



Rekomendacja nr 26/2017

z dnia 24 kwietnia 2017r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Enstilar, calcipotriolum + betamethasonum, 50µg +0,5mg/g, piana na skórę 60 g we wskazaniu leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Enstilar, calcipotriolum + betamethasonum, 50µg +0,5mg/g, piana na skórę 60 g we wskazaniu leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych, pod warunkiem ustalenia instrumentu dzielenia ryzyka pozwalającego zabezpieczyć wydatki płatnika publicznego na obecnym poziomie.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Enstilar.

Analiza kliniczna wykazała wyższość wnioskowanej technologii nad obecnie refundowanym komparatorem w postaci żelu w zakresie m.in. redukcji wskaźników mPASI o 50% i 70% oraz poprawy jakości życia (dla szansy uzyskania wyniku DLQI od 0 do 1 i w domenach podrażnienie skóry i pewność siebie w kwestionariuszu oceny jakości życia), co uzasadnia jej refundację w ramach nowej grupy limitowej. Należy przy tym mieć na uwadze, że istotnym ograniczeniem analizy jest fakt, że badania włączone do przeglądu przedstawiają wyniki dla pacjentów, którzy stosowali wnioskowaną technologię na gładkiej skórze tułowia i kończyn. Natomiast zarejestrowane i wnioskowane wskazanie leku Enstilar nie precyzuje, na których obszarach ciała możliwe jest stosowanie preparatu. Istnieje zatem obszar niepewności co do skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii m.in. na owłosionej skórze głowy, dłoniach i stopach oraz paznokciach.

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej jest droższe i skuteczniejsze w obu perspektywach. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności znajduje się poniżej progu opłacalności, co świadczy o efektywności kosztowej technologii. Należy przy tym mieć na uwadze ograniczenia analizy ekonomicznej,



takie jak: brak spójności z analiza kliniczną pod względem komparatorów oraz nie uwzględnienie rzeczywistych kosztów terapii preparatem Daivobet

Zgodnie z analizą wpływu na budżet (w 2 letnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ), objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej wiązać się będzie z dodatkowym obciążeniem budżetu płatnika publicznego w wysokości 8 mln zł i 9,9 mln zł w kolejnych latach refundacji. Natomiast z perspektywy wspólnej wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej spowoduje wzrost wydatków w wysokości 10,8 mln zł i 13,3 mln zł w kolejnych latach.

Obliczenia własne Agencji wskazują, że ponoszony przez pacjenta koszt terapii lekiem Enstilar jest niższy niż w przypadku leczenia żelem Daivobet. Jednakże różnica w kosztach omawianych terapii pokrywana jest z budżetu płatnika publicznego. Biorąc powyższe na uwadze, zasadnym wydaje się aby wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka, który sprawi, że terapia omawianą technologią będzie wiązała się z podobnym kosztem ze strony płatnika publicznego co leczenie produktem Diovobet żel (np. poprzez payback).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Enstilar, calcipotriolum + betamethasonum, 50µg +0,5mg/g, piana na skórę 60 g, EAN: 5909991283599; cena zbytu netto:

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w aptece na receptę, z odpłatnością 30% w ramach nowej grupy limitowej. Wniosek nie zawiera propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS).

Problem zdrowotny

Łuszczyca (ang. psoriasis) (ICD-10 L40) 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.

Klinicznie wyróżnia się 4 podstawowe typy łuszczycy:

- łuszczycę zwyczajną (łac. psoriasis vulgaris),
- łuszczycę krostkową (łac. psoriasis pustulosa),
- łuszczycę stawową (łac. psoriasis arthropatica),
- erythrodermię łuszczycową (łac. erythrodermia psoriatica).

Najczęściej występującą postacią łuszczycy jest łuszczyca zwykła (plackowata), występująca w ok. 80% przypadków.

W Wielkiej Brytanii, Skandynawii i Europie Zachodniej częstość występowania łuszczycy ocenia się na ok. 1-2 %. Łuszczyca jest rzadko spotykana u dzieci poniżej 5 roku życia. Wyróżnia się dwa szczyty zachorowań: między 16 a 22 oraz między 57 a 60 rokiem życia.

Łuszczyca ma przewlekły i nawrotowy przebieg z okresami remisji i zaostrzenia się zmian. Nawroty choroby często występują jesienią i wiosną, co można wyjaśnić prowokującym działaniem infekcji dróg oddechowych i zmniejszeniem nasłonecznienia w tym okresie. Nasilenie nawrotów, lokalizacja wykwitów jak i czas remisji łuszczycy są nieprzewidywalne. Choroba nie ma wpływu na przeżycie a na jakość życia.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami do leków stosowanych w leczeniu miejscowym zalicza się:

- pochodne witaminy D3 (kalcypotriol) w połączeniu z glikokortykosteroidem (dipropionianem betametazonu),
- cygnolinę,
- monoterapię pochodnymi witaminy D3,
- leki keratolityczne (wskazane są jedynie na początku terapii w celu usunięcia łusek)
- glikokortykosteroidy (GKS) miejscowe
- pochodne wit. A (0,1% tazaroten),
- dziegcie.

W przypadku nieskuteczności leczenia miejscowego łuszczycy łagodnej oraz przy dużym nasileniu zmian łuszczycowych oprócz leczenia miejscowego zaleca się zastosowanie fototerapii lub leczenia ogólnoustrojowego (cyklosporynę A, metotreksat, acytretynę lub leczenie biologiczne, tj. infliksymab, etenercept, adalimumab lub ustekinumab).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23.02.2017 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2017 r., poz. 17), obecnie w miejscowym leczeniu łuszczycy zwyczajnej finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- kalcypotriol w połączeniach z kortykosteroidami do stosowania na skórę:
 - kalcypotriol + betametazon (CAL/BDM),
- kortykosteroidy do stosowania na skórę – o słabej i średniej sile działania:
 - hydrokortyzon,
- kortykosteroidy do stosowania na skórę – o dużej sile działania:
 - klobetazol,
 - mometazon,
 - flutykazon.

Wszystkie spośród refundowanych preparatów zawierających GKS są wskazane do stosowania w łuszczycy zwyczajnej skóry gładkiej. Z kolei do stosowania na zmiany łuszczycowe zlokalizowane na skórze głowy wskazany jest wyłącznie preparat Laticort w postaci płynu (hydrokortyzon) i Dermovate w postaci płynu (klobetazol).

Natomiast preparat Daivobet żel zawierający w swoim składzie kalcypotriol + betametazon wskazany jest w leczeniu miejscowym łuszczycy owłosionej skóry głowy u dorosłych oraz miejscowym leczeniu łuszczycy plackowatej o przebiegu łagodnym do umiarkowanego u dorosłych, umiejscowionej na skórze ciała, innej niż owłosiona skóra głowy.

Wnioskodawca jako komparatory przyjął:

- kalcypotriol w połączeniu z betametazonem w postaci żelu i maści,
- monoterapię kalcypotriolem w postaci piany,

- monoterapię betametazonem w postaci piany,
- placebo.

Wybór kalcypotriolu w połączeniu z betametazonem w postaci żelu jako terapii alternatywnej do wnioskowanej nie budzi zastrzeżeń. Natomiast terapia z zastosowaniem tych substancji w postaci maści nie jest obecnie refundowana w Polsce.

Brak jest także uzasadnienia dla przyjęcia jako komparatorów monoterapii kalcypotriolem, betametazonem oraz placebo. Monopreparaty kalcypotriolu i monopreparaty betametazonu nie są objęte w Polsce refundacją. Ponadto w Polsce nie jest zarejestrowany żaden produkt leczniczy zawierający kalcypotriol lub betametazon w postaci piany.

Placebo nie stanowi komparatora dla wnioskowanej technologii, ponieważ na terytorium Polski dostępne są rekomendowane i refundowane produkty lecznicze możliwe do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu.

Zastrzeżenie budzi także fakt, że w ramach analiz jako terapii alternatywnej nie uwzględniono innych niż betametazon kortykosteroidów, które są objęte refundacją ze środków publicznych w Polsce, tj. hydrokortyzon, klobetazol mometazon i flutykazon, które dostępne są w ramach listy leków refundowanych w leczeniu łuszczycy i stanowią rekomendowane leczenie.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt Enstilar w postaci piany łączy działania farmakologiczne dwóch substancji:

- kalcypotriol – jednowodnego – syntetyczny analog witaminy D3;
- betametazon dipropionianu – syntetyczny kortykosteroid.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Enstilar wnioskowany lek jest zarejestrowany w leczeniu miejscowym łuszczycy zwyczajnej u dorosłych. Wskazanie wnioskowane jest tożsame z rejestracyjnym.

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 kalcypotriol + betametazon w postaci piany (CAL/BDM piana) przeprowadzono w porównaniu z kalcypotriol + betametazon w innej postaci. Do analizy włączono 4 randomizowane badania kliniczne (ang. randomized controlled trial, RCT) z czego tylko 2 zawierały porównanie piany z inną postacią preparatu:

- kalcypotriol + betametazon w postaci żelu (CAL/BDM żel) - badanie PSO-ABLE. Liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 463 osoby, zaś okres obserwacji 12 tygodni. Zgodnie z oceną wiarygodności badań wg Cochrane badanie charakteryzuje się niskim

ryzykiem wystąpienia błędów w zakresie wszystkich ocenianych parametrów. W skali Jadad badanie oceniono na 5/5 punktów;

- kalcypotriol + betametazon w postaci maści (CAL/BDM maść) - badanie Koo 2016: Liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 376 osoby, zaś okres obserwacji 4 tygodni. Zgodnie z oceną wiarygodności badań wg Cochrane badanie charakteryzuje się nieznanym ryzykiem wystąpienia błędów w zakresie parametrów: zaślepienie badaczy i pacjentów, selektywne raportowanie. Dla pozostałych parametrów ryzyko wystąpienia błędu oceniono jako niskie. W skali Jadad badanie oceniono na 4/5 punktów (utrata punktu ponieważ pacjenci znali postać leku , ale nie wiedzieli czy otrzymują aktywną substancję czy nośnik).

Skuteczność kliniczna

Porównanie CAL/BDM piany vs. CAL/BDM żel

W badaniu PSO-ABLE raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- ponad dwukrotnie wyższą szansę redukcji wskaźnika mPASI o 50% (zmodyfikowany wskaźnik nasilenia łuszczycy i pola zmian, ang. modified Psoriasis Area and Severity Index, zmniejszenie wskaźnika wskazuje zmniejszenie nasilenia łuszczycy) OR (iloraz szans, ang. odds ratio) (95% CI) = 2,30(1,37; 3,86), NNT(liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego *ang. number needed to treat*) (95% CI)= 7(5; 18)
- wyższą o 81% szansę redukcji wskaźnika mPASI o 70% OR(95% CI) = 1,81(1,18; 2,77), NNT(95% CI)= 7(5; 24)
- wyższą o 68% szansę uzyskania 70% redukcji nasilenia świądu w skali VAS (wizualna skalą analogowa, której końce odpowiadają 0 – najgorszemu i 100 – najlepszemu wyobrażalnemu stanowi zdrowia)OR(95% CI) = 1,68 (1,05; 2,69), NNT(95% CI) = 10(5; 92);
- ponad dwukrotnie wyższą szansę powodzenia leczenia w ocenie pacjenta (skóra gładka tułowia i kończyn) OR(95% CI)= 2,09(1,36; 3,22), NNT(95% CI) =6(4; 13)
- wyższą o 94% szansę uzyskania wyniku w zakresie 0-1 punktu w skali DLQI (Dermatology Life Quality Index, skala obejmuje łącznie 30 punktów im wyższy wynik, tym niższa jakość życia pacjenta); OR(95% CI) =1,94(1,26; 2,99); NNT((95% CI) = 7 (4; 17)
- wyższą o 63% szansę braku występowania podrażnień skóry (parametr badany kwestionariuszem do oceny jakości życia zawierającym dodatkowo dwie domeny charakterystyczne dla łuszczycy: podrażnienie skóry i pewność siebie EQ-5D-5L-PSO), OR(95% CI)= 1,63(1,06; 2,49), NNT(95% CI)= 9(5; 61)
- ponad dwukrotnie wyższą szansę poczucia pewności siebie (parametr badany kwestionariuszem EQ-5D-5L-PSO), OR(95% CI)= 2,05(1,28; 3,27), NNT(95% CI)= 7(5; 19)

Brak istotnie statystycznych dla omawianego porównania odnotowano w zakresie:

- Powodzenia leczenia w ocenie badacza (przy uwzględnieniu danych bezpośrednio z raportu badania),
- Zmiany wyniku wskaźnika mPASI ogółem,
- Nasilenia świądu w skali VAS,
- Oceny bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS,
- 70% redukcji bezsenności spowodowanej świądem w skali VAS,

- Zmiana wyniku w kwestionariuszach DLQI, EQ-5D-5L Index (kwestionariusz oceny jakości życia o zakresie 0-1, im wyższa wartość tym lepsza jakość życia), EQ-VAS (wizualna skala analogowa, której końce odpowiadają 0 – najgorszemu i 100 – najlepszemu wyobraźalnemu stanowi zdrowia w zakresie jakości życia), PQoL-12 (ang. *Psoriasis Quality of Life Questionnaire*, kwestionariusz służący do oceny jakości życia pacjentów w ciągu ostatniego miesiąca) dla zmiennych ciągłych,
- Poprawa wyniku w skali DLQI ≥ 5 pkt
- Braku problemów w poszczególnych domenach (poruszanie się, samoobsługa, zwykłe czynności, ból/dyskomfort (po 12 tyg) niepokój/ przygnębienie) kwestionariusza EQ-5D-5L-PSO.

Porównanie CAL/BDM piana vs. CAL/BDM maść

W badaniu Koo 2016 dla porównania kalcyptriol + betametazon stosowanego w pianie do kalcyptriol + betametazon w postaci maści nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie ocenianych punktów końcowych obejmujących:

- Powodzenie leczenia w ocenie badacza/ pacjenta
- Wynik wskaźnika mPASI/mPASI 50/ mPASI 75
- Nasilenie świądu w skali VAS

W badaniu tym nie badano jakości życia.

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca nie przedstawił badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

Bezpieczeństwo

W badaniu PSO-ABLE po zastosowaniu CAL/BMD w postaci piany stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych leku u prawie dwukrotnie większej liczby pacjentów w stosunku do wyników uzyskanych po zastosowaniu CAL/BMD w postaci żelu, jednakże wyniki nie były istotne statystycznie. Do zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły częściej (wyniki nie były istotne statystycznie) w grupie stosującej kalcyptriol + betametazon w pianie niż w grupie żelu należały: zapalenie jamy nosowogardłowej (u 7 pacjentów vs 4 w grupie żelu), niedobór wit. D (6 vs 5), ból pleców (5 vs 3), infekcje górnych dróg oddechowych (5 vs 9), świąd (5 vs 2), a także inne zdarzenia dotyczące układu pokarmowego, oddechowego, skóry oraz objawów grypopodobnych.

W badaniu Koo 2016w grupie stosującej kalcyptriol + betametazon w pianie stwierdzono jedno działanie niepożądane leku dotyczące świądu w miejscu aplikacji. Stwierdzono także zdarzenia niepożądane, wśród których najliczniej występował wzrost wartości wskaźnika wapń/kreatynina w moczu powyżej normalnego zakresu (4 pacjentów).

W ChPL nie przedstawiono informacji o działaniach niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) oraz często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Do działań niepożądanych występujących niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) należą: zapalenie grudek chłonnych mieszków włosowych, nadwrażliwość, hiperkalcemia, hipopigmentacja skóry, zmiana koloru włosów, efekt „z odbicia”, świąd w miejscu aplikacji oraz podrażnienie w miejscu aplikacji.

Przy pomocy wyszukiwarki VigAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych występujących po zastosowaniu produktu leczniczego Enstilar z podziałem na typy. Najczęściej zdarzenia te dotyczyły zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, zaburzeń ogólnych i stany zapalne w miejscu podania, zranień, zatruc i komplikacji proceduralnych.

Ograniczenia analizy

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

- W żadnym z wymienionych badań nie badano skuteczności CAL/BMD w postaci piany stosowanej na owłosionej skórze głowy, jak również na innych częściach ciała takich jak: fałdy skórne, dłonie, stopy, paznokcie oraz twarz. Zarejestrowane wskazanie preparatu obejmuje ogólnie leczenie łuszczycy i nie zawęża stosowania leku do określonych partii ciała. Prawdopodobne jest zatem, że lek stosowany będzie także w miejscach innych niż gładka skóra tułowia i kończyn. Jednocześnie zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego 2012 nie zaleca się stosowania CAL/BDM w fałdach skórnych i na twarzy, a zgodnie z ChPL należy unikać stosowania CAL/BDM w postaci opatrunków okluzyjnych (w łuszczycy dłoni i stóp);
- Dla części punktów końcowych w analizie klinicznej wnioskodawcy podano wartości surowe (obserwowane przypadki), natomiast dla pozostałych (takich jak powodzenie leczenia w ocenie badacza czy mPASI-75 w badaniu PSO-ABLE) podano wartości analizowane techniką multiple imputation przez autorów badania. Danych tych nie odnaleziono w materiałach wnioskodawcy. O ile w przypadku szansy uzyskania mPASI-75 u pacjentów w badaniu PSO-ABLE uwzględnienie wartości z raportu badania nie zmienia wnioskowania, o tyle w przypadku odpowiedzi na leczenie w ocenie badacza po 12 tygodniach wnioskowanie uległo zmianie, tj. w przypadku uwzględnienia wartości na podstawie raportu z badania PSO-ABLE nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami dla tego punktu końcowego (wyniki przedstawione w analizach wnioskodawcy dla punktu końcowego powodzenie leczenia w ocenie badacza analizowanego techniką multiple imputation wskazywały istotnie statystyczną wyższość wnioskowanej technologii medycznej) .

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

- Badanie Koo 2016 było badaniem bez zaślepienia, w którym pacjenci znali postać stosowanego leku, jednak nie wiedzieli czy otrzymują aktywną postać czy nośnik. Ponadto w badaniu nie podano informacji na temat wielkości odchylenia standardowego, przez co nie jest możliwe określenie czy różnica średnich wyniku mPASI oraz zmiany nasilenia świądu jest istotna statystycznie.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie przedstawił propozycji 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 próg opłacalności wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 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 użyteczności kosztowej CAL/BMD w postaci (Enstilar) piany przeprowadzono względem CAL/BMD w postaci żelu (Daivobet żel), przy użyciu analizy kosztów-użyteczności w 24 tygodniowym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i wspólnej (pacjent+NFZ). W analizie uwzględniono koszty: nabycia leku, monitorowania, fototerapii, leczenia systemowego.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie CAL/BMD w postaci piany w miejsce żelu jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) porównania Enstilar vs Daivobet żel wyniósł 41 911 zł/QALY z perspektywy NFZ i 73 379 zł/QALY z perspektywy wspólnej. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji

Przy wartości ICUR obliczonej w analizie podstawowej, oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku wynosi 226,12 zł z perspektywy NFZ i 192,50 zł z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartość progowa jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości dla omawianego porównania wskazała, że największe zmiany wartości ICUR dla obydwu perspektyw występowały przy założeniach:

- Maksymalnych kosztów fototerapii – obniżenie ICUR o 62% z perspektywy NFZ i 36% z perspektywy wspólnej;
- Minimalnych kosztów fototerapii – ICUR wzrósł o 31% z perspektywy NFZ i o 18% z perspektywy wspólnej;
- Przyjęcia alternatywnego zestawu użyteczności – obniżeniem ICUR o 33% zarówno z perspektywy NFZ, jak i z perspektywy wspólnej.

Wnioskodawca nie przeprowadził probabilistycznej analizy wrażliwości.

Ograniczenia analizy

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

- Komparatory wskazane w analizie ekonomicznej (AE) są niespójne z przedstawionymi w analizie klinicznej (AKL). W analizie ekonomicznej jako komparator przyjęto wyłącznie preparat skojarzony kalcypotriolu i betametazonu w postaci żelu (Daivobet żel), a pominięto pozostałe komparatory przyjęte w AKL, tj. formę skojarzoną w postaci maści, a także betametazon w postaci piany, kalcypotriol w pianie i placebo. Jednocześnie w opinii Agencji właściwym komparatorem dla wnioskowanej technologii jest wyłącznie CAL/BDM w postaci żelu i maści, a także glikokortykosteroidy do stosowania miejscowego, przede wszystkim o średniej, dużej i bardzo dużej sile działania.
- Przedstawiony przez wnioskodawcę model jest nieprzejrysty w zakresie obliczeń wykonanych w ramach analizy wrażliwości. Model nie umożliwia również weryfikacji obliczeń ceny progowej w analizie podstawowej i analizie wrażliwości. Przedstawiono wyłącznie wynik obliczeń ceny progowej, natomiast nie przedstawiono obliczeń. W szczególności cena progowa nie została wyznaczona w oparciu o zależność liniową między ceną, a wynikiem ICUR, jak wyjaśniono w uzupełnieniu wymagań minimalnych. Mimo tego wyniki obliczeń na podstawie

zależności liniowej znajdują się w dostarczonym modelu, co zaburza jego przejrzystość i utrudnia weryfikację.

- Dane wejściowe w zakresie skuteczności terapii i średniego zużycia leków pozyskano z badania PSO-ABLE bezpośrednio porównującego preparat Enstilar z żelem Daivobet. Warto zwrócić uwagę na fakt, że średnie maksymalne tygodniowe zużycie preparatu Enstilar obliczone na podstawie ChPL znacznie odbiega od średniego tygodniowego zużycia w badaniu PSO-ABLE. Zgodnie z ChPL maksymalne tygodniowe zużycie może wynieść 105 g, podczas gdy w badaniu PSO-ABLE wyniosło ono 23,6 g (SD=19,1). W ramach analizy wrażliwości nie testowano wpływu wielkości tygodniowego zużycia preparatu na wynik analizy ekonomicznej.
- W analizie nie uwzględniono rzeczywistych kosztów terapii preparatem Daivobet, tj. nie uwzględniono obowiązującego RSS.
- W analizie wrażliwości nie testowano również wpływu na wynik AE górnej i dolnej wartości przedziału ufności dla skuteczności leczenia w ocenie badacza z badania PSO-ABLE, a jedynie wariant, w którym przyjęto skuteczność wnioskowanego leku na podstawie punktu końcowego powodzenie leczenia w ocenie pacjenta.
- Ze względu na fakt, że założenia wejściowe do modelu bazują na wynikach badań włączonych do analizy klinicznej, ograniczenia te same analizy mają również przełożenie na analizę ekonomiczną.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych przeprowadzono oszacowania wartości ICUR dla scenariusza, w którym preparat Enstilar znalazłby się w tej samej grupie limitowej co preparat Daivobet żel.

Oszacowany ICUR dla porównania Enstilar vs Daivobet żel wyniósł -3 125 zł/QALY z perspektywy NFZ, co oznacza, że terapia jest terapią dominującą względem komparatora, co wynika z faktu przeniesienia kosztów terapii na świadczeniobiorcę z kolei z perspektywy wspólnej ICUR wyniósł 72 528 zł/QALY. Wartość ta znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (aktualnie 130 002 zł).

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)

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 przedstawieniem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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 uwzględniając horyzont czasowy wynoszący 2 lata, z perspektywy NFZ oraz wspólnej (pacjent + NFZ). Oszacowana liczebność populacji, która stosować będzie Enstilar po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej wynosi 24 133 i 31 576 pacjentów w kolejnych latach finansowania. W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne w postaci kosztów leków (w tym koszty glikokortykosteroidów).

Z perspektywy NFZ oszacowane wyniki inkrementalne w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej wyniosą 8 mln zł w I roku 9,9 mln zł w II roku refundacji. Z perspektywy wspólnej koszty inkrementalne wynoszą 10, 8 mln zł w I roku i 13, 3 mln zł w II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości wskazały dla poszczególnych wariantów :

- wspólna grupy limitowej z lekiem Daivobet żel i odpłatność 30% - wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ wzrosną o 6,3 miliona złotych w pierwszym roku i 7,7 miliona w drugim roku.
- nowa grupa limitowa i odpłatność 50% - wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ wzrosną o 5,3 miliona złotych w pierwszym roku i 6,3 miliona w drugim roku.
- scenariusz minimalnym (docelowy poziom sprzedaży produktów CAL/BDM przyjęto na podstawie danych sprzedażowych z Grecji) - o wzrost wydatków NFZ o ok. 6,7 miliona złotych w pierwszym roku oraz o 8,3 miliona złotych w roku drugim.
- scenariusz maksymalnym (docelowy poziom sprzedaży przyjęto na podstawie średniej wartości sprzedaży produktów zawierających CAL/BDM w krajach o PKB per capita zbliżonym do Polski, tj. Słowacji, Grecji i Portugalii) – wzrost wydatków NFZ wzrosną o 14,1 miliona złotych w I roku, a w drugim o 17,3 miliona złotych.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Oszacowana przez wnioskodawcę wielkość populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, jest znacznie mniejsza od szacunków przedstawionych przez ekspertów klinicznych, które obejmują zakres 40 tys.-150 tys. osób.
- W analizie wpływu na budżet założono, że wzrost sprzedaży preparatu Enstilar będzie odbywał się kosztem innych leków stosowanych w miejscowym leczeniu łuszczycy tj, Daivobet żel oraz kortykosteroidy do stosowania miejscowego – klobetazol, flutykazon, mometazon i hydrokortyzon. Wskazane w AWB komparatory są niespójne z przyjętymi komparatorami w AKL i AE.
- Oszacowania dokonane przez wnioskodawcę opierają się na danych sprzedażowych preparatów zawierających CAL/BDM w innych krajach europejskich. Główna niepewność w modelu dotyczy wielkości refundacji preparatu Daivobet żel. Preparat ten został objęty

refundacją w listopadzie 2016. W momencie przygotowywania analizy dostępne były dane DGL za okres do sierpnia 2016. W związku z powyższym wnioskodawca uwzględnił w analizie jedynie prognozowaną sprzedaż preparatu Daivobet żel. Niepewność oszacowań dotyczy także dynamiki przejścia udziałów od Daivobet żel przez Enstilar. Wnioskodawca oszacował ten parametr na zasadzie analogii z przejściem udziałów przez żele Daivobet i Xamiol od Daivobetu w postaci maści na podstawie danych sprzedażowych IMS z rynku polskiego. Należy jednak zauważyć, że maść Daivobet w momencie wprowadzenia refundacji dla preparatu Daivobet żel była preparatem nierefundowanym. Z kolei w obecnej sytuacji lek Enstilar będzie przejmował udziały w rynku zarówno od objętego refundacją żelu Daivobet, ale i od nierefundowanej maści Daivobet, co nie zostało uwzględnione przez wnioskodawcę.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji, przeprowadzono oszacowania kosztów ponoszonych przez pacjenta w trakcie terapii produktem leczniczym Enstilar w porównaniu do innych opcji terapeutycznych. Dawkowanie i czas terapii przyjęto zgodnie z ChPL danych produktów. Wysokość dopłaty pacjenta jest różna w zależności od scenariusza analizy.

Zgodnie z obliczeniami Agencji przy założeniu oddzielnej grupy limitowej i odpłatności 30% terapii lekiem Enstilar jednego pacjenta z perspektywy pacjenta wyniesie [redacted]. Koszt terapii będzie wtedy o ok. [redacted] niż w przypadku leczenia żelem Daivobet i [redacted] niż leczenie preparatami GKS – o [redacted] w przypadku flutykazonu, ok. [redacted] dla klobetazolu, ok. [redacted] dla hydrokortyzonu i o ok. [redacted] dla mometazonu.

Z perspektywy pacjenta terapia lekiem Enstilar przy założeniu wspólnej grupy limitowej z żelem Daivobet będzie kosztowała ok. [redacted] zł. Będzie wówczas o ok. [redacted] zł [redacted] niż leczenie preparatem Daivobet żel i [redacted] niż leczenie preparatami GKS – o ok. [redacted] zł w przypadku flutykazonu, ok. [redacted] zł dla klobetazolu, ok. [redacted] zł dla hydrokortyzonu oraz ok. [redacted] zł dla mometazonu.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze wyniki oszacowań własnych oraz ograniczenia analizy wpływu na budżet, zasadnym wydaje się aby wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka, który sprawi, że terapia omawianą technologią będzie wiązała się z podobnym kosztem ze strony płatnika publicznego co leczenie produktem Daivobet żel.

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.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym głównym źródłem oszczędności ma być w wprowadzenie odpowiedników dla leku Humira (adalimumab) w związku ze zbliżającym się terminem wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla adalimumabu.

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie pozwoli na pokrycie wydatków inkrementalnych płatnika publicznego wynikających z objęcia refundacją produktu leczniczego Enstilar. W wyniku zaproponowanego rozwiązania osiągnięte zostaną dodatkowe oszczędności dla płatnika publicznego w wysokości 16 milionów złotych w pierwszym roku analizy i 14 milionów złotych w drugim roku.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku wyszukiwania odnaleziono rekomendacje kliniczne:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne - PTD 2014, 2012,
- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2012,
- Zespół francuskich ekspertów 2012;
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft - DDG 2011a, 2011b;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN 2010;
- American Academy of Dermatology Association - AAD 2009;
- Canadian Psoriasis Guidelines Committee - CDA 2009;
- Zespół europejskich ekspertów 2009.

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych wydanych po dacie rejestracji produktu Enstilar.

We wszystkich odnalezionych wytycznych w leczeniu łuszczycy skóry gładkiej rekomenduje się stosowanie pochodnych witaminy D3 oraz glikokortykosteroidów w skojarzeniu lub w monoterapii.

W żadnych z odnalezionych wytycznych nie odnaleziono informacji o rekomendowaniu preparatu skojarzonego kalcypotriolu z dipropionianem betametazonu w postaci piany. Należy jednak zwrócić uwagę, że najnowsze z odnalezionych rekomendacji pochodzą z 2014 roku, podczas gdy preparat Enstilar został zarejestrowany w roku 2016.

W wytycznych polskich PTD 2012 oraz amerykańskich AAD 2009 zaznaczono, że w łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej terapia nie może opierać się na leczeniu miejscowym, a dodatkowo należy zastosować fototerapię lub leczenie ogólne. Dodatkowo zespół francuskich ekspertów w rekomendacji z 2012 roku zwraca uwagę, że zarówno stosowanie w monoterapii, jak i w skojarzeniu analogów wit. D z kortykosteroidem jest rekomendowane w przypadku łuszczycy obejmującej $\leq 10\%$ powierzchni ciała; a stosowanie na większych obszarach musi być ostrożne.

W leczeniu łuszczycy zwyczajnej skóry twarzy nie zaleca się stosowania silnych glikokortykosteroidów, do których należy betametazon (NICE 2012, PTD 2012, zespół francuskich ekspertów 2012, SIGN 2010).

W przypadku łuszczycy owłosionej skóry głowy stosowanie skojarzonych preparatów kalcypotriolu i betametazonu rekomendują wytyczne polskie PTD 2012, niemieckie DDG 2011, szkockie SIGN 2010 oraz zespołu europejskich ekspertów 2009. W wytycznych polskich z 2012 roku rekomendowaną postacią tego typu leczenia skojarzonego jest forma żelu.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 1 rekomendację pozytywną (Scottish Medicines Consortium 2016) i 1 rekomendację negatywną (All Wales Medicines Strategy Group 2016). W szkockiej rekomendacji pozytywnej zwrócono uwagę na to, że Enstilar jest kolejnym zarejestrowanym skojarzonym preparatem kalcypotriolu i betametazonu, którego stosowanie wiąże się z niewielkim wpływem na budżet płatnika publicznego. W walijskiej rekomendacji nie podano argumentów dla negatywnej decyzji refundacji preparatu Enstilar.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Enstilar jest finansowany w 10 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w żadnym z krajów o poziomie PKB *per capita* zbliżonym do Polski. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym z krajów, których lek jest refundowany nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.01.2017. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.2105.2016.1.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Enstilar, calcipotriolum + betamethasonum, 50µg +0,5mg/g, piana na skórę 60 g, EAN: 5909991283599 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), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 42/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku Enstilar (calcipotriolum + betamethasonum) kod EAN: 5909991283599, we wskazaniu: leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 42/2017 z dnia 24 kwietnia 2017 roku w sprawie oceny leku Enstilar (calcipotriolum + betamethasonum) kod EAN: 5909991283599, we wskazaniu: leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych
2. Raport nr OT.4350.4.2017, „Wnioski o objęcie refundacją leku Enstilar (calcipotriolum + betamethasonum) we wskazaniu: leczenie miejscowe łuszczycy zwyczajnej u dorosłych ”. Data ukończenia: 13 kwietnia 2017 r.