną. Dotyczy to wariantów, w których testowano zmianę parametru HAQ z wartości 0,006 na cykl 0,001, alternatywną funkcję mapującą użyteczność oraz krótszy horyzont czasowy (10 lat). Dla powyższych zmian zaobserwowano wzrost ICUR odpowiednio o 145%, 132% oraz 106%.

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykazały, że stosowanie wnioskowanej technologii jest kosztowo-użyteczne z perspektywy NFZ z prawdopodobieństwem wynoszącym około 37% bez uwzględnienia RSS oraz [redacted] prawdopodobieństwem w przypadku jego uwzględnienia.

Ograniczenia analizy

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

- Skuteczność kliniczna apremilastu zaimplementowana do modelu ekonomicznego dotyczy populacji szerszej niż wnioskowana, tzn. osób z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów u dorosłych pacjentów leczonych uprzednio nieskutecznie jednym LMPCh i nieleczonych biologicznie, a nie osób z wnioskowanym wskazaniem „aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCh nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi.”
- Dane dla porównania apremilastu z lekami biologicznymi zaimplementowano z metaanalizy sieciowej, której wiarygodność jest ograniczona.
- W modelu nie zaimplementowano wartości prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na leczenie wywołanej stosowaniem BSC.
- Model nie odpowiada w pełni zapisom programu lekowego. W modelu długość terapii lekami biologicznymi (pierwsza linia - ADA, druga linia - ETN) i APR uzależniono od odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC, tzn. tak długo jak utrzymuje się odpowiedź na leczenie tak długo pacjent otrzymuje terapię lekami biologicznymi i APR, podczas gdy kryteria wykluczenia z programu lekowego zakładają zakończenie leczenia z chwilą: uzyskania przez chorego małej aktywności pacjenta, utrzymującej się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy, a w przypadku zastosowania drugiego leku TNF- α wykluczenie po 12 tygodniach terapii. Dodatkowo program lekowy w punkcie 4. dotyczącym „czasu leczenia w programie” określa, że leczenie inhibitorami TNF α należy odstawić po 9-12 miesiącach terapii i uzyskaniu przez pacjenta, utrzymującej się nieprzerwanie przez okres 6 miesięcy.
- Odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC nie w pełni odpowiada kryteriom odpowiedzi na leczenie w ramach programu lekowego ŁZS w przypadku zajęcia stawów obwodowych. Ponadto odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PsARC, nie obejmuje przypadku gdy w przebiegu ŁZS dominuje obraz zajęcia stawów osiowych (kręgosłupa). Wnioskodawca nie przedstawił argumentów za odstępniem od szacowania powyższego prawdopodobieństwa w oparciu o kryteria dla zajęcia stawów kręgosłupa (wartość BASDAI).
- W modelu nie uwzględniono możliwości ponownego włączenia do programu, podczas gdy zapisy programu lekowego ŁZS umożliwiają ponowną kwalifikację u pacjentów, których stwierdzono zaostrzenie choroby o 30% we wszystkich wymienionych kryteriach oraz spełnienia przez pacjenta nowojorskich kryteriów włączenia do programu.
- W analizie wykorzystano wyniki skuteczności dla krótkich początkowych okresów leczenia (do 16 tygodni), które ekstrapolowano na okres kontynuacji leczenia.
- Spośród leków biologicznych w modelu uwzględniono jedynie stosowanie adalimumabu (w I linii) i etanerceptu (w II linii), choć w rzeczywistości stosowane mogą być również inne inhibitory TNF- α , które mogłyby generować niższe koszty po stronie komparatora

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

- Nie zostało doprecyzowane czy pacjenci będą stosować produkt apremilast w monoterapii czy łącznie z lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh)

Obliczenia własne Agencji

W oparciu o model wnioskodawcy przeprowadzono obliczenia uwzględniające m.in.

- koszt leków biologicznych na podstawie komunikatów DGL (uwzględniające RSS jeśli taki funkcjonuje), a koszt apremilastu z RSS;
- koszt drugiego i kolejnego leku podawanego podskórnym na poziomie 0 zł,

- alternatywny sposób rozliczania infliksymabu,
- niższą masę pacjenta,
- sekwencję składającą się z infliksymabu i etanerceptu ,
- krótszy horyzont czasowy.

Wyniki dla 2-letniego oraz dla 5-letniego horyzontu czasowego wskazują, że schemat zawierający apremilast jest zdominowany (droższy i gorszy) przez schemat bez apremilastu. Wraz z wydłużeniem horyzontu czasowego oceniana interwencja przynosi większy względny efekt zdrowotny, ale obliczony ICUR znajduje się powyżej progu opłacalności: dla 10-letniego okresu wynosi [redacted], a dla 40-letniego horyzontu [redacted]. Wzrost efektu zdrowotnego (QALY) w ramieniu ocenianej interwencji z czasem wynika z faktu, że wraz z wydłużeniem horyzontu analizy w grupie pacjentów z sekwencją leczenia z APR rośnie odsetek pacjentów leczonych trzema aktywnymi cząsteczkami (APR + 2 inhibitory TNF- α) w porównaniu do grupy pacjentów z sekwencją leczenia bez APR, w której maksymalnie można otrzymać tylko dwie aktywne cząsteczki (2 inhibitory TNF- α).

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. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.)

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości apremilastu nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, tj. inhibitorami TNF- α . W związku z zachodzeniem okoliczności opisanych art. 13 ust 3 ustawy o refundacji, obliczono cenę zbytu netto dla leku Otezla, przy której koszt stosowania sekwencji bazującej na leku apremilastat (apremilast \rightarrow leki biologiczne \rightarrow BSC) nie jest wyższy niż koszt sekwencji bez apremilastu (leki biologiczne \rightarrow BSC). Dla 2-letniego horyzontu czasowego obliczona cena wynosi:

- [redacted] za opakowanie zawierające 690 mg oraz
- [redacted] za opakowanie zawierające 1680 mg.

Obie ceny są niższe od ceny wnioskowanej.

Warto zauważyć, że obliczona powyżej cena jest niższa dla dłuższego horyzontu czasowego: dla 40-letniego okresu jest [redacted] – rozpatrywane opakowania wynoszą odpowiednio [redacted].

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.

Analiza wpływu na budżet została wykonana z perspektywy NFZ oraz wspólnej płatnika i pacjenta; w dwuletnim horyzoncie czasowym. Porównano koszty scenariusza istniejącego, w którym stosowane są leki biologiczne (ADA, ETN), a po nich BSC z kosztami scenariusza nowego, w którym analogiczny schemat poprzedzony jest stosowaniem apremilastu: apremilast → leki biologiczne (ADA, ETN) → BSC. Uwzględniono koszty leków i ich podania, kwalifikacji do programu lekowego ŁZS, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz leczenia objawowego (BSC) po zakończeniu aktywnego leczenia. Oszacowano, że apremilast będzie stosowany przez 113 osób każdego roku, tj. u 50% populacji docelowej.

Przedstawione w analizie wyliczenia wskazują na oszczędności przy uwzględnieniu RSS, wynoszące z perspektywy NFZ [redacted] w kolejnych latach, a z perspektywy wspólnej [redacted]. Przy braku uwzględnienia RSS oszacowano oszczędności w pierwszym roku (136 261 zł z perspektywy NFZ i 133 795 zł w perspektywie wspólnej) oraz wydatki w kolejnym (NFZ: 117 519 zł; wspólna: 122 932 zł).

Analiza scenariuszy skrajnych, w której testowano alternatywne oszacowania populacji (min. 110, max. 116 pacjentów) wykazała nieznaczny, kilkuprocentowy wzrost/spadek wyników.

Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili własne obliczenia, uwzględniające założenia przedstawione w analizie ekonomicznej. Ponadto przyjęto założenie o stosowaniu apremilastu u 100% pacjentów populacji docelowej. Wyniki wskazują na wzrost wydatków NFZ o 1 125 972 zł w I roku i 3 211 488 zł w II roku. Oszacowano wzrost również przy uwzględnieniu RSS: o [redacted] w I roku [redacted] w II roku.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników mają wpływ poniższe aspekty.

- Założenie wnioskodawcy o oszacowaniu populacji docelowej na podstawie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego powoduje zaniżenie liczby pacjentów populacji docelowej, gdyż dostępność leczenia w ramach programu lekowego jest ograniczona do pacjentów spełniających precyzyjnie określone kryteria włączenia i jest zarezerwowana dla ciężkiej postaci ŁZS a lek Otezla ma być dostępny dla pacjentów w aptece na receptę, co umożliwi jego stosowanie w znacznie szerszej grupie osób. Przyjęcie powyższego założenia spowodowało wykluczenie z oszacowań części pacjentów, którzy w rzeczywistej praktyce klinicznej mogliby stosować apremilast: po niepowodzeniu co najmniej 2 LMPCh z przeciwwskazaniami do leczenia biologicznego oraz po niepowodzeniu co najmniej 2 LMPCh, jednak niespełniających kryteriów kwalifikacji do programu lekowego „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M07.1, M 07.2, M 07.3). Niedoszacowanie przez wnioskodawcę populacji docelowej potwierdziło również większość ekspertów klinicznych, którzy populację pacjentów z ŁZS, u których mógłby być zastosowany apremilast, szacowali na 400 -2000 pacjentów rocznie.
- W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości stosowania apremilastu w skojarzeniu z lekami LMPCh, co wpłynęłoby na zwiększenie prognozowanych kosztów płatnika publicznego w scenariuszu nowym. Warto zwrócić uwagę, że stosowanie apremilastu w monoterapii otrzymało negatywną rekomendację organizacji HAS w 2015 r.
- Przyjęto niepewne założenie że 50% chorych z populacji docelowej rozpocznie przed leczeniem biologicznym terapię z wykorzystaniem apremilastu, a pozostałe 50% wejdzie od razu na ścieżkę leczenia biologicznego.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zaproponowany RSS nie odnosi się do ryzyka związanego z brakiem wiarygodnych dowodów na skuteczność leku we wnioskowanej populacji ani do ryzyka stosowania go przez większą niż zamierzona liczba pacjentów, co jest możliwe przy refundacji aptecznej. W przypadku objęcia leku Otezla refundacją warto wprowadzić instrument dzielenia ryzyka uwzględniający powyższe zagrożenia.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej, ponieważ zgodnie z wyliczeniami BIA wnioskodawcy, w wariantcie z RSS, wprowadzenie do refundacji apremilastu nie wiąże się ze wzrostem kosztów refundacji NFZ.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Wyszukując polskie, europejskie i międzynarodowe wytyczne kliniczne z ostatnich lat odnaleziono trzy dokumenty wyznaczające aktualne standardy postępowania w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów:

- *Polskie Towarzystwo Reumatologiczne i Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTR/PTD 2010, Polska),*
- *European League Against Rheumatism (EULAR 2015, Europa),*
- *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (Grappa 2015, międzynarodowe).*

Wszystkie powyższe wytyczne wskazują na możliwość zastosowania apremilastu u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie LMPCh.

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dla leku Otezla w ocenianym wskazaniu:

- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2016, Irlandia),*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2015, Wielka Brytania),*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2015, Kanada),*
- *Haute Autorité de Santé (HAS 2015, Francja),*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC 2015, Szkocja).*

Spośród powyższych dwie rekomendacje (NICE 2015, NCPE 2016) odnoszą się negatywnie do finansowania ze środków publicznych leku Otezla z powodu braku dowodów naukowych

potwierdzających korzyści ze stosowania apremilastu w populacji docelowej oraz braku efektywności kosztowej. Pozytywna (SMC 2015) i pozytywna warunkowo (CADTH 2015) rekomendacja argumentowana jest wynikami badania wskazującymi wyższość nad placebo, ale w kanadyjskiej rekomendacji warunkiem jest m.in. obniżenie ceny leku. Francuska rekomendacja (HAS 2015) w swojej treści pozytywnie odnosiła się do stosowania leku Otezla w skojarzeniu z przeciwreumatycznymi LMPCh w leczeniu dorosłych chorych na ŁZS, a negatywnie do monoterapii tym lekiem.

Z danych refundacyjnych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że lek Cimzia jest finansowany ze środków publicznych w 10 na 30 krajów UE i EFTA (brak danych dla Estonii), z czego w jednym o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita* (w Grecji). Jedynie w Hiszpanii zastosowano instrument dzielenia ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zleceń z 14 lipca 2016 r. Ministra Zdrowia (znaki pism: PLR.4600.1293.2016.1.MKR oraz PLR.4600.1293.2016.2.MKR, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktów leczniczych Otezla (apremilast), tabl. powł. 30 mg, 56 szt., kod EAN 5909991202200 oraz Otezla (apremilast), tabl. powł. 10, 20, 30 mg, 27 szt. (4 szt. po 10 mg; 4 szt. po 20 mg; 19 szt. po 30 mg), kod EAN 5909991202194, we wskazaniu aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCH) lub u których wystąpiła nietolerancja przy wcześniejszym leczeniu LMPCH, uprzednio nie leczonych lekami biologicznymi, 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. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm.). Dnia 29.09.2016 r. Ministerstwo Zdrowia pismem znak PLR.4600.1293.2016.9.MKR przekazało pismo wnioskodawcy dotyczące modyfikacji brzmienia wskazania refundacyjnego na: „Aktywne łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej dwoma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (LMPCH) i u których dalsze leczenie wyłącznie LMPCH nie jest rozważane, uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi”. Rekomendację została przygotowana po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 112/2016 z dnia 24 października 2016 r. w sprawie oceny leku Otezla (apremilast) kod EAN 5909991202200, we wskazaniu: w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 113/2016 z dnia 24 października 2016 r. w sprawie oceny leku Otezla (apremilast) kod EAN 5909991202194, we wskazaniu: w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS).

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2016 z dnia 24 października 2016 r. w sprawie oceny leku Otezla (apremilast) kod EAN 5909991202200, we wskazaniu: w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS).
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 113/2016 z dnia 24 października 2016 r. w sprawie oceny leku Otezla (apremilast) kod EAN 5909991202194, we wskazaniu: w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS).
3. Raport nr OT.4350.15.2016. „Wniosek o objęcie refundacją leku Otezla (apremilast) we wskazaniu: w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), Analiza weryfikacyjna, 14 października 2016 r.
4. MAHTA, Otezla® (apremilast) w leczeniu dorosłych chorych na aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, Wersja 1.2, Warszawa, 23 września 2016 r.