

Rekomendacja nr 19/2019

z dnia 2 kwietnia 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Skilarence (fumaran dimetylu) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Skilarence (fumaran dimetylu) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne refundacyjne uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych technologii.

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy kliniczna, ekonomiczna oraz wpływu na budżet, charakteryzują się znacznymi ograniczeniami oraz brakiem jednolitego podejścia, co sprawia że ewentualne wnioskowanie o słuszności finansowania wnioskowanej technologii lekowej we wskazaniu łuszczycy plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u pacjentów u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne, jest utrudnione, a wyniki należy traktować z ostrożnością.

Analiza kliniczna została wykonana na podstawie porównania pośredniego w postaci metaanalizy sieciowej, co stanowi znacznie ograniczenie analizy. Porównany został fumaran dimetylu (FDM) z lekami biologicznymi aktualnie dostępnymi w programie lekowym, skierowanym do pacjentów z łuszczycą. Wspólnym komparatorem dla porównywanych technologii lekowych było najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

[REDAKTOR]
Ocena bezpieczeństwa stosowania terapii została również dokonana na podstawie badania BRIDGE gdzie porównano FDM z placebo. W grupie chorych poddanych terapii FDM, zaobserwowano statystycznie częstsze występowanie działań niepożądanych oraz poszczególnych działań niepożądanych niż w grupie chorych przyjmujących PLC.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania produktu leczniczego Skilarence były: zaburzenia żołądka i jelit, nagłe zaczerwienienie oraz limfopenia.

Większość z działań niepożądanych uznano za łagodne i nie prowadziły one do zaprzestania stosowania badanego produktu leczniczego. Jedynymi działaniami niepożądanymi, które doprowadziły do zaprzestania leczenia u >5% pacjentów były zaburzenia żołądka i jelit.

Analiza ekonomiczna w postaci analizy użyteczności kosztów została oparta na porównaniu sekwencji stosowania leczenia z FDM oraz bez FDM. [REDAKTOR]

[REDAKTOR] Należy jednak mieć na uwadze, że w związku z zastosowaniem sekwencji, analiza ta jest niespójna z założeniami przedstawionymi w analizie klinicznej, w związku z tym wiarygodność wyników cechuje się znacznymi ograniczeniami. W związku z brakiem badań porównujących założone sekwencje, prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie FDM i każdego leku biologicznego, oszacowano na podstawie otrzymanych OR i prawdopodobieństwa odpowiedzi w grupie placebo. [REDAKTOR]

[REDAKTOR]

Należy jednak mieć na uwadze, że analiza wpływu na budżet charakteryzuje się tymi samymi ograniczeniami co ekonomiczna w kontekście spójności, a dodatkowo oszacowana populacja w analizie podstawowej, najprawdopodobniej jest niedoszacowana, na co wskazują opinie eksperckie.

Mając na względzie powyższe argumenty, Prezes Agencji uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii ze względu na liczne ograniczenia oraz brak możliwości jednoznacznego wyciągnięcia wniosków z przedstawionych analiz.

Przedmiot wniosku

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

- Skilarence, (fumaran dimetylu), tabletki dojelitowe, 120 mg, 90 tabl., EAN: 8430308130574; proponowana cena zbytu netto: [REDAKTOR];
- Skilarence, (fumaran dimetylu), tabletki dojelitowe, 120 mg, 180 tabl., EAN: 8430308130574; proponowana cena zbytu netto: [REDAKTOR];

- Skilarence, (fumaran dimetylu), tabletki dojelitowe, 30 mg, 42 tabl., EAN: 8430308130574; proponowana cena zbytu netto: [REDACTED].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: ryczałt, lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu 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 – złuszczeniami się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia trwałego śladu (żywoczerwone blaszki pokryte srebrzystymi łuskami). Łuszczyca jest chorobą niezakaźną i należy do chorób o wieloczynnikowej etiologii.

Klinicznie różni się kilka postaci łuszczycy (zgodnie z konsensusem PTD z 2000 roku):

- łuszczyca zwykła (plackowata)
- łuszczyca krostkowa – z obecnością drobnych jałowych krost;
- łuszczyca stawów;
- łuszczyca paznokci;

Łuszczyca zwykła (plackowata) – z obecnością różnej wielkości rumieniowo-naciekowych blaszek łuszczykowych pokrytych uwarstwioną łuską; jest to najczęstsza postać łuszczycy; w szczególnej postaci klinicznej – łuszczyca kroplistej – obserwuje się bardzo liczne, rozsiane, drobne zmiany rumieniowo-złuszczone o średnicy kilku milimetrów; wyróżnia się następujące jej postaci:

- mało i średnio nasiloną;
- rozległą;
- erythrodermiczną.

Przebieg łuszczycy zwyczajnej jest przewlekły z epizodami zaostrzeń i stabilności. Początkowe zmiany mają charakter drobnych grudek do wykwitów (1-2 cm). Zmiany w pełni rozwinięte są większe, wielkości kilku centymetrów i pokryte mocno przylegającymi srebrzystymi łuskami (blaszki łuszczykowe). Powstałe ogniska szerzą się obwodowo, często z tworzeniem obrączek i ustępowaniem w części środkowej. Zmiany, które utrzymują się przez wiele miesięcy i lat są najczęściej zgrubiałe, charakteryzują się nierówną, hiperkeratotyczną powierzchnią. Przebieg łuszczycy jest bardzo różnorodny. W typie I charakterystyczne są rozległe wysiewy, z częstymi nawrotami, natomiast w typie II okresy bezobjawowe trwają miesiącami bądź latami, a zmiany łuszczykowe są mniej rozległe.

Łuszczycę zwykłą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rozpoznaje się, jeżeli przynajmniej w jednym ze wskaźników PASI, BSA lub DLQI pacjent uzyskał co najmniej 10 pkt.

Łuszczyca dotyczy ok. 1–3% ogólnej populacji. Szacuje się, że u 70–80% pacjentów zmiany skórne mają niewielkie nasilenie i wymagają jedynie stosowania leków miejscowych. U pozostałych pacjentów nasilenie zmian jest większe i konieczne bywa wdrożenie fototerapii, a nierzadko także leczenia ogólnego. Ocenia się, że u ok. 5–30% pacjentów z łuszczycą występuje łuszczykowe zapalenie stawów, przy czym choroba stawów może pojawić się zarówno u pacjentów z nasilonymi zmianami skórnymi, jak i u tych chorych, u których widoczne są jedynie pojedyncze ogniska łuszczycy na skórze i/lub paznokciach.

W Polsce szacuje się, że 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. Według badania przekrojowego na 210 polskich pacjentach pierwsze objawy łuszczycy występują średnio w wieku 28,5 lat. Natomiast chorobę diagnozuje się średnio w wieku 29,5 r. ż.

Łuszczycza nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, ale wywiera negatywny wpływ na stan psychiczny, fizyczny i socjalny chorego, zatem negatywnie wpływa na jakość życia. Pacjenci często rezygnują z aktywności fizycznej, ograniczają także aktywność społeczną i seksualną. Dotyczy to głównie typu I choroby, a sytuację dodatkowo może pogorszyć pojawienie się łuszczycowego zapalenia stawów.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne rekomendują leczenie biologiczne u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na fototerapię, fotochemioterapię lub klasyczne leczenie ogólnoustrojowe (metotreksat, cyklosporyna A, acytretyna). Wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego wskazują również na możliwość stosowania nowych substancji drobnocząsteczkowych jak apremilast oraz fumaran dimetylu (oceniana technologia med.). Leki te są umiejscowione w ścieżce terapeutycznej łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w momencie gdy klasyczne leczenie systemowe jest przeciwwskazane, nietolerowane lub nieskuteczne. Tym samym oceniana technologia medyczna jest możliwa do zastosowania jeszcze przed wdrożeniem leczenia biologicznego.

Ze względu na brak rejestracji leków drobnocząsteczkowych w Polsce dotychczas nie były one szerzej wykorzystywane w praktyce klinicznej. Apremilast nie jest w Polsce refundowany ze środków publicznych.

W ramach funkcjonującego programu lekowego leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0), stosowane są leki biologiczne takie jak: infliksymab (INF), adalimumab (ADA), etanercept (ETA), ustekinumab (UST). Obecnie, w ramach ww. programu lekowego dostępny jest także sekukinumab (SEK) i iksekizumab (IKS).

Biorąc pod uwagę powyższe jako komparatory dla wnioskowanej technologii lekowej wskazano: INF, ADA, ETA, UST oraz dodatkowo iksekizumab.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Skilarence zawiera substancję czynną, fumaran dimetylu (FDM) w postaci tabletek dojelitowych, podawanych doustnie.

Przeciwwzpalne i immunomodulujące działanie fumaranu dimetylu i jego metabolitu fumaranu monometyłu nie zostało w pełni wyjaśnione, ale uważa się, że wynika głównie z interakcji z wewnątrzkomórkowym zredukowanym glutationem komórek bezpośrednio biorących udział w patogenezie łuszczycy. Ta interakcja z glutationem prowadzi do zahamowania translokacji do jądra i aktywności transkrypcyjnej jądrowego czynnika wzmacniającego transkrypcję łańcucha lekkiego kappa immunoglobulin w aktywowanych limfocytach B (NF-κB).

Uważa się, że główne działanie fumaranu dimetylu i fumaranu monometyłu jest działaniem immunomodulującym, wywołującym zmianę w rozkładzie pomocniczych limfocytów T (Th) z profilu Th1 i Th17 do fenotypu Th2. Dochodzi do zmniejszenia wytwarzania cytokin zapalnych z pobudzeniem zdarzeń proapoptycznych, zahamowaniem proliferacji keratynocytów, zmniejszeniem ekspresji białek adhezyjnych i zmniejszeniem nacieku zapalnego w obrębie płytek łuszczycowych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Skilarence, lek jest wskazany do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u dorosłych wymagających farmakoterapii ogólnoustrojowej.

W związku z powyższym wnioskowane wskazanie jest węższe niż rejestracyjne, ponieważ odnosi się dodatkowo do kwestii braku możliwości zastosowania terapii innej niż biologicznej.

Ponadto Wnioskodawca definiuje populację docelową (łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej) jako przypadki, gdy wskaźnik PASI i/lub BSA > 10, a także DLQI > 10. Zgodnie z aktualnie realizowanym programem lekowym dot. leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, do leczenia kwalifikują się pacjenci m.in. z PASI > 18 – w przypadku kwalifikacji do terapii adalimumabem, etanerceptem, sekukinumabem, ustekinumabem lub iksekizumabem, albo PASI większym niż 10 – w przypadku kwalifikacji do terapii infliksymabem. W celu poprawy tolerancji produktu zaleca się rozpoczynanie leczenia od małej dawki początkowej i następnie stopniowe jej zwiększanie. W związku z powyższym w ciągu pierwszych 3 tygodni pacjent przyjmuje coraz większe dawki leki w tabletkach po 30 mg substancji czynnej. Od czwartego tygodnia leczenie zmienia się na stosowanie tylko 1 tabletki 120 mg wieczorem. Tę dawkę również zwiększa się następnie o 1 tabletkę 120 mg tygodniowo. Maksymalna dozwolona dawka dobową wynosi 720 mg.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

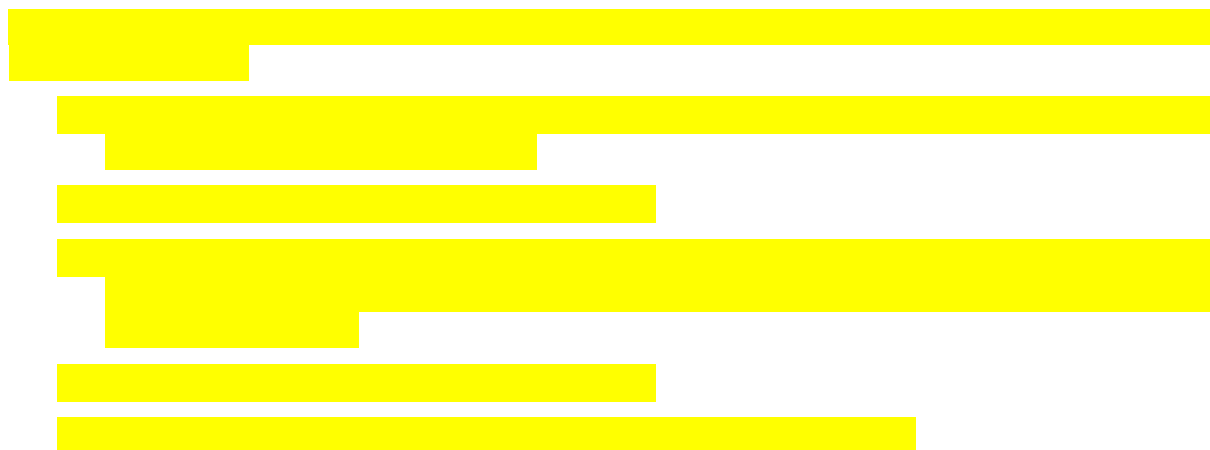
Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie 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.

W związku z brakiem odnalezienia badań dotyczących bezpośredniego porównania FDM względem komparatorów, zdecydowano się na porównanie za pośrednictwem metaanalizy sieciowej, gdzie wspólnym komparatorem było placebo (PLC).

Do analizy skuteczności włączono 1 badanie randomizowane z grupą kontrolną odnoszące się do FDM:

- BRIDGE (publikacje: Mrowietz 2017, EMA 2017) – badanie wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie III fazy; interwencja: FDM we wzrastającej dawce; komparator: placebo; pacjenci nie otrzymywali żadnych dodatkowych terapii miejscowych lub ogólnych; liczebność populacji: SAS (Chorzy niepoddani leczeniu/chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (safety analysis set) n=279 FDM, n=137 PLC; FAS (Chorzy, którzy zostali zrandomizowani, otrzymali co najmniej jedną dawkę leku/placebo oraz przeszli przez co najmniej 1 pomiar dla pierwszorzędowych punktów końcowych (full analysis set) n=267 FDM, n=131 PLC; okres leczenia: 16 tygodni okresu leczenia, po którym nastąpił okres obserwacji, trwający maksymalnie 12 miesięcy;



Jako istotny klinicznie punkt końcowy w analizie wskazano PASI 75.

[Redacted text block]

W analizie posłużono się następującymi wskaźnikami:

- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- MD ang. *mean difference*, różnica średnich;
- RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyk.

Skuteczność

Odpowiedź na leczenie oceniana w skali PASI

[Redacted text block]

Zmiana oceny jakości życia w skali DLQI

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane

[Redacted text block]

Ciężkie zdarzenia niepożądane

[Redacted text block]

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Badanie BRIDGE

W okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni nie zanotowano żadnego zgonu (odnotowanego w czasie trwania leczenia lub w czasie do 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki), zarówno w grupie stosującej FDM, jak i PLC - wynik nieistotny statystycznie.

Ciężkie działania niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia

Nie odnotowano żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego powstałego w trakcie trwania leczenia w żadnej z badanych grup.

Działania niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia

W okresie obserwacji 16 tygodni, odnotowano istotnie statystycznie wyższą szansę (w grupie FDM w porównaniu do grupy stosującej PLC) wystąpienia:

- ponad 4-krotnie działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia ogółem – OR=4,21 (95% CI: 2,73; 6,49);
- blisko 27-krotnie zaburzenia krwi i układu chłonnego ogółem - OR=26,85 (95% CI: 3,66; 196,89);
- blisko 5-krotnie limfopenii lub eozynofilii - OR=4,87 (95% CI: 2,06; 11,49);
- ponad 4,5-krotnie parastezji - OR=4,59 (95% CI: 1,21; 17,42);
- ponad 12-krotnie zaburzenia naczyniowe ogółem - OR=12,24 (95% CI: 3,75; 39,80);
- ponad 15-krotnie zaczerwienienia - OR=15,10 (95% CI: 3,62; 63,01);
- ponad 4-krotnie zaburzenia żołądka i jelit ogółem - OR=4,15 (95% CI: 2,66; 6,49);
- blisko 3,5-krotnie biegunki - OR=3,42 (95% CI: 1,01; 5,83);

- ponad 3-krotnie bólu nadbrzusza - OR=3,12 (95% CI: 1,54; 6,33);
- ponad 5-krotnie bólu brzucha - OR=5,24 (95% CI: 2,19; 12,51);
- ponad 3-krotnie nudności - OR=3,18 (95% CI: 1,21; 8,39);
- blisko 3-krotnie zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem - OR=2,85 (95% CI: 1,48; 5,51);
- ponad 4,5-krotnie rumienia - OR=4,59 (95% CI: 1,36; 15,44);
- ponad 3,5-krotnie uczucia pieczenia - OR=3,64 (95% CI: 1,07; 12,41).

Odnotowano niższą o 95% szansę wystąpienia zakażenia i zarażenia pasożytniczego w grupie stosującej FDM – OR=0,05 (95% CI: 0,004; 0,53).

Odnotowano istotną statystycznie różnicę ryzyk (wskaźniki OR nie wykazały istotności statystycznej) na niekorzyść FDM w porównaniu do PLC w zakresie:

- zaburzeń układu nerwowego ogółem RD=0,05 (95% CI: 0,001; 0,10);
- zaburzeń ogólnych w miejscu podania ogółem – RD=0,05 (95% CI: 0,01; 0,10).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między FDM oraz PLC w zakresie: bólu głowy, uderzeń gorąca, wzdęć, wymiotów, dyskomfortu w obrębie brzucha, niestrawności, zaparc, zaburzeń jelitowych, świądu, zmęczenia oraz uczucia gorąca.

Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia między FDM a PLC.

W publikacji EMA 2017 podano informację, że jednym ciężkim zdarzeniem niepożądanym powstałym w trakcie leczenia raportowanym u więcej niż 1 chorego w dowolnej grupie było migotanie przedsionków (zdarzenie wystąpiło u 2 chorych w grupie FDM).

Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia

Odnotowano blisko 3,5-krotnie wyższą szansę wystąpienia zdarzenia niepożądanego powstałego w czasie trwania leczenia ogółem w grupie stosującej FDM w porównaniu do PLC.

W grupie chorych poddanych terapii FDM, zaobserwowano statystycznie częstsze występowanie działań niepożądanych oraz poszczególnych działań niepożądanych niż w grupie chorych przyjmujących PLC.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego, limfopenia, eozynofilia, zaburzenia układu nerwowego, parestezje, zaburzenia naczyniowe (w tym zaczerwienienie), zaburzenia żołądka i jelit, biegunka, ból nadbrzusza, ból brzucha, nudności oraz zaparcia, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem, rumień, uczucie pieczenia, zaburzenia ogólne zaobserwowano w grupie chorych leczonych FDM (wynik istotny statystycznie).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania produktu leczniczego Skilarence w ramach badania klinicznego III fazy (1102) z udziałem pacjentów chorych na łuszczycę były:

- zaburzenia żołądka i jelit (62,7%);
- nagłe zaczerwienienie (20,8%);
- limfopenia (10,0%).

Większość z działań niepożądanych uznano za łagodne i nie prowadziły one do zaprzestania stosowania badanego produktu leczniczego. Jedynymi działaniami niepożądanymi, które doprowadziły do zaprzestania leczenia u >5% pacjentów były zaburzenia żołądka i jelit.

Specjalne ostrzeżenia zawarte w ChPL Skilarence dotyczą na zaburzeń leukocytów i limfocytów, wpływu leku na układ odpornościowy, choroby układu przewodu pokarmowego, czynności nerek i wątroby, zaczerwienień oraz laktozy znajdującej się w składzie produktu.

Na stronach instytucji monitorujących bezpieczeństwo leków takich ja: Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB) oraz Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration, FDA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących produktu leczniczego Skilarence.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, że odnalezione doniesienia naukowe, nie pozwalały na bezpośrednie porównanie wnioskowanej technologii lekowej z wybranymi komparatorami. Porównanie to zostało wykonane za pomocą metaanalizy sieciowej, co stanowi znaczne ograniczenie, zatem wnioskowanie o skuteczności oraz bezpieczeństwie ocenianej technologii powinno być traktowane z ostrożnością.

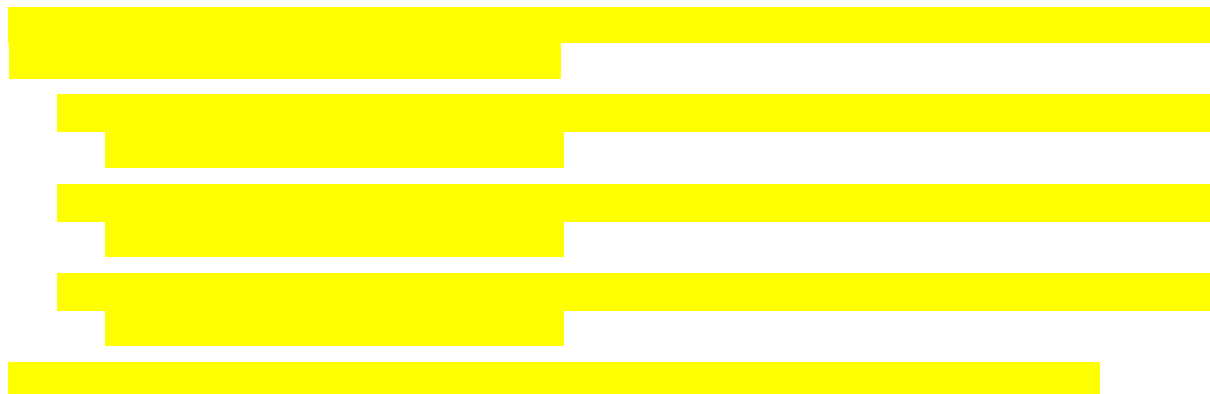
Ponadto analiza kliniczna jest niespójna z analizą ekonomiczną oraz analizą wpływu na budżet gdzie zostały porównane sekwencje leczenia z zastosowaniem FDM oraz bez jego zastosowania. Należy mieć na uwadze, że w związku z aktualnym programem lekowym oraz wnioskowanym wskazaniem, przyjęcie założenia porównania FDM z lekami biologicznymi, bez zastosowania sekwencji stosowania, nie odpowiada aktualnej praktyce klinicznej.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- W badaniu BRDIGE większość chorych stanowili pacjenci o nasileniu umiarkowanym, którzy nie stosowali wcześniej terapii systemowej. Ponadto nie przedstawiono analizy dla populacji ITT (ang. *intention-to-treat*, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem)
- We włączonych do metaanalizy badaniach, brak jest jednolitego stopnia nasilenia łuszczycy i nie zawsze jest tak samo definiowane.

Ponadto w badaniach włączonych do metaanalizy pojawiają się niespójności dotyczące schematów dawkowania, różnic w okresie obserwacji i leczenia, ocenianych punktów końcowych oraz charakterystyce populacji.

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*.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 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.

W ramach oceny opłacalności przedstawiono analizę użyteczności kosztów (ang. *cost-utility analysis*, CUA). Oszacowania przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym. W modelu przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W analizie założono sekwencje leczenia z wykorzystaniem FDM oraz bez wykorzystania FDM:

- Interwencja: FDM → leczenie lekiem biologicznym → BSC;
- Komparator: leczenie lekiem biologiczny → BSC.

W ramach leczenia lekiem biologicznym rozpatrywano stosowanie adalimumabu (ADA), etanerceptu (ETA), infliksimabu (INF), ustekinumabu (UST) lub złożenia wszystkich opcji terapii biologicznej, [REDACTED]

ICUR obliczony w wyniku analizy ekonomicznej porównujące interwencję z:

- Uśrednionym komparatorem:

- Z perspektywy NFZ:

[REDACTED]
[REDACTED]

- Z perspektywy wspólnej:

[REDACTED]
[REDACTED]

- W sekwencji z:

- ADA:

- Z perspektywy NFZ:

[REDACTED]
[REDACTED]

- Z perspektywy wspólnej:
 - [redacted]
 - [redacted]
- ETA:
 - Z perspektywy NFZ:
 - [redacted]
 - [redacted]
 - Z perspektywy wspólnej
 - [redacted]
 - [redacted]
- INF
 - Z perspektywy NFZ:
 - [redacted]
 - [redacted]
 - Z perspektywy wspólnej:
 - [redacted]
 - [redacted]
- UST
 - Z perspektywy NFZ:
 - [redacted]
 - [redacted]
 - Z perspektywy wspólnej:
 - [redacted]
 - [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ograniczenia

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 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.

Ze względu na brak randomizowanych badań klinicznych wykazujących przewagę leku Skilarence w zakresie skuteczności nad komparatorem refundowanym we wnioskowanym wskazaniu, zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

Poniższe wyniki uwzględniają publikację danych refundacyjnych DGL NFZ za listopad 2018 r. (wnioskodawca uwzględnił dane za styczeń 2017 – październik 2018 r.).

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Skilarence, przy której koszt całkowity sekwencji z wykorzystaniem FDM (BSC) nie jest wyższy od kosztu całkowitego refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. sekwencji

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.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ+pacjent) w 2 letnim horyzoncie czasowym. Oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa wynosi:

- [redacted] pacjentów w 1 roku;
- [redacted] pacjentów w 2 roku;

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono:

- koszty fumaranu dimetylu oraz leków biologicznych (adalimumab, infliksymab, ustekinumab, etanercept);
- koszty podania leków;
- koszty diagnostyki i kwalifikacji do programu;
- koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty BSC i leków stosowanych w remisji choroby.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będzie wzrost wydatków o:

- z perspektywy NFZ
 - [redacted]
 - [redacted] mln PLN w 1 roku;
 - [redacted] mln PLN w 2 roku;
 - [redacted]
 - [redacted] mln PLN w 1 roku;
 - [redacted] mln PLN w 2 roku;
- Z perspektywy wspólnej
 - [redacted] :

- [redacted] mln PLN w 1 roku;
- [redacted] mln PLN w 2 roku.
- [redacted]:
 - [redacted] mln PLN w 1 roku;
 - [redacted] mln PLN w 2 roku.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca przetestował wpływ poszczególnych parametrów na wyniki analizy, dotyczące skuteczności klinicznej, charakterystyki pacjentów oraz alternatywnych wartości kosztów (34 parametry).

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości nie przekraczają wyniku uzyskanego dla wariantu maksymalnego. Wnioskodawca wskazuje, że największy wpływ na wyniki analizy (>20%) miało uwzględnienie:

- [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted]
- [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted]
- [redacted]
 - [redacted]
 - [redacted]
- [redacted]
 - [redacted]

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy, podobnie jak w przypadku analizy ekonomicznej, jest brak spójności założeń odnoszących się do interwencji i komparatora z z analizą kliniczną.

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- [redacted]

Należy jednak mieć na uwadze, że przyjęto najmniejszą wartość podaną w opublikowanych AWA. Wariant maksymalny obliczono natomiast jako średnią z liczby chorych kwalifikujących się do leczenia biologicznego oraz podzielił otrzymany wynik na 2 lata przyjętego w analizie horyzontu czasowego (dane z AWA dla leku Humira). W związku z powyższym, wskazana populacja może być

niedoszacowana, w szczególności z uwagi na fakt, że oszacowania ekspertów klinicznych wskazują, że pacjentów z łuszczycą plackowatą w stopni od umiarkowanego do ciężkiego, wymagających aktualnie leczenia biologicznego jest od 9000 do 11000, natomiast w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej od 20% do 70% byłoby leczonych FDM.

- Należy zwrócić uwagę, że w przypadku opakowania 30 mg, 42 tab potrzebnego do pierwszych 3 tygodni stosowana, dopłata pacjenta jest znacznie wyższa od dopłaty przy pozostałych opakowaniach wnioskowanego leku

Obliczenia własne Agencji

Jak wskazano wcześniej w ramach obliczeń własnych analitycy Agencji uwzględnili aktualne dane kosztowe dotyczące ETA, jednak wprowadzone zmiany spowodowały nieznaczny wzrost oszacowanych wcześniej wydatków.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do 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.

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

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 wytyczne kliniczne dotyczące łuszczycy:

- PTD 2018 (Polskie Towarzystwo Dermatologiczne);
- NICE 2012 (aktualizacja z 2017) (National Institute for Health and Care Excellence) – Wielka Brytania;
- EDF/EADV/IPC (European Dermatology Foundation/European Academy of Dermatology and Venereology/ International Psoriasis Council);

Wytyczne EDF/EADV/IPC (2015) odnoszą się do estrów kwasu fumarowego – stosowanie wskazane do leczenia indukcyjnego.

NICE (2017) w opublikowanych wytycznych dotyczących leczenia łuszczycy nie wymienia fumaranu dimetylu; dostępne są natomiast odrębne rekomendacje dotyczące oceny technologii, gdzie uwzględniono FDM w leczeniu łuszczycy.

Zdaniem Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD 2018), ester dimetylowy kwasu fumarowego może być stosowany w terapii indukcyjnej i podtrzymującej. Powinien być rozważony u chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, szczególnie jeśli terapia metotreksatem jest przeciwwskazana, nietolerowana lub nieskuteczna, jednak ze względu na brak rejestracji tej grupy leków w Polsce dotychczas nie były one szerzej wykorzystywane.

Wnioskodawca, w trakcie wyszukiwania zidentyfikował następujące wytyczne praktyki klinicznej: BAD 2017, 2017b, EDF/EADV/IPC 2015 i 2017, AMA 2012, PTD 2018. Szczegółowe informacje nt. dodatkowych rekomendacji, znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego dostarczonej przez wnioskodawcę.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje:

- NICE 2017 (National Institute for Health and Care Excellence) – Wielka Brytania;
- SMC 2018 (Scottish Medicines Consortium) – Szkocja.

W powyższych rekomendacjach wskazano na stosowanie fumaranu dimetylu we wskazaniu umiarkowana do ciężkiej łuszczycy po nieskuteczności leczenia systemowego lub gdy istnieją przeciwwskazania do leczenia lekami biologicznymi ze względu na stan choroby lub preferencje chorego (SMC). NICE wskazuje na stosowanie leku w przypadku umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy, po nieskuteczności leczenia systemowego z wykorzystaniem innych, niż leki biologiczne, lub kiedy te nie mogą być zastosowane.

Ponadto odnaleziono następujące informacje:

- AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group – Walia) w 2017 r. odstąpiło od wydania rekomendacji, gdyż wniosek spełniał kryteria odrzucenia w związku z równoczesną oceną NICE;
- NCPE (National Centre for Pharmacoeconomics – Irlandia) w 2018 r. rekomendował przeprowadzenie pełnej oceny HTA dla leku Skilarence we wskazaniu leczenie umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających ogólnoustrojowej terapii; dodatkowo przedstawiono informację, że w związku z przeprowadzonymi negocjacjami w lutym 2019 r. irlandzki HSE (Zarządu Funduszu Zdrowia, Health Service Executive) zatwierdził refundację leku w tym wskazaniu;
- na stronie Zorginstituut Nederland (Holandia) odnaleziono informację o włączeniu leku Skilarence do listy leków 1A, na której znajduje się lek Tacfidera zawierający tę samą substancję czynną.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.01.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.3880.2018.KZ; PLR.4600.3881.2018.KZ, PLR.4600.3882.2018.KZ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Skilarence, (fumaran dimetylu), tabletki dojelitowej, 120 mg, 90 tabl., EAN: 8430308130574, Skilarence, (fumaran dimetylu), tabletki dojelitowej, 120 mg, 180 tabl., EAN: 8430308130574, Skilarence, (fumaran dimetylu), tabletki dojelitowej, 30 mg, 42 tabl., EAN: 8430308130574 w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne, 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 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 24/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Skilarence (fumaran dimetylu) we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Skilarence (fumaran dimetylu) we wskazaniu: leczenie dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne
2. Raport nr OT.4330.1.2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Skilarence (fumaran dimetylu) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne. Analiza weryfikacyjna.