



## Rekomendacja nr 75/2017

z dnia 16 listopada 2017 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Taltz (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, 80 mg w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Taltz (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, 80 mg, w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” **pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.**

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej.

Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje na wyższą skuteczność wnioskowanej technologii medycznej nad komparatorami w zakresie zmniejszenia zmian skórnych oraz poprawy jakości życia u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy. Należy przy tym mieć na uwadze, że analiza charakteryzuje się ograniczeniami w odniesieniu do charakterystyki populacji docelowej, która nie do końca odpowiada populacji określonej programem lekowym, zaś w przypadku części komparatorów wnioskowanie oparto na wynikach porównania pośredniego. Istotnym aspektem jest także brak wiarygodnych danych z badań długookresowych, które dostarczałyby informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania iksekizumabu w okresie 96 tygodni.

Analiza ekonomiczna wskazała na brak efektywności kosztowej produktu Taltz pomimo zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka. Również analiza wpływu na budżet wskazuje na zwiększone wydatki płatnika publicznego po objęciu refundacją wnioskowanej technologii. Ponadto w analizach tych zidentyfikowano ograniczenia (m.in. oparcie założeń na wynikach porównania pośredniego, konieczność ekstrapolacji wyników badań klinicznych oraz przyjęcie założeń co do tempa przejmowania rynku), które wpływają na niepewność wyników i możliwość odniesienia do rzeczywistej sytuacji na rynku.



Biorąc pod uwagę powyższe Prezes Agencji uważa, że konieczne jest zaproponowanie takiego instrumentu dzielenia ryzyka, który pozwoli na osiągnięcie efektywności kosztowej terapii.

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Taltz (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, 80 mg, kod EAN 5909991282950; cena zbytu netto: ██████████ PLN.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie w nowej grupy limitowej. Wniosek zawiera instrument dzielenia ryzyka.

### 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 – złuszczałymi 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.

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 łuszczycą zwykłą w 5-30% przypadków. W 75% przypadków choroba pojawia się przed ukończeniem 45 r.ż.

Ciężkość łuszczycy ocenia się przy zastosowaniu m.in. wskaźnika: PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*). Skala PASI pozwala na kompleksową i szczegółową ocenę, która jest pomocna zwłaszcza u pacjentów hospitalizowanych oraz podczas badań farmaceutycznych. Rumień, naciek i złuszczenie są punktowane w czterech miejscach anatomicznych – głowa, kończyny górne, tułów i kończyny dolne. Wskaźnik mieści się w skali od 0 – 72, wyższy wynik oznacza gorszy stan pacjenta. Poprawę względem wyjściowych wartości PASI można ocenić porównując wyjściową wartość wskaźnika PASI z wartością wskaźnika PASI w trakcie lub po leczeniu i przedstawić w formie poprawy procentowej względem stanu wyjściowego. Na przykład PASI 50 oznacza zmniejszenie zmian o 50%, PASI 75 zmniejszenie zmian o 75%, PASI 90 zmniejszenie zmian o 90%. Za minimalną istotną klinicznie różnicę w przedmiotowej skali uznaje się zmniejszenie nasilenia objawów o 75%.

Do codziennej oceny klinicznej używana jest skala PGA (ang. *Psoriasis Global Assessment*). Zaawansowanie łuszczycy oceniane jest w punktach od 1 do 7, gdzie 1-oznacza brak zmian łuszczycowych, 2-pośredni stopień między brakiem zmian, a stopniem następnym, 3-nieznaczny naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, łuszczenie i/lub rumień, 4-stopień pośredni między 3 a 5, 5-umiarkowany naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, łuszczenie i/lub rumień, 6-znaczny naciek. Istnieją dwie formy PGA — statyczna (sPGA, static Physician's Global Assessment) służąca do jednorazowej oceny w momencie badania i dynamiczna (dPGA, dynamic Physician's Global Assessment) stosowana w celu określenia poprawy zmian po zastosowanym leczeniu przez porównanie do początkowej, wyjściowej oceny.

## Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w ramach leczenia umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na fototerapię lub klasyczne leczenie ogólnoustrojowe wskazuje się m.in. na leczenie biologiczne: adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, ustekinumabem, sekuminumabem, iksekizumabem.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce, w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, są następujące leki:

- Humira (adalimumab),
- Benepali, Enbrel i Erelzi (etanercept)
- Remsima (infliksymab)
- Stelara (ustekinumab).

W przedłożonych wraz z wnioskiem analizach jako komparator główny wybrano ustekinumab (UST), natomiast jako komparatory dodatkowo wskazano adalimumab (ADA), infliksymab (INF), etanercept (ETA) oraz sekukinumab (SEC). Wybór wnioskodawcy należy uznać za zasadny.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Iksekizumab (IXE) jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 immunoglobulinyG (IgG4), które z wysokim powinowactwem (< 3 pM) i swoistością wiąże się z interleukiną 17A (zarówno IL-17A, jak i IL-17A/F). W patogenezie łuszczycy pewną rolę odgrywa podwyższone stężenie IL-17A, pobudzając proliferację i aktywację keratynocytów. Neutralizacja IL-17A przez iksekizumab hamuje to działanie. Iksekizumab nie wiąże się z ligandami IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E lub IL-17F.

Taltz jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających leczenia ogólnego.

Wnioskowane wskazanie stanowi zawężenie wskazania rejestracyjnego ze względu na zapisy programu lekowego. Zgodnie z nimi do terapii kierowani mają być pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia. Zgodnie z zapisami programu lekowego wcześniejsze leczenie określono jako terapię z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej:

- leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15 mg/tydzień oceniane po trzech miesiącach,
- leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach,
- leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach,
- leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA), oceniane po trzech miesiącach

## 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 IXE przeprowadzono w porównaniu bezpośrednim z UST i ETA oraz w porównaniu pośrednim z UST, ETA, ADA, INF, SEC. Do analizy włączono:

- 4 randomizowane badania porównujące IXE z UST, ETA i PLC:
  - 1 badanie porównujące IXE vs. UST (IXORA-S),
  - 1 badanie porównujące IXE vs. PLC (UNCOVER-1),
  - 2 badania porównujące IXE vs. PLC i vs. ETA (UNCOVER-2 i UNCOVER-3).

Liczba pacjentów włączona do badań wynosiła 302-1346 osób, zaś okres leczenia wynosił 64-288 tygodni. Zgodnie z oceną błędów systematycznych za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration badania charakteryzowały się niskim ryzykiem wystąpienia błędów.

- 42 randomizowane badania kliniczne wykorzystane w ramach porównania pośredniego z UST, ETA, ADA, INF, SEC:
  - 4 dla IXE (IXORA S, UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3);
  - 7 dla ADA (Asahina 2010, Bissonette 2013, CHAMPION, REVEAL, X PLORE, Gordon 2006, Cai 2016);
  - 5 dla SEC (ERASURE, FEATURE, JUNCTURE, FIXTURE, CLEAR);
  - 7 dla INF (Chaudhari 2001, Torii 2010, EXPRESS, EXPRESS II, PIECE, SPIRIT, Yang 2012);
  - 10 dla ETA (Bagel 2012, Bachelez 2015, Gottlieb 2003, Gottlieb 2011, LIBERATE, Strober 2011, van de Kerkhof 2008, Leonardi 2003, Papp 2005, PRISTINE);
  - 9 dla UST (LOTUS, PEARL Igarashi 2012, Krueger 2007, PHOENIX 1, PHOENIX 2, AMAGINE 2, AMAGINE 3, ACCEPT).

Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła 22-1346 osoby, zaś okres obserwacji wynosi 12 -288 tygodni. Zgodnie z oceną błędów systematycznych za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla większości prób ryzyko wystąpienia błędów systematycznych było niskie.

W przypadku UST i ETA w niniejszej rekomendacji skupiono się na wynikach porównania bezpośredniego (wyższa wiarygodność), zaś wyniki porównania pośredniego dla tych komparatorów uwzględniono w zakresie analizy bezpieczeństwa. Dla pozostałych komparatorów uwzględniono wyniki porównania pośredniego.

### Skuteczność

#### Porównanie bezpośrednie IXE vs. UST

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

- wyższe prawdopodobieństwo zmniejszenia zmian wyrażone w skali PASI. Dla poszczególnych punktów końcowych otrzymano:
  - o 73% wyższe prawdopodobieństwo zmniejszenia zmian w 90% (PASI90) po 12 tygodniach leczenia - RR[95%CI](ryzyko względne, ang. *relative risk*)=1,73 [1,41; 2,12]; NNT[95%CI] (liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego, ang. *number needed to treat*) = 4 [3; 5];
  - o 41% wyższe prawdopodobieństwo zmniejszenia zmian w 90% po 24 tygodniach leczenia - RR[95%CI]= 1,41 [1,21; 1,63], NNT[95%CI]= 5 [3; 8];

- o 28% wyższe prawdopodobieństwo zmniejszenia zmian w 75% (PASI75) po 12 tygodniach leczenia - RR[95%CI]= 1,28 [1,14; 1,45], NNT[95%CI]= 6 [4; 10];
- o 11% wyższe prawdopodobieństwo zmniejszenia zmian w 75% po 24 tygodniach leczenia - RR[95%CI]= 1,11 [1,02; 1,22], NNT[95%CI]= 6 [4; 10];
- wyższe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy w skali sPGA. Dla poszczególnych punktów końcowych otrzymano:
  - wyższe prawdopodobieństwo uzyskania wyniku 0:
    - ponad dwukrotnie po 12 tygodniach leczenia - RR[95%CI]= 2,32 [1,59; 3,39], NNT[95%CI]= 5 [3; 8];
    - ponad dwukrotnie po 24 tygodniach leczenia - RR[95%CI]= 2,23 [1,63; 3,04], NNT[95%CI]= 4 [3; 6];
  - wyższe prawdopodobieństwo uzyskania wyniku 0/1:
    - o 46% po 12 tygodniach leczenia - RR[95%CI]= 1,46 [1,26; 1,70], NNT[95%CI]= 4 [3; 7];
    - o 25% po 24 tygodniach leczenia - RR[95%CI]= 1,25 [1,11; 1,41], NNT[95%CI]= 6 [4; 13];
- wyższe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy jakości życia w skali DLQ (wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia, ang. *Dermatology Life Quality Index*; skala punktowa od 0-29, im wyższa liczba punktów tym większy wpływ choroby na jakość życia pacjenta):
  - po 12 tygodniach leczenia - prawdopodobieństwo uzyskania wyniku 0/1 było o 37% wyższe - RR[95%CI]= 1,37 [1,10; 1,70], NNT[95%CI]= 7 [4; 19];
  - po 24 tygodniach leczenia - prawdopodobieństwo uzyskania wyniku 0/1 było o 25% wyższe, RR[95%CI]= 1,25 [1,04; 1,50]; NNT[95%CI]= 8 [5; 47].

Brak istotnie statystycznych różnic odnotowano w zakresie zmniejszenia zmian w 100% (PASI100) po 12 i 24 tyg. leczenia.

#### Porównanie bezpośrednie IXE vs. ETA

Metaanaliza badań UNCOVER-2 i UNCOVER-3 wykazała różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- o 87% wyższe prawdopodobieństwo zmniejszenia zmian w 75% po 12 tygodniach leczenia - RR[95%CI]= 1,87 [1,42; 2,46]; NNT[95%CI] = 3 [2; 4];
- ponad 3 krotnie wyższe prawdopodobieństwo zmniejszenia zmian w 90% po 12 tygodniach leczenia - RR[95%CI]= 3,14 [2,22; 4,45]; NNT[95%CI] = 3 [2; 3];
- ponad 6 krotnie wyższe prawdopodobieństwo zmniejszenia zmian w 100% po 12 tygodniach leczenia - RR[95%CI]= 6,13 [4,59; 8,21]; NNT[95%CI] = 4 [3; 4];
- ponad 5 krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania wyniku 0 w skali sPGA po 12 tygodniach leczenia - RR[95%CI]= 5,62 [4,28; 7,36]; NNT[95%CI] =3 [3; 4];
- ponad 2 krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania wyniku 0/1 w skali sPGA po 12 tygodniach leczenia - RR[95%CI]= 2,11 [1,77; 2,50]; NNT[95%CI] =3 [2; 3];
- o 67% wyższe prawdopodobieństwo uzyskania wyniku 0/1 w skali DLQ po 12 tygodniach leczenia - RR[95%CI]= 1,67 [1,31; 2,13]; NNT[95%CI]= 4 [3; 7].

#### Porównanie pośrednie IXE vs INF/ADA/SEC

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wykazują różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- wyższą szansę zmniejszenia zmian w 75% po 12 tygodniach leczenia:
  - o [redacted] dla porównania z INF - OR (iloraz szans, ang. odds ratio) [95%CI]= [redacted], RR[95%CI]= [redacted], NNT[95%CI]= [redacted];
  - ponad [redacted] dla porównania z ADA - OR[95%CI]= [redacted], RR[95%CI]= [redacted], NNT[95%CI]= [redacted];
  - o [redacted] dla porównania z SEC - OR[95%CI]= [redacted], RR[95%CI]= [redacted], NNT[95%CI]= [redacted];
- wyższą szansę zmniejszenia zmian w 90% po 12 tygodniach leczenia:
  - o [redacted] dla porównania z INF - OR[95%CI]= [redacted], RR[95%CI]= [redacted], NNT[95%CI]= [redacted];
  - ponad 5 krotnie dla porównania z ADA - OR[95%CI]= [redacted], RR[95%CI]= [redacted], NNT[95%CI]= [redacted];
  - o [redacted] dla porównania z SEC - OR[95%CI]= [redacted], RR[95%CI]= [redacted], NNT[95%CI]= [redacted];

Istotne statystycznie różnice w ocenie jakości życia ( $\Delta$ DLQI) na korzyść IXE wykazano w porównaniu z ADA - MD [95%CrI] = [redacted]. Dla porównań z INF i SEC nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

#### Bezpieczeństwo

##### Porównanie IXE vs. UST

W badaniu IXORA-S nie wykazano istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy IXE oraz UST dla następujących analizowanych zdarzeń:

- działań niepożądanych (AE) ogółem,
- ciężkich działań niepożądanych (SAE) ogółem,
- przerwanie leczenia z powodu AE.

W badaniu nie wystąpiły zgony.

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść IXE w ryzyku występowania infekcji ogółem w 12 tyg. terapii (jedno z AE charakterystycznych dla leczenia biologicznego) – RR (95% CI) = 0,73 [0,53; 0,999 (niższe o 27% ryzyko wystąpienia infekcji)].

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało istotne statystycznie różnice na niekorzyść IXE w przypadku:

- AE ogółem - w zależności od dawki UST, szansa wystąpienia AE była wyższa o [redacted] (UST45-OR (95%CI) = [redacted]; UST90 - OR (95%CI) = [redacted])
- AE prowadzących do przerwania leczenia - w zależności od dawki UST, szansa wystąpienia AE było [redacted] (UST45 – OR (95%CI) = [redacted]; UST90 – OR (95%CI) = [redacted])

##### Porównanie IXE vs. ETA

W badaniach UNICOVER-2/3 ani w ich metaanalizie nie wykazano istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy IXE i ETA dla następujących punktów końcowych:

- AE ogółem,

- SAE ogółem,
- przerwanie terapii z powodu AE.

W badaniach nie wystąpiły zgony.

W badaniu UNICOVER-3 wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść IXE w ryzyku występowania infekcji ogółem - RR (95% CI) = 1,38 [1,02; 1,87] (wyższe o 38% ryzyko wystąpienia infekcji). Niniejszej różnicy nie wykazano między technologiami w badaniu UNCOVER2, ani w metaanalizie badań.

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało istotne statystycznie różnice na niekorzyść IXE w zakresie AE prowadzących do przerwania leczenia. Prawdopodobieństwo wystąpienia AE prowadzących do przerwania leczenia było ponad [redacted], OR (95%CI) = [redacted];

#### Porównanie pośrednie IXE vs INF/ADA/SEC

W ramach porównania pośredniego nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie pomiędzy porównywanymi technologiami dla następujących punktów końcowych:

- SAE ogółem,
- infekcji ogółem.

Przeprowadzone porównanie pośrednie (IXE vs. SEC30) wykazało istotne statystycznie różnice na niekorzyść IXE w zakresie AE prowadzących do przerwania leczenia. Szansa wystąpienia AE prowadzących do przerwania leczenia było ponad [redacted], OR (95%CI) = [redacted];

Dla porównania z INF i ADA nie zanotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie bezpieczeństwa.

#### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

W Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Taltz do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) zaliczono: infekcje górnych dróg oddechowych, odczyny w miejscu wstrzyknięcia.

W trakcie przeszukiwania stron internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa leków (Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków oraz Agencji ds. Żywności i Leków) nie odnaleziono dodatkowych informacji/komunikatów/zawiadomień dotyczących bezpieczeństwa terapii lekiem Taltz.

#### *Skuteczność praktyczna*

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy nie odnaleziono badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

#### *Ograniczenia analizy*

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

- populacja docelowa, do której skierowany jest wnioskowany program lekowy (PL) nie jest w pełni zgodna z populacją w badaniach (w zakresie wyjściowego poziomu PASI oraz niepowodzenia wcześniejszej terapii łuszczycy):
  - w badaniach UNCOVER 1/2/3 jako kryterium włączenia wskazano poziom PASI  $\geq 12$  pkt, natomiast w przedmiotowym PL wymagany jest poziom PASI  $\geq 10$  pkt;
  - w badaniach nie mogli brać udziału pacjenci, u których wcześniej zastosowano ETA, oraz wskazano okres wash out jaki musi upłynąć do zastosowaniu IXE po wcześniejszej terapii innym lekiem biologicznym. Powyższe ograniczenia nie mają odzwierciedlenia w przedmiotowym PL;

- w badaniu UNCOVER 1 w kryteriach kwalifikacji nie uwzględniono konieczności wcześniejszego leczenia systemowego (otrzymało je 50-60% uczestników badania). Natomiast w badaniach UNCOVER 2/3 wskazano, iż pacjenci musieli wcześniej być zakwalifikowani do terapii ogólnoustrojowej/fototerapii (otrzymało je około 50% pacjentów). W badaniu IXORA-S wskazano, iż u pacjenta musiała wystąpić nietolerancja, przeciwwskazania lub niepowodzenie leczenia  $\geq 1$  rodzajem klasycznej terapii ogólnej (z zastosowaniem np. MTX, cyklosporyny lub fototerapii), natomiast w kryteriach kwalifikacji do przedmiotowego PL wskazano wystąpienie nietolerancji, przeciwwskazań lub niepowodzenie leczenia  $\geq 2$  rodzajami klasycznej terapii ogólnej;
- W badaniach dla IXE nie wydzielono subpopulacji z ciężką postacią choroby (PASI > 18), przez co nie było możliwe porównanie skuteczności wnioskowanego leku z UST/ETA/ADA, z uwzględnieniem populacji docelowej dla tych leków zgodnie z obowiązującym w Polsce PL (UST/ETA/ADA są refundowane dla pacjentów z m.in.: PASI > 18).

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

- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię medyczną ze wszystkimi wskazanymi komparatorami. Przeprowadzono zatem porównanie pośrednie, które ze względu na swoją specyfikę obciążone jest niepewnością wnioskowania.
- Największe różnice pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego dotyczyły wymagań odnośnie wcześniej zastosowanych terapii. W związku z dużymi różnicami w sposobie postępowania z pacjentami po zakończeniu fazy indukcji w poszczególnych próbach klinicznych, analiza została oparta o wyniki tylko z wstępnego okresu terapii (zakres 10-16 tyg., w zależności od ocenianej interwencji). Pod względem metodologii oraz ocenianych punktów końcowych występowała niewielka heterogeniczność (zaślepienie badania RCT, ocena skuteczności leczenia na podstawie PASI).
- Maksymalny czas leczenia pacjentów określony w projekcie PL wynosi 96 tyg. (z możliwością przedłużenia w wyjątkowych okolicznościach), natomiast maksymalne dostępne wyniki badań klinicznych IXE dotyczą 24 tyg. okresu leczenia (dawkowanie Taltz zgodne z ChPL) oraz 60 i 106 tyg. okresu leczenia (skumulowane wyniki dla zarejestrowanej i niezarejestrowanej dawki Taltz). W związku z powyższym wiarygodne wyniki oceny skuteczności klinicznej dostępne są jedynie dla 24 tyg. horyzontu czasowego.

## 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 próg opłacalności wynosi 134 514 zł.(3 x44 838 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.

Analiza ekonomiczna iksekizumabu względem wskazanych komparatorów (UST, ETA, INF, ADA, SEC) została przeprowadzona z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności. W analizie przyjęto dożywni horyzont czasowy (55 lat) Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta). W analizie uwzględniono koszty: leków, podania leków, kwalifikacji do programu lekowego i monitorowania terapii, terapii standardowej, leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce rozważanych komparatorów było droższe i skuteczniejsze z obu analizowanych perspektyw.

Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu użyteczności (ICUR) wyniósł z perspektywy NFZ:

- dla porównania IXE vs UST: 267,50 tys./ [redacted] tys. PLN/QALY (bez RSS/z RSS),
- dla porównania IXE vs ADA: 354,61 tys./ [redacted] tys. PLN/QALY (bez RSS/z RSS),
- dla porównania IXE vs ETA: 352,82 tys./ [redacted] tys. PLN/QALY (bez RSS/z RSS),
- dla porównania IXE vs INF: 454,87 tys./ [redacted] tys. PLN/QALY (bez RSS/z RSS),
- dla porównania IXE vs SEC: 213,38 tys./ [redacted] tys. PLN/QALY (bez RSS/z RSS).

Oszacowane wartości ICUR dla porównania IXE z aktualnie refundowanymi komparatorami znajdowały się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Natomiast obliczona wartość ICUR dla porównania IXE z nierefundowanym komparatorem (SEC) znajdowała się powyżej progu opłacalności bez RSS oraz poniżej tego progu przy uwzględnieniu RSS.

Wyniki z perspektywy wspólnej były minimalnie (<1%) mniejsze od tych z perspektywy NFZ.

Cena zbytu netto iksekizumabu , przy którym koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy założonemu progowi opłacalności wynosi (z perspektywy NFZ):

- dla porównania IXE vs UST: [redacted] (bez RSS/z RSS),
- dla porównania IXE vs ADA: [redacted] (bez RSS/z RSS),
- dla porównania IXE vs ETA: [redacted] (bez RSS/z RSS),
- dla porównania IXE vs INF: [redacted] (bez RSS/z RSS),
- dla porównania IXE vs SEC: [redacted] (bez RSS/z RSS).

Oszacowane wartości progowa są niższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wskazują, że największy ICUR osiągnięto przy testowaniu skróconego czasu leczenia IXE do 48 tyg. przy porównaniach IXE vs UST, ADA, ETA, SEC oraz skróconego horyzontu czasowego do 96 tyg. przy porównaniu IXE vs INF. Natomiast najmniejszy ICUR osiągnięto przy zastosowaniu alternatywnych danych dotyczących użyteczności (z badania Shikiar 2005) przy porównaniach IXE vs UST, ADA, ETA, INF oraz skróconego horyzontu czasowego do 96 tyg. przy porównaniu IXE vs SEC.

W analizie wrażliwości zmiana ww. parametrów lub założeń nie powodowała zmiany wnioskowania w porównaniu z analizą podstawową, w przypadku porównania IXE do aktualnie refundowanych komparatorów (tj.: UST, ADA, ETA, INF), bez względu na zastosowaną perspektywę czy RSS. Zmiana wnioskowania miała miejsce dla porównania IXE z nierefundowanym SEC z obu analizowanych perspektyw z zastosowaniem RSS przy: skróceniu horyzontu czasowego (do 10 lat lub 96 tyg.), zastosowaniu PASI50 jako adekwatnej odpowiedzi i remisji, najniższego rocznego prawdopodobieństwa nawrotu choroby (50%), wyższego kosztu SEC (wg danych z Czech), kiedy to oceniana technologia dominowała komparator oraz przy skróceniu czasu leczenia IXE do 48 tyg., kiedy to stawała się nieopłacalna, a także bez zastosowania RSS, przy skróceniu horyzontu czasowego do 96 tyg., kiedy to stawała się opłacalna.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Natomiast wnioskowana technologia była opłacalna w 30,1% / 32,9% bez RSS oraz z RSS odpowiednio z perspektywy NFZ / wspólnej w porównaniu do nierefundowanego SEC.

#### Ograniczenia analizy

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

- Skuteczność kliniczną leków określono na podstawie porównania pośredniego, do którego włączono różnorodne badania. Tym samym w analizie wykorzystano dane kliniczne, otrzymane dla węższej populacji pacjentów pod względem PASI (głównie od 12 pkt.) niż ta aktualnie refundowana w przypadku porównania z INF oraz szerszej populacji pacjentów (głównie od 10 lub 12 pkt) w przypadku porównania z innymi komparatorami. W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym zastosowano dane z porównania bezpośredniego dla IXE vs UST (nieznaczny wzrost ICUR o 2% bez RSS i ok. z RSS z perspektywy NFZ w porównaniu z analizą podstawową).
- W analizie ekonomicznej wykorzystano dane kliniczne pochodzące z porównania pośredniego dla wszystkich komparatorów, pomimo, że w ramach analizy klinicznej dla dwóch z nich przedstawiono wyniki z porównania bezpośredniego. Wnioskodawca argumentuje to założenie, zbieżnymi wynikami między porównaniami bezpośrednimi i pośrednimi z UST i ETA. Niemniej jednak takie podejście budzi wątpliwości.
- W oparciu o najnowsze zarządzenie NFZ (nr 98/2017/DGL) nieznacznie zmieniła się wartość punktowa świadczeń, przez co wzrosły koszty podania leków, kwalifikacji i weryfikacji leczenia oraz monitorowania leczenia w programie lekowym (o 4% każdy w porównaniu z analizą wnioskodawcy).
- Przyjęcie dożywnotnego horyzontu czasowego w analizie wiązało się z koniecznością ekstrapolacji wyników z analizy klinicznej, co obarczone jest niepewnością wnioskowania. Testowanie krótszego horyzontu czasowego w analizie wrażliwości powodowało wzrost wartości ICUR (o 0,6% i % dla 10 lat oraz 10,9% i % dla 96 tyg. odpowiednio bez RSS i z RSS z perspektywy NFZ przy porównaniu z UST). Projekt programu lekowego zakłada również, że zarówno oceniany lek, jak i komparatory w uzasadnionych przypadkach mogą być stosowane dłużej niż przez 96 tyg. Jednak takiego założenia nie testowano w analizie wrażliwości wnioskodawcy.
- W modelu ekonomicznym założono, że w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych pacjent przechodził do leczenia BSC, natomiast w programie lekowym ma on możliwość zastosowania innego leczenia biologicznego.
- W modelu momenty oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie określono na podstawie dostępnych badań. Nie są one jednak całkowicie zgodne z tymi wskazanymi w aktualnie

obowiązującym, jak i wnioskowanym programie lekowym dotyczącym leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Takie postępowanie może nie uwzględniać całkowitego rzeczywistego efektu z zastosowania IXE, INF i UST (dla których ocenę w modelu wykonano szybciej niż ta wskazana w programie).

- Dane dotyczące zwiększonej śmiertelności wśród pacjentów z łuszczycą zaczerpnięto z badania przeprowadzonego w Szwecji, tym samym wartości te mogą nie odzwierciedlać sytuacji w Polsce.

#### *Obliczenia własne Agencji*

W związku ze zidentyfikowanymi ograniczeniami analizy ekonomicznej przeprowadzono obliczenia własne Agencji, w których zaktualizowano dane dotyczące:

- śmiertelności w populacji ogólnej z 2016 r. (na podstawie danych GUS),
- liczby zrefundowanych opakowań i ich kosztów z okresu I-VII.2017 r. na podstawie danych DGL NFZ,
- kosztu podania, monitorowania i kwalifikacji oraz kosztów działań niepożądanych z 2016 r

Aktualizacja modelu o ww. dane powodowała minimalne zmiany w porównaniu z obliczeniami wnioskodawcy: maksymalnie o 0,2% bez RSS oraz [ ] z RSS z perspektywy NFZ.

ICUR wyniósł odpowiednio:

- dla porównania IXE vs UST: 268 060 / [ ] PLN/QALY (bez RSS/z RSS),
- dla porównania IXE vs ADA: 354 819 / [ ] PLN/QALY (bez RSS/z RSS),
- dla porównania IXE vs ETA: 352 872,13 / [ ] PLN/QALY (bez RSS/z RSS),
- dla porównania IXE vs INF: 454 628,48 / [ ] PLN/QALY (bez RSS/z RSS).

#### **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 2017 r., poz. 1844)**

*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 wskazujących na skuteczność preparatu Taltz we wnioskowanym wskazaniu 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 objęcia finansowania ze środków publicznych preparatu Taltz wnioskodawca przedstawił w 2-letnim horyzoncie czasowym. Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej. Liczbę pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnej decyzji oszacowano na 19 i 29 osób w kolejnych latach analizy. W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty: leków, podania, kwalifikacji, monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych, remisji, opieki standardowej.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Taltz (iksekizumab) spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych o:

- od 0,31 (2018 r.) do 0,98 (2019 r.) mln PLN w wariancie bez RSS;
- od [ ] (2018 r.) do [ ] (2019 r.) mln PLN w wariancie z RSS.

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy NFZ (różnica mniejsza niż 1%).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wzrost wydatków płatnika publicznego ponoszonych z tytułu rozpoczęcia refundacji iksekizumabu ma testowanie wariantów w których:

- udziały etanerceptu i infliksymabu rosną logarytmicznie natomiast udziały iksekizumabu – liniowo;
- udziały etanerceptu infliksymabu i iksekizumabu rosną liniowo.

Natomiast przyjęcie wariantu gdzie w pierwszej kolejności wypierany będzie ustekinumab a następnie proporcjonalnie pozostałe leki biologiczne powoduje największą redukcję wydatków inkrementalnych spośród wszystkich analizowanych w analizie wrażliwości wariantów.

Wzrost wydatków płatnika publicznego w ciągu dwóch lat przyjętego horyzontu będzie wynosił:

- w wariancie minimalnym: od 0,03 do 0,31 mln PLN bez RSS i [ ] do [ ] mln PLN z RSS
- w wariancie maksymalnym: od 0,38 do 1,33 mln PLN bez RSS i [ ] do [ ] mln PLN z RSS

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Oszacowania dotyczące tempa przejmowania rynku przez iksekizumab przeprowadzono na podstawie danych historycznych dla infliksymabu, leku finansowanego w tym samym wskazaniu, lecz mającego bardziej uciążliwą drogę podania. Założenie to może nie odzwierciedlać faktycznego tempa przejmowania rynku przez wnioskowaną technologię.
- Ceny refundowanych komparatorów zastosowane w analizie są zgodne z najnowszym obwieszczeniem MZ. Warto jednak zauważyć, że w wariancie z RSS uwzględniono ceny leków oszacowane na podstawie komunikatów DGL z okresu XII.2015-XI.2016, które się trochę różnią od tych obliczonych na podstawie najnowszego komunikatu z I-VII.2017 r. (ceny mniejsze o ok. 6% dla ADA, 2% dla INF, 3% dla ETA oraz większe o ok 1% dla UST w porównaniu z analizą wnioskodawcy). Tym samym wydatki płatnika mogą być nieznacznie inne niż prezentowane w analizie.
- W oparciu o najnowsze zarządzenie NFZ (nr 98/2017/DGL) nieznacznie zmieniła się wartość punktowa świadczeń, przez co wzrosły koszty podania leków, kwalifikacji i weryfikacji leczenia

oraz monitorowania leczenia w programie lekowym (o 4% każdy w porównaniu z analizą wnioskodawcy).

- Wariant analizy z RSS, zawiera rzeczywiste ceny komparatorów z DGL, które mogą, ale nie muszą odzwierciedlać aktualnie obowiązujących RSS, tym samym stanowi to ograniczenie powyższych oszacowań.

#### *Obliczenia własne Agencji*

W związku ze zidentyfikowanymi ograniczeniami analizy wpływu na budżet przeprowadzono obliczenia własne Agencji, w których zaktualizowano dane dotyczące cen komparatorów oraz kosztów podania leków, kwalifikacji i weryfikacji leczenia oraz monitorowania leczenia w programie lekowym.

Wyniki obliczeń wskazały, że koszty inkrementalne w wariantcie bez RSS zmniejszyły się o <1%, natomiast w wariantcie z RSS wzrosły o 1% (w obu latach horyzontu czasowego).

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

Należy zauważyć, że mimo propozycji RSS technologia nie jest efektywna kosztowo. Dlatego też konieczna jest taka modyfikacja mechanizmu, która pozwoliłaby na osiągnięcie ICUR co najmniej na poziomie progu opłacalności.

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

W kryterium stanowiącym przeciwwskazania do udziału w programie wskazano, że w przypadku utajonego zakażenia *M. tuberculosis* dopuszczalne jest rozpoczęcie leczenia iksekizumabem, pod warunkiem rozpoczęcia profilaktyki przeciwgruźliczej zgodnie z aktualnymi zaleceniami. Należy zauważyć, że ChPL jednoznacznie wskazuje, że „U pacjentów z gruźlicą utajoną należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Taltz.” Ponadto w programie lekowym brak jest zapisów o przeciwwskazaniach związanych z chorobami zapalnymi jelit.

Zgodnie z zapisami uzgodnionego projektu PL: „Terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać przypadku nie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 16 tygodniach od podania pierwszej dawki iksekizumabu”. Tymczasem zgodnie z ChPL Taltz potwierdzenie znajduje zalecenie przerwania terapii po 16 do 20 tyg. leczenia, jeżeli nie wykazano u tych pacjentów żadnej odpowiedzi. Natomiast u niektórych pacjentów z początkową częściową odpowiedzią może nastąpić poprawa wraz z kontynuacją leczenia przez ponad 20 tyg.

Ekspert kliniczny w odniesieniu do programu lekowego wskazał na propozycję:

- usunięcia oznaczenia przeciwciał *Borrelia* przy kwalifikacji,
- możliwość samodzielnie zmiany terapii przez lekarza, bez konieczności uzyskania zgody Zespołu Koordynującego,
- wydłużenia maksymalnego okresu stosowania leczenia do 144 tygodni.

Zasadne jest także rozważenie dodania oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Biorąc pod uwagę istniejący już program lekowy, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej zasadne jest rozważenie połączenia wnioskowanego programu z już istniejącym. Należy przy tym mieć na uwadze konieczność ujednoczenia zapisów obydwu programów.

#### **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 obniżenie limitu finansowania spowodowane wprowadzeniem do refundacji odpowiedników biopodobnych (po wygaśnięciu ochrony patentowej leku oryginalnego) w grupie limitowej 1073.0 Palivizumab.

Oszacowane w analizie oszczędności dla NFZ wynoszą 5,6 mln PLN zarówno w 2018 jak i 2019 r. i pozwalają na pokrycie oszacowanych w ramach analizy wpływu na budżet dodatkowych wydatków związanych z refundacją wnioskowanej technologii lekowej.

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 11 wytycznych klinicznych dotyczących leczenia łuszczycy plackowatej:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne - PTD 2014
- British Association of Dermatologists - BAD 2017
- European Dermatology Forum/European Academy of Dermatology and Venereology/International Psoriasis Council - EDF-EADV-IPC 2012/2015/2017
- Spanish Psoriasis Group, El Grupo Español de Psoriasis - GEP 2013 / SADV 2013
- National Institute for Health and Care Excellence - NICE 2012
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft - DDG/BVDD
- National Psoriasis Foundation - NPF 2012
- American Academy of Dermatology - AAD 2011
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN 2010
- Kim 2017
- Gisondi 2017

W 2 odnalezionych rekomendacjach uwzględniono iksekizumab (BAD 2017, aktualizacja NICE 2012) jako opcję terapeutyczną w leczeniu łuszczycy. W rekomendacji BAD 2017 wskazano, że u pacjentów z łuszczycą i współwystępującymi chorobami zakaźnymi jelit, przed rozpoczęciem terapii wnioskowaną technologią lekową należy przeprowadzić konsultacje z gastroenterologiem oraz zachować ostrożność w trakcie terapii. W aktualizacji NICE 2012 wspomniano o IXE przy omawianiu zasad zmiany terapii biologicznej i wskazano, iż szczegółowe zalecenia kliniczne dla tej cząsteczki znajdują się w rekomendacji refundacyjnej.

W pozostałych rekomendacjach pojawiają się zalecenia dotyczące leczenia biologicznego: adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem oraz ustekinumabem i sekuminumabem 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.

Odnaleziono 8 rekomendacji refundacyjnych:

- 4 pozytywne: National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2016, Scottish Medicines Consortium (SMC) 2017, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2016, The Federal Joint Committee/ Institute for Quality and Efficiency in Health Care 2017;
- 3 pozytywne warunkowo: National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2016, Haute Autorité de Santé (HAS) 2016.

Natomiast All Wales Medicines Strategy Group zawiesiło postępowanie w związku z oceną NICE.

W rekomendacjach NICE 2017, CADTH 2016 zwraca się uwagę na konieczność obniżenia ceny leku. Natomiast HAS wskazał, że produkt Taltz powinien być zarezerwowany do leczenia łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów z jej ciężką przewlekłą, rozległą postacią i/lub jej istotnym wpływem psychospołecznym. W innych przypadkach korzyść rzeczywista jest niewystarczająca aby produkt Taltz był refundowany.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Taltz jest finansowany w [redacted] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), [redacted]

## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 22.08.2017r. . Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.325.2017.12.MC), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Taltz (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, 80 mg kod EAN 5909991282950 w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości 138/2017 z dnia 13 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Taltz (iksekizumab) kod EAN: 5909991282950, w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 138/2017 z dnia 13 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku Taltz (iksekizumab) kod EAN: 5909991282950, w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”
2. Raport nr OT.4351.32.2017 Wniosek o objęcie refundacją leku Taltz (Iksekizumab) w ramach programu lekowego: Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L 40.0)” Analiza weryfikacyjna Warszawa, 3 listopada 2017r.