

Rekomendacja nr 64/2019

z dnia 5 sierpnia 2019 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Taltz
(iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml, 2 wstrzykiwacze
1 ml, w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego
zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5,
M07.1, M07.2, M07.3)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Taltz (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN 5909991282950, w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe i wyniki analiz farmakoekonomicznych oraz wytyczne kliniczne stwierdza, że finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej jest niezasadne.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa iksekizumabu (IXE) u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS) o przebiegu agresywnym przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego z [redacted] w oparciu o 5 badań RCT tj. SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 porównujące IXE z placebo (PLC) oraz [redacted].

Wyniki analizy klinicznej przedstawiono odrębnie dla populacji pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi, pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia biologicznego oraz pacjentów z ŁZS z współwystępującą łuszczycą plackowatą (ŁP). Należy zauważyć, iż w badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy nie wyodrębniono subpopulacji pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą plackowatą. W związku z powyższym wnioskodawca, na podstawie charakterystyk populacji w badaniach przyjął, iż ww. jednostki chorobowe współwystępują u większości chorych i wyniki uzyskane dla tej populacji ekstrapolował zarówno z badania SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2.

Wyniki porównania pośredniego wskazały na brak istotnych statystycznie różnic we wszystkich populacjach w zakresie następujących punktów końcowych: jakości życia,

ocenianej przy wykorzystaniu kwestionariuszy HAQ-DI i SF-36 PCS oraz odpowiedzi na leczenia wg kryteriów ACR20, ACR70, PASI75, PASI90.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść IXE zaobserwowano jedynie w populacji z ŁZS i łuszczycą plackowatą dla punktu końcowego ACR50 dla parametru iloraz szans (OR). Niemniej dla parametru różnica ryzyk (RD) nie osiągnięto istotnej statystycznie różnicy w tym zakresie.

Istotną statystycznie przewagę iksekizumabu nad komparatorem wykazano również dla punktu końcowego DAS28-CRP po 24 tyg. w populacji wcześniej nieleczonej lekami biologicznymi. Nie uzyskano znamiennej statystycznie różnicy w populacji pacjentów po niepowodzeniu DMARD lub z nietolerancją TNF-alfa.

Ponadto w ramach oceny Agencji uwzględniono badania wtórne – 3 przeglądy systematyczne (Wu 2018, Dressler 2019 i Lu 2019) porównujące terapie stosowane w ŁZS.

Zgodnie z metaanalizą 2019 rankingowanie ocenianych technologii za pomocą wartości powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingową (SUCRA) wykazało, że iksekizumab jest najmniej skuteczną w odniesieniu do ACR20 substancją spośród wszystkich aktualnie refundowanych w ramach programu lekowego B.35. Przy czym należy podkreślić, że nie wszystkie różnice były istotne statystycznie.

W metaanalizie Wu 2018 do porównania ocenianego leku i sekukinumabu nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy terapiami w odniesieniu do skuteczności wyrażonej w skali ACR20 oraz ACR50 (w 24. tygodniu terapii). W przeglądzie systematycznym Dressler 2019 wykazano brak różnic dla porównania iksekizumabu z adalimumabem w odniesieniu do punktów końcowych oceniających odpowiedź na leczenie wg ACR20 oraz jakość życia wg skali HAQ-DI.

W ramach analizy profilu bezpieczeństwa przedstawiono zestawienie zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas terapii iksekizumabem [redacted]. U pacjentów stosujących iksekizumab zdarzenia niepożądane zareportowano u prawie 70% pacjentów, [redacted]. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi zarówno w grupie iksekizumabu i [redacted] były infekcje.

Należy zaznaczyć, że analiza ekonomiczna wnioskodawcy obarczona jest wieloma ograniczeniami. Poważnym ograniczeniem analizy jest brak uwzględnienia wszystkich komparatorów dla iksekizumabu, które [redacted]

W związku z powyższym w ramach oszacowań Agencji uwzględniono [redacted] oraz skorygowany odsetek pacjentów z populacji DMARD-ir, u których dochodzi do [redacted]. W wariancie z uwzględnieniem RSS, wyniki obliczeń Agencji są mniej korzystane dla iksekizumabu vs [redacted] w porównaniu z wynikami uzyskanymi przez wnioskodawcę, jednak nie zmieniają wnioskowania. Wskazują one, że stosowanie produktu leczniczego Taltz we wnioskowanym programie lekowym w miejsce [redacted]

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała, [redacted]

Należy podkreślić, że analiza wpływu na budżet płatnika publicznego również cechuje się ograniczeniami, analogicznie jak w przypadku analizy ekonomicznej.

Oszacowania Agencji [redacted]

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Taltz (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN 5909991282950 z ceną zbytu netto w wysokości [redacted] zł.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej – lek dostępny w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (łZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”. Poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie. Lek ma być finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej – 1184.0, Iksekizumab. Przedstawiono instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Łuszczycowe zapalenie stawów (łZS, ang. *psoriatic arthritis*, ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) to przewlekła immunologiczna choroba zapalna stawów u chorych na łuszczycę, zaliczana do spondyloartropatii.

Etiologia choroby nie jest znana, wśród prawdopodobnych przyczyn wymienia się predyspozycje genetyczne, a także urazy oraz zakażenia wirusowe i bakteryjne.

łZS związane jest przede wszystkim z zapaleniem stawów obwodowych, stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych oraz/lub przyczepów ścięgnistych. Choroba ma przebieg zmienny, z okresami zaostrzeń i remisji, a z czasem prowadzi do inwalidztwa.

Braak jest szczegółowych danych dotyczących zapadalności lub chorobowości ŁZS w Polsce. Zakładając, że na łuszczycę choruje około 2% populacji, liczbę chorych z ŁZS można szacować w granicach od ok. 40 tys. do 230 tys.

Zgodnie z danymi NFZ w 2018 r. w Polsce leczonych było ok. 17 000 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (z rozpoznaniem według kodów ICD-10: L40.5 lub M07.1, lub M07.2, lub M07.3). U prawie 7 tys. pacjentów z tej grupy chorych w latach 2014 – 2018 rozpoznano również łuszczycę plackowatą. Natomiast liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)” w latach 2016-2018 wynosiła odpowiednio: 1 189, 1 390 i 1 622.

Na uwagę zasługuje również fakt, iż u znacznego odsetka pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych w programie B.35 Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) rozpoznano w latach 2014 – 2018 łuszczycę plackowatą. W 2018 r. odsetek pacjentów z łuszczycą plackowatą stwierdzaną obecnie lub w przeszłości stanowił 42% wszystkich leczonych (w 2018 r. 697 z 1647 osób). Z drugiej strony należy zauważyć, iż w programie B.47 Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0) liczba pacjentów, u których występowało rozpoznanie łuszczycowe zapalenie stawów była niewielka (34 osoby w 2018 r.).

Alternatywna technologia medyczna

Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w pierwszej kolejności leczenia pacjentów z ŁZS po nieskuteczności leczenia konwencjonalnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. *disease-modifying antirheumatic drugs* DMARD) zalecają inhibitory TNF-alfa (etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol), a następnie inhibitory IL-17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab), które są bardziej preferowane od inhibitora IL-12/23 (ustekinumabu). W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo leczenia monoterapią inhibitorem TNF wytyczne zalecają zmianę terapii na inny inhibitor TNF-alfa, co jest bardziej preferowane niż zmiana na inhibitor IL-17. Zgodnie z wytycznymi inhibitor IL-17 jest bardziej preferowany od inhibitora IL-12/23, który jest natomiast bardziej zalecany niż abatacept i tofacytynib.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r., obecnie finansowane są ze środków publicznych w Polsce następujące substancje czynne: sekukinumab, certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, infliksimab oraz golimumab w ramach programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”. Oprócz terapii pacjentów z ŁZS w ramach programu lekowego, refundowane są również niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby: metotreksat i sulfasalazyna oraz leki immunosupresyjne: cyklosporyna A.

Wnioskodawca jako komparator dla iksekizumabu wybrał

Do 3 najczęściej stosowanych leków w agresywnym łuszczycowym zapaleniu stawów (ŁZS) zaliczane są: adalimumab, golimumab i etanercept, które łącznie posiadają ponad 91,1% udziałów w tym programie (dane dla 2018 r.), które mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię i powinny być w analizie uwzględnione jako komparatory.

Podkreślenia wymaga fakt, iż kompleksowa ocena iksekizumabu wobec innych biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby została także przeprowadzona w procedurze refundacyjnej w innych agencjach europejskich. Również inne leki podlegające ocenie Agencji we wskazaniu ŁZS, w tym sekukinumab porównywane były względem wszystkich możliwych komparatorów, refundowanych w programie B35.

W związku z powyższym w analizach wnioskodawcy powinny zostać uwzględnione jako komparatory wszystkie leki wymienione w programie lekowym B35.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Taltz zawiera substancję czynną iksekizumab, która jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 immunoglobuliny G (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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) zarejestrowane wskazania leku Taltz obejmują:

- Łuszczycyca plackowata

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

- Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)

Produkt leczniczy Taltz jest wskazany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w wystarczającym stopniu na terapię jednym lub wieloma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARD - *disease-modifying anti-rheumatic drug*) albo nie tolerują takiego leczenia.

Wnioskowane wskazanie jest

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 i bezpieczeństwa terapii iksekizumabem przeprowadzono na podstawie 5 randomizowanych badań klinicznych (opisanych w 9 publikacjach):

badania porównujące iksekizumab (IXE) z placebo (PLC):

- SPIRIT-P1 opisujące wyniki leczenia IXE vs PLC pacjentów nieleczonych wcześniej biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (bLMPCh) (2 publikacje pełnotekstowe: Mease 2017 i Coates 2017 oraz 1 abstrakt konferencyjny Strand 2017) - wieloośrodkowe, prospektywne, kontrolowane PLC i adalimumabem (ADA) badanie kliniczne III fazy z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Hipoteza badania: *superiority* dla porównań IXE vs PLC, badanie nie było zaprojektowane w celu przeprowadzenia porównania z ADA. Okres obserwacji: 24 tyg. – faza podwójnie zaślepiena. Liczba pacjentów N=417 (ITT ang. *intention-to-treat analysis*, analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem), w tym w poszczególnych grupach: IXE Q4W (IXE 160 mg w tyg. 0, a później 80 mg co 4 tyg.): N=107, IXE Q2W (IXE 160 mg w tyg. 0, a później 80 mg co 2 tyg.): N=103, PLC: N=106, ADA: N=101;
- SPIRIT-P2 opisujące wyniki leczenia IXE vs PLC pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia bLMPCh (2 publikacje pełnotekstowe: Nash 2017 i Nash 2018) - wieloośrodkowe, prospektywne, kontrolowane PLC badanie kliniczne III fazy z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Hipoteza badania: *superiority*. Okres obserwacji: 24 tyg. – faza podwójnie zaślepiena. Liczba pacjentów N=363 (ITT), w tym w poszczególnych grupach: IXE Q4W: N=118, IXE Q2W: N=122, PLC: N=123.

Jakość ww. badań została oceniona z wykorzystaniem kryteriów Cochrane Handbook. Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie we wszystkich analizowanych domenach.

Dodatkowo, w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa, przedstawiono wyniki:

- długoterminowej kontynuacji badania SPIRIT-P1 opisującej wyniki leczenia IXE vs PLC pacjentów nieleczonych wcześniej bLMPCh (2 publikacje pełnotekstowe – Gottlieb 2018 i van der Heijde 2018 oraz 3 abstrakty konferencyjne: Chandran 2018, Helliwell 2108a, Helliwell 2018b);
- długoterminowej kontynuacji badania SPIRIT-P2 opisującej wyniki leczenia IXE vs PLC pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia bLMPCh (2 publikacje pełnotekstowe – Genovese 2018 i Kavanaugh 2018).

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa posłużono się m.in. następującymi parametrami:

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

W ramach przedstawionych badań stosowano następujące skale i kwestionariusze:

- Skala ACR 20/50/70 – amerykańska skala oceny choroby (ang. *American College of Rheumatology 20/50/70 criteria*) dedykowana reumatoidalnemu zapaleniu stawów (RZS). Poprawa zdefiniowana jako zmniejszenie liczby bolesnych i obrzękniętych stawów o 20% (ACR20), o 50% (ACR50) lub o 70% (ACR70) oraz poprawa o odpowiednio 20%, 50% lub 70% w trzech z pięciu kryteriów: ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta, ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza, pomiar zdolności funkcjonalnej [najczęściej *Health Assessment Questionnaire* (HAQ)], wynik wizualnej analogowej skali bólu i wynik badania OB lub białka C-reaktywnego (CRP). Odsetek chorych uzyskujących poprawę ACR20/50/70 oznacza odsetek pacjentów, u których doszło do 20%/50%/70% redukcji liczby bolesnych i obrzękniętych stawów z jednoczesnym stwierdzeniem poprawy w trzech (z 5) wymienionych wyżej parametrów. Wyższy wynik ACR wskazuje na większą poprawę. ACR20 uważa się za minimalną istotną klinicznie odpowiedź, ACR50 przyjęto jako wskaźnik odpowiedzi istotnej

klinicznie, zaś ACR70 uważana jest za redukcję choroby zbliżoną do remisji. Kryteria skuteczności leczenia według ACR pozwalają opisać tylko zmianę aktywności choroby, a nie ostateczną jej aktywność pod wpływem zastosowanego leczenia.

- *Psoriasis Area and Severity Index (PASI)* - Wskaźnik uwzględniający rozległość i nasilenie zmian skórnych w łuszczycy. Określa rumień, grubość wykwitów i nawarstwienie łuski w skali od 0 (brak zmian) do 4 (bardzo mocno nasilone zmiany) oraz zajęłą powierzchnię w czterech lokalizacjach — głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne w zakresach od 0 (< 10%) do 6 (90–100%). Maksymalny wynik skali wynosi 72 punkty. PASI 75 – odsetek pacjentów, u których osiągnięto 75% poprawę w stosunku do wyjściowego wyniku osiągniętego w skali PASI. PASI 90 – odsetek pacjentów, u których osiągnięto 90% poprawę. PASI 100 – odsetek pacjentów, u których osiągnięto 100% poprawę. Im wyższy wynik, tym nasilenie łuszczycy jest większe.
- Skala LEI (ang. *Leeds Enthesitis Index*) ocenia występowanie zajęcia przez chorobę sześciu miejsc: przyczepów ścięgna Achillesa, przyśrodkowych kłykci udowych, bocznych nadkłykci ramiennych (po lewej i po prawej stronie każde z miejsc). Wynik mieści się w zakresie od 0 do 6. Wyższy wynik oznacza większe nasilenie choroby.
- *Leeds Dactylitis Index-Basic (LDI-B)* - Wskaźnik do oszacowania rozmiaru i tkliwości zapalenia palców. Umożliwia różnicowanie między dactylitis z bolesnością i bez. Stosunek obwodu zajętego chorobowo palca do przeciwległego, niezmiennego palca mierzy się tak blisko podstawy, jak to możliwe, za pomocą daktylometru. Minimalna różnica stanowi 10% zmianę obwodu palca objętego dactylitis. Jeśli zajęte są palce symetryczne, stosuje się wartości normatywne oparte na średnich populacyjnych. Współczynnik obwodu mnoży się przez wynik bolesności. 0 = brak bolesności; 1 = obecność bolesności.
- *Minimal Disease Activity (MDA)*, Minimalna aktywność choroby - Pacjenci spełniający co najmniej 5 z następujących kryteriów: tkliwość/ból stawów ≤ 1 , opuchnięta liczba stawów ≤ 1 ; wynik w skali PASI ≤ 1 ; lub zajęcie powierzchni ciała przez łuszczycę $\leq 3\%$; ocena bólu ≤ 15 mm w skali VAS; ogólna ocena pacjenta ≤ 20 mm w skali VAS; wynik w skali HAQ-DI $\leq 0,5$; wynik w skali LEI ≤ 1 . Spełnienie poszczególnych kryteriów oznacza lepszy stan zdrowia pacjenta.
- Kwestionariusz SF-36 (ang. *the Short Form (36) Health Survey*) ocenia jakość życia w chorobie. Ankieta SF-36 zawiera 36 pytań podzielonych na 8 kategorii, które oceniają ból, funkcjonowanie fizyczne, ogólny stan zdrowia, zmęczenie/witalność, zdrowie psychiczne, funkcjonowanie społeczne i ograniczenia spowodowane problemami natury fizycznej lub psychicznej. SF-36 jest miarą ogólną, w której możliwe są porównania różnych chorób. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.
- Skala DAS28-CRP (ang. *Disease Activity Score-28 with C-Reactive Protein, CRP*) służy do oceny aktywności choroby na podstawie następujących kryteriów: obrzęk stawów — liczba tkliwych stawów (w skali od 0 do 28), dokonana przez chorego ocena ogólnego stanu zdrowia lub aktywności choroby oraz aktualne stężenie białka C-reaktywnego. Na podstawie uzyskanej punktacji, aktywność choroby interpretuje się następująco: remisja choroby (<2,6), mała aktywność choroby (2,6 –3,2), średnia aktywność choroby (3,2 –5,1), wysoka aktywność choroby (> 5,1).
- *Visual Analog Scale (VAS)* - Wizualna skala analogowa używana jest w przypadkach, kiedy istnieje potrzeba, aby pacjent ocenił w sposób ilościowy – na specjalnej skali o wartościach od 0 do 100 mm (0 – brak bólu, 100 – ból trudny do zniesienia), aktywność swojej choroby lub ogólny swój stan zdrowia. Im wyższy wynik tym wyższy stopień nasienia choroby.
- Skala oceny niepełnosprawności (HAQ-DI, ang. *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) obejmuje ocenę czynności drobnego ruchu kończyn górnych, czynności ruchowe kończyn dolnych i czynności, które dotyczą zarówno kończyn górnych, jak i dolnych.

Kwestionariusz przedstawia 20 czynności, które pacjent ocenia w 4-stopniowej skali pod względem trudności jaką sprawia choremu wykonanie opisanego działania. Wskaźnik niepełnosprawności od 0 (brak niepełnosprawności) do 3 (bardzo poważna niepełnosprawność). Wyższy wynik oznacza większe nasilenie choroby.


- *Numerical Rating Scale (NRS)*: świąd i zmęczenie - Numeryczna skala oceny dotycząca świądu oraz zmęczenia obejmuje punktację z zakresu od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak świądu/zmęczenia, natomiast 10 – najgorszy wyobraźalny świąd/największe wyobraźalne zmęczenie. Im wyższy wynik tym wyższy stopień nasilenia choroby.
- *Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)* - Skala ta jest wykorzystywana do oceny nasilenia zmian łuszczycowych w obrębie paznokci. Wskaźnik opiera się na ocenie płytki paznokcia i wału paznokciowego. Każdy paznokieć dzieli się linią poziomą i pionową na cztery kwadranty i następnie ocenia się każdy z nich. Za każdy objaw obecny w danym kwadrancie przydzielany jest 1 punkt. Istnieje kilka wariantów badania, w najdokładniejszym z nich, w przypadku łącznej oceny paznokci dłoni i stóp, NAPSI może maksymalnie wynosić 640 punktów. Im wyższy wynik tym wyższy stopień nasilenia choroby.
- *Static Physician Global Assessment of psoriasis (sPGA)* - Wskaźnik służący do jednorazowej oceny w momencie badania. To zazwyczaj 5-, 6- lub 7-stopniowa skala określająca średnie nasilenie rumienia, łuski i nacieku w kategoriach: brak zmian, zmiany łagodne, umiarkowane czy bardzo nasilone. Istnieją skale PGA zawierające pośrednie kategorie nasilenia zmian – prawie bez zmian, łagodne do umiarkowanego, umiarkowane do ciężkiego, bardzo mocno nasilone. Skala nie uwzględnia powierzchni i lokalizacji zmian skórnych. 0="bez zmian"; 1="prawie bez zmian".
- *Body Surface Area (BSA)* - Wskaźnik określa procent powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe w zakresie od 0 do 100. Przy obliczaniu wartości BSA wykorzystywana jest reguła dziewiątek, która była pierwotnie stosowana w szacowaniu powierzchni oparzeń. Każda z określonych lokalizacji (głowa i szyja, prawa kończyna górna, lewa kończyna górna, klatka piersiowa, brzuch, górna część pleców, dolna część pleców, prawe udo, lewe udo, prawe podudzie, lewe podudzie) w przybliżeniu odpowiada 9% całej powierzchni skóry, a 1% to powierzchnia krocza. Inna metoda oceny powierzchni zmian skórnych zakłada, że powierzchnia dłoni pacjenta odpowiada 1% całej powierzchni skóry. Jest to powierzchnia całej dłoni (wraz z palcami) pacjenta, nie lekarza oceniającego. Im wyższy wynik tym wyższy stopień nasilenia choroby.

Skuteczność kliniczna

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono odrębnie dla: pacjentów nieleczonych wcześniej biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (bLMPCh) (badanie SPIRIT-P1), pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu bądź nietolerancji leczenia bLMPCh (badanie SPIRIT-P2) oraz pacjentów, u których ŁZS towarzyszyła łuszczycy plackowata (badanie SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2).

Należy zauważyć, iż w badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy nie wyodrębniono subpopulacji pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą plackowatą. W związku z powyższym wnioskodawca, na podstawie charakterystyk populacji w badaniach przyjął, iż ww. jednostki chorobowe współwystępują u większości chorych i wyniki uzyskane dla tej populacji ekstrahował zarówno z badania SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2.

W zakresie zmiany jakości życia wyniki porównania pośredniego wskazały na:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IXE vs  zarówno z zastosowaniem kwestionariusza HAQ-DI, jak i w zakresie komponenty fizycznej kwestionariusza SF-36 w obu analizowanych populacjach tj. pacjenci nieleczeni wcześniej bLMPCh oraz pacjenci po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia bLMPCh.

Ze względu na brak wyodrębnionych danych dla subpopulacji chorych na łuszczycowe zapalenie stawów ze współwystępującą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego nie przeprowadzono porównania dla populacji chorych na łZS i łuszczycę plackowatą.

W odniesieniu do klinicznie istotnych punktów końcowych związanych z przebiegiem choroby odnotowano w ramach porównania pośredniego:

- ✓ brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy technologiami dla wszystkich trzech analizowanych populacji w następujących punktach końcowych: ACR20, ACR70, PASI75 oraz PASI90;
- ✓ istotną statystycznie różnicę zaobserwowano jedynie w populacji z łZS i łuszczycą plackowatą dla punktu końcowego ACR50. Szansa osiągnięcia odpowiedzi na leczenie wg ACR50 była ok. 2,5 razy większa w grupie IXE vs [REDACTED], OR = 2,49 95% CI [1,02; 6,11]. Niemniej jednak nie osiągnięto istotnej statystycznie różnicy w tym zakresie dla parametru RD.
- ✓ istotną statystycznie przewagę iksekizumabu nad kompartorem wykazano jedynie dla punktu końcowego DAS28-CRP po 24 tyg., MD: -0,56 95%CI [-1,00; -0,12] w populacji wcześniej nieleczonej lekami biologicznymi.

Nie uzyskano znamiennej statystycznie różnicy w populacji pacjentów po niepowodzeniu lub z nietolerancją terapii biologicznej.

Natomiast przeprowadzenie porównania w populacji pacjentów z łZS i łuszczycą plackowatą nie było możliwe.

Skuteczność praktyczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy nie odnaleziono badań efektywności rzeczywistej dla ocenianej interwencji.

Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił osobno wyniki dla populacji pacjentów nieleczonych lekami biologicznymi (SPIRIT-P1) oraz pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia bLMPCh (SPIRIT-P2).

W badaniach [REDACTED] wnioskodawca przedstawił wyniki dla połączonych populacji.

Podkreślenia wymaga fakt, iż w badaniach [REDACTED] niż miało to miejsce w badaniach SPIRIT-P1, SPIRIT P-2 oraz [REDACTED], co uniemożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego. Zatem przedstawiono zestawienie jakościowe danych.

W badaniach stosowanie terapii iksekizumabem [REDACTED] wiązało się z występowaniem zdarzeń niepożądanych.

U pacjentów stosujących iksekizumab zdarzenia niepożądane zareportowano u prawie 70% pacjentów, natomiast w badaniach dotyczących terapii [REDACTED].

Według badań włączonych do analizy najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi zarówno w grupie iksekizumabu i [REDACTED] były infekcje. U pacjentów leczonych iksekizumabem występowały one częściej w populacji leczonej uprzednio lekami biologicznymi niż u pacjentów wcześniej nieleczonych (37% vs 28%).

Dodatkowe informacje dot. bezpieczeństwa

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (m.in. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA oraz Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration – FDA; Medicines and Healthcare products Regulatory Agency - MHRA) nie odnaleziono informacji/komunikatów/zawiadomień dotyczących bezpieczeństwa stosowania iksekizumabu.

Na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono dane dotyczące zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia produktem Taltz. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (4 299 przypadków);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (2 064 przypadki);
- zakażenia i zarażenia (1 739 przypadków).

Odnaleziono także zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Taltz w bazie ADRR. Najwięcej zgłoszeń dotyczyło:

- ogólnych zaburzeń i reakcji w miejscu podania (703 przypadki);
- zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (397 przypadków);
- zakażeń i zarażeń pasożytniczych (348) przypadków).

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego Taltz do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą:

- infekcje górnych dróg oddechowych;
- odczyny w miejscu wstrzyknięcia;
- immunogenność;
- nadwrażliwość.

Skuteczność i bezpieczeństwo iksekizumabu w populacji badania SPIRIT-P2 (pacjenci po niepowodzeniu terapii biologicznej) z fazy przedłużonej badania

W ramach analizy uwzględniono dodatkowo publikację Geneovese 2018, przedstawiającą wyniki uzyskane przez pacjentów w fazie przedłużonej badania SPIRIT-P2.

W badaniu oceniano skuteczność i bezpieczeństwo iksekizumabu wśród pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia bLPMCh w okresie od 24 do 156 tygodnia.

W zakresie oceny skuteczności nie przeprowadzono analizy porównawczej, zatem odstąpiono od przedstawienia wyników.

W zakresie bezpieczeństwa leczenia ocenianego w 156. tygodniu analizy nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events* AE), ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events* SAE) i przerwania terapii z powodu AE. Wyniki są zbliżone do uzyskanych w fazie podwójnie zaślepionej badania.

Skuteczność i bezpieczeństwo iksekizumabu na podstawie opracowań wtórnych

Dodatkowo, w ramach oceny Agencji, uwzględniono 3 przeglądy systematyczne (Wu 2018, Dressler 2019 i Lu 2019), które, pomimo, iż

[redacted], stanowią cenne źródło informacji zarówno dla porównania iksekizumabu z [redacted], jak i innych możliwych komparatorów. W związku z powyższym przedstawiono poglądowo wyniki ww. przeglądów systematycznych, jako dodatkowe źródła informacji o skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych terapii.

W odnalezionej metaanalizie Lu 2019 porównywano skuteczność i bezpieczeństwo syntetycznych oraz biologicznych celowanych leków modyfikujących przebieg choroby podczas indukcyjnej fazy terapii.

W ramach niniejszej analizy odniesiono się jedynie do wyników uzyskanych dla ocenianego leku, substancji czynnych dostępnych w ramach programu lekowego B.35 (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab), jak również dla leku podlegającemu aktualnie ocenie Agencji w ramach tego samego programu lekowego – tofacytynibu.

Metaanaliza badań wykazała wyższą skuteczność wszystkich wyżej wymienionych terapii w porównaniu do placebo w odniesieniu do poprawy wyniku w skali ACR20 oraz PASI75.

W odniesieniu do ogólnego stosunku korzyści do ryzyka, w publikacji wskazano infliksymab, adalimumab, golimumabu i sekukinumab jako opcje terapeutyczne bezpieczniejsze i efektywniejsze niż pozostałe analizowane substancje czynne (w tym iksekizumab) podczas indukcyjnej fazy terapii.

Rankingowanie ocenianych technologii za pomocą wartości powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingową (SUCRA) wskazało, że iksekizumab jest najmniej skuteczną w odniesieniu do ACR20 substancją spośród wszystkich aktualnie refundowanych w ramach programu lekowego B.35.

Ranking pod względem zmiany w skali ACR20 przedstawia się następująco (od najwyższej do najniższej skuteczności): infliksymab, golimumab, etanercept, adalimumab, sekukinumab 300 mg, sekukinumab 150 mg, certolizumab pegol, iksekizumab 80 mg Q2W, iksekizumab 80 mg Q4W, tofacytynib, placebo.

Ranking pod względem zmiany w skali PASI75 przedstawia się następująco (od najwyższej do najniższej skuteczności): infliksymab, adalimumab, iksekizumab 80 mg Q4W, iksekizumab 80 mg Q2W, sekukinumab 300 mg, golimumab, etanercept, sekukinumab 150 mg, tofacytynib, placebo. Należy podkreślić, że skala PASI odnosi się do nasilenia łuszczykowych zmian skórnych, a nie łuszczykowego zapalenia stawów.

W odniesieniu do bezpieczeństwa analizowanego jako częstość zdarzeń niepożądanych określono następującą hierarchię (w kolejności od najbezpieczniejszej do najmniej bezpiecznej terapii): adalimumab, placebo, sekukinumab 300 mg, sekukinumab 150 mg, certolizumab pegol, infliksymab, golimumab, tofacytynib, iksekizumab 80 mg Q4W, iksekizumab 80 mg Q2W.

Ranking w odniesieniu do bezpieczeństwa analizowanego jako częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawia się następująco (w kolejności od najbezpieczniejszej do najmniej bezpiecznej terapii): golimumab, adalimumab, sekukinumab 150 mg, sekukinumab 300 mg, etanercept, tofacytynib, placebo, infliksymab, iksekizumab 80 mg Q4W, certolizumab pegol, iksekizumab 80 mg Q2W.

W publikacji Lu 2019 odnotowano umiejscowienie iksekizumabu blisko punktu początkowego skali SUCRA, co wskazuje na niskie bezpieczeństwo iksekizumabu przy średniej skuteczności w porównaniu z pozostałymi aktywnymi komparatorami.

Metaanaliza Wu 2018 porównywała skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów IL-6, IL-12/23 oraz IL-17. Odnosząc się jedynie do porównania ocenianego leku i sekukinumabu (jedyna technologia refundowana uwzględniona w badaniu), w odniesieniu do skuteczności wyrażonej w skali ACR20 oraz ACR50 (w 24. tygodniu terapii) nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy terapiami, natomiast ranking SUCRA wskazał, że najskuteczniejszy był sekukinumab 300 mg/mc, następnie sekukinumab 150 mg/mc, iksekizumab 80 mg/ 2 tyg. i iksekizumab 80 mg/mc. Jednocześnie ranking SUCRA odnoszący się do bezpieczeństwa wskazał, że sekukinumab w obu analizowanych dawkach jest

bezpieczniejszy niż iksekizumab. W odniesieniu do tolerancji terapii (ocenianej jako przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych) najlepiej tolerowany był sekukinumab w dawce 150 mg/mc, następnie sekukinumab 300 mg/mc, iksekizumab 80 mg/mc, iksekizumab 80 mg co 2 tyg.

Przegląd systematyczny Dressler 2019 odnosi się do wyników bezpośredniego porównania iksekizumabu z adalimumabem. Wykazano brak różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w odniesieniu do skuteczności wyrażonej za pomocą skali ACR20 oraz ACR50, a także brak różnic istotnych statystycznie odnoszących się do jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy HAQ-DI oraz SF-36.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, m.in.:

- brak jest badań porównujących bezpośrednio IXE z biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (bLMPCh) z wyjątkiem badania SPIRIT-P1 porównującego iksekizumab z [REDAKTOWANE]

Brak jest również porównania z aktywnymi komparatorami, aktualnie refundowanymi w analizowanym wskazaniu.

- różnice istotne statystycznie na korzyść iksekizumabu wykazano w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi jedynie dla punktu końcowego DAS28-CRP oraz u pacjentów z ŁZS i łuszczycą plackowatą dla punktu końcowego ACR50. Nie są to jednak pierwszorzędowe punkty końcowe. Należy podkreślić, że skala odpowiedzi American College of Rheumatology (ACR) pierwotnie służyła do oceny odpowiedzi u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Nie jest jasne, jaka odpowiedź ACR wskazuje na istotny klinicznie wpływ na leczenie u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, mimo iż skala jest powszechnie stosowana w badaniach dotyczących ŁZS. W programie lekowym miarą adekwatnej odpowiedzi na leczenie są kryteria PsARC (kryteria poprawy klinicznej w łuszczycowym zapaleniu stawów) i DAS28 lub DAS.
- w badaniu SPIRIT-P1 łuszczycą plackowatą współwystępowała u 92-96% pacjentów, a częstość zajęcia $\geq 3\%$ powierzchni ciała przez zmiany łuszczycowe wynosiła 64-73%. W badaniu SPIRIT-P2 łuszczycą plackowatą współwystępowała u 92-97% pacjentów, a częstość zajęcia $\geq 3\%$ powierzchni ciała wynosiła 55-57%, natomiast w przypadku badań dla komparatora – [REDAKTOWANE]

Zdaniem Agencji porównanie pośrednie wyników pochodzących z analizowanych badań, z racji braku danych odnoszących się do odsetka pacjentów, u których współwystępują ww. jednostki chorobowe oraz różnic w zakresie rozległości zmian znacznie utrudnia możliwość wnioskowania na temat różnic w skuteczności zastosowanych u pacjentów terapii.

- analiza bezpieczeństwa dla iksekizumabu (badania SPIRIT P-1 i SPIRIT P-2) oraz dla jednego badania dotyczącego skuteczności [redacted] była prowadzona w 24 tygodniu. Natomiast w badaniach [redacted]. Z tego względu mniej zdarzeń niepożądanych mogło być raportowanych dla [redacted] w porównaniu z iksekizumabem, dla którego okres obserwacji był dłuższy.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Ponadto na niepewność wyników analizy klinicznej wpływają następujące kwestie:

- wyniki dla fazy przedłużonej badania SPIRIT-P2, przedstawione w niniejszej analizie w celu poszerzenia wiedzy z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii iksekizumabem, nie są dotąd opublikowane w formie pełnego tekstu, co argumentowano faktem, iż badanie jest jeszcze w trakcie.
- [redacted] Należy zwrócić uwagę na fakt, iż dane pozyskane w ten sposób mogą nieznacznie odbiegać od danych rzeczywistych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Jako instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme, RSS) zaproponowano rozwiązanie:

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 zł 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując produkt leczniczy Taltz (iksekizumab, IXE) z [REDAKTOWANE], przy wykorzystaniu analizy minimalizacji kosztów (ang. *cost-minimization analysis*, CMA). W oszacowaniach uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ). Ze względu na fakt, iż wniosek dotyczy finansowania IXE w ramach programu lekowego, brak jest współpłacenia pacjenta. Tym samym perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego. Analizę przeprowadzono w 18-miesięcznym horyzoncie czasowym (równym maksymalnemu okresowi leczenia w ramach programu lekowego leczenia ŁZS przy pierwszym podawaniu leku).

W analizie wnioskodawcy uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne obejmujące koszty: leków i ich podania, kwalifikacji do programu i monitorowania terapii. Koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty leczenia standardowego (leki niebiologiczne) uznano za koszty nieróżniące.

Wyniki przedstawiono dla trzech subpopulacji:

- populacja pacjentów nieleczonych wcześniej biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (bLMPCh) (DMARD-ir)

- populacja pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh (TNF-ir)

- [REDACTED]
- populacja pacjentów z tłuszczycowym zapaleniem stawów i współistniejącą łuszczycą (ŁZS + ŁP).

[REDACTED]

W uzupełnieniu dokumentacji przedstawiono także dwa dodatkowe warianty CMA:

1. uwzględniający cenę komparatora [REDACTED], przy czym nie wskazano powyższego oszacowania jako wariantu podstawowego.

Cenę zbytu netto produktu leczniczego Taltz obliczono w taki sposób, aby koszt stosowania wnioskowanej interwencji nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej tj. [REDACTED].

Ceny przedstawiono odrębnie dla trzech ocenianych subpopulacji. Według szacunków wnioskodawcy przeprowadzonych w ramach analizy podstawowej, [REDACTED]

Zgodnie z wynikami jednokierunkowej analizy wrażliwości [REDACTED]

Ograniczenia analizy

Wszystkie ograniczenia wiarygodności oraz niepewności oszacowań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii, znajdują zastosowanie również w odniesieniu do oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii medycznej.

Ponadto na niepewność oszacowań analizy ekonomicznej mają wpływ następujące kwestie:

- Populacja uwzględniona w analizie obejmuje 3 odrębne subpopulacje pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. [REDACTED]. Wnioskodawca nie przeprowadził porównania skuteczności między ocenianymi w analizie ekonomicznej populacjami. Niemniej jednak, w związku z założeniem porównywalnej skuteczności IXE względem [REDACTED] w analizowanych subpopulacjach, zasadnym byłoby również rozważenie przeprowadzenia jednej analizy minimalizacji kosztów dla populacji łącznej. Przedstawienie powyższego scenariusza wydaje się być zasadne ze względu na fakt, iż tak skumulowana populacja reprezentuje w rzeczywistości sposób włączania pacjentów do leczenia w obecnym programie lekowym leczenia ŁZS o przebiegu agresywnym;
- [REDACTED], co można uznać za wybór zasadny. Jednakże w analizie nie uwzględniono wszystkich technologii opcjonalnych refundowanych w ramach przedmiotowego programu B35, [REDACTED], co w ocenie Agencji stanowi podejście niewystarczające;

[REDACTED]

[REDACTED]

- należy zwrócić uwagę, iż przyjęto w niej 18-miesięczny horyzont czasowy, zgodny z czasem trwania leczenia w programie lekowym. Jednocześnie należy podkreślić, iż program dopuszcza ponowne włączenie pacjenta do leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby, co może wskazywać, iż rzeczywisty czas finansowania ocenianej interwencji w ramach programu lekowego jest dłuższy niż zakładany horyzont czasowy.

Obliczenia własne Agencji

Ze względu na uwagi Agencji odnośnie niektórych założeń przyjętych przez wnioskodawcę w analizie podstawowej, przeprowadzono oszacowania własne dla wariantu z RSS. Założenia przyjęte w ramach CMA wyszczególniono poniżej:

[REDACTED]

[REDACTED]

- ze względu na dużą niepewność założeń dotyczących przyjętego odsetka pacjentów z populacji DMARD-ir, u których dochodzi do [REDACTED] (na podstawie publikacji Moon 2018), przyjęto wartość alternatywną na poziomie [REDACTED]

Konserwatywnie przyjęto, że wszyscy pacjenci nieodpowiadający na terapię będą mieli zwiększoną dawkę leku.

Ponadto, w związku z brakiem uwzględnienia [REDACTED] jako komparatorów dla wnioskowanej interwencji w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów w ramach programu lekowego B.35, przygotowano dodatkowy wariant analizy wykonany metodą minimalizacji kosztów (CMA) porównujący koszty stosowania IXE z [REDACTED], zakładający porównywalną skuteczność tych leków. Obliczenia przeprowadzono wykorzystując najbardziej aktualne dane sprzedażowe z komunikatu Departamentu Gospodarki Lekami NFZ (DGL) dot. wielkości refundacji za okres styczeń – marzec 2019 r., opublikowanego 28 czerwca 2019 r. W modelu przyjęto średni koszt leków na podstawie danych DGL.

Ograniczenie analizy stanowi fakt, iż

. Dodatkowo koszt stosowania leku Taltz porównano z kosztem stosowania leku Xeljanz (TOF, tofacytynib), który jest obecnie oceniany w ramach procedury refundacyjnej dla programu lekowego dotyczącego leczenia ŁZS.

W wariantcie , wyniki obliczeń Agencji są znacznie mniej korzystne w zakresie opłacalności stosowania iksekizumabu vs w porównaniu z wynikami obliczeń wnioskodawcy, jednak nie zmieniają wniosku.

Stosowanie produktu leczniczego Taltz we wnioskowanym programie lekowym w miejsce

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 brakiem wykazania wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Należy jednak wskazać, iż oszacowana w analizie wnioskodawcy cena nie stanowi ceny wynikającej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, gdyż nie stanowi technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji urzędowa wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Xeljanz (tofacytynib), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi z perspektywy NFZ (w analizowanym przypadku jest to infliksymab) (w analizowanym przypadku jest to adalimumab).

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 system ochrony zdrowia w przypadku decyzji o refundacji produktu leczniczego Taltz (iksekizumab) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym u pacjentów dotychczas nieleczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (bLMPCh) oraz pacjentów po niepowodzeniu leczenia bLMPCh w ramach rozszerzenia istniejącego programu lekowego B.35. „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”, przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Ze względu na brak dopłaty pacjenta do technologii dostępnych w ramach programów lekowych, odstąpiono od przedstawiania wyników z perspektywy wspólnej, gdyż są one tożsame z wynikami analizy z perspektywy NFZ. Oszacowania przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej pacjentów, którzy będą stosować ocenianą technologię oszacowano na [redacted] w I oraz [redacted] osób w II roku refundacji.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Ograniczenia analizy

Niepewność wnioskowania na podstawie wyników analizy wpływu na budżet jest uzależniona m.in. od następujących aspektów:

- [redacted]
- [redacted]
- możliwości niedoszacowania liczebności populacji docelowej - Wyjściowa liczebność populacji została oszacowana na podstawie danych pochodzących z protokołów posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (z okresu kwiecień 2012 – kwiecień 2017). [redacted]
[redacted]
[redacted] Wiarygodność tych oszacowań jest trudna do zweryfikowania, ze względu na duże rozbieżności w liczbie pacjentów mogących stosować wnioskowaną terapię wskazanej przez ekspertów i brak innych źródeł mogących posłużyć weryfikacji tych założeń. Należy zauważyć, że dane uzyskane od NFZ wskazują na dużą dynamikę wzrostu liczby pacjentów w programie. Od 2016 r. liczba pacjentów w programie wzrastała o ok. 17% rocznie. Ponadto oszacowania populacji docelowej dla leku Xeljanz (tofacytynib), który również podlega ocenie Agencji w tym samym wskazaniu, co iksekizumab, [redacted]
[redacted]
- niepewnościami związanymi z prognozami zmian w strukturze rynku - [redacted]
[redacted]

- [redacted];
- analiza wpływu na budżet wnioskodawcy nie zawiera wariantu, w którym testowano parametr obciążony dużą niepewnością, kluczowy dla wnioskowania o jej wyniku – [redacted]

Obliczenia własne Agencji

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia stwardnienia rozsianego, w tym także rekomendacje polskie:

- Tłustochowicz 2016 (Polska);
- American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis, ACR/NPF 2018 (Stany Zjednoczone);
- National Institute for Health and Care Excellence, NICE 2018a, NICE 2018b; NICE 2017b, NICE 2017 (Wielka Brytania)
- European League Against Rheumatism, EULAR 2015 (europejskie);
- Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, GRAPPA 2016 (międzynarodowe).

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych leczenie biologiczne jest zalecane u pacjentów z aktywnym ŁZS po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia konwencjonalnymi DMARD lub NLPZ, w zależności od typu choroby. Najczęściej zalecane jest rozpoczęcie leczenia biologicznego od inhibitora TNF-alfa. Wytyczne GRAPPA 2015 i ACR/NPF 2018 (obie warunkowo) oraz NICE 2018a/2018b wskazują, na możliwość zastosowania w pierwszej kolejności inhibitora IL-17).

Najnowsze wytyczne ARC/NPF 2018 w pierwszej kolejności po nieskuteczności leczenia konwencjonalnymi DMARD zalecają inhibitory TNF-alfa (etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol), a następnie inhibitory IL-17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab), które są bardziej preferowane od inhibitora IL-12/23 (ustekinumabu), który z kolei jest bardziej zalecany niż abatacept i tofacytynib. W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo leczenia monoterapią inhibitorem TNF wytyczne ARC/NPF 2018 zalecają zmianę terapii na inny inhibitor TNF-alfa, co jest bardziej preferowane niż zmiana na inhibitor IL-17, który jest bardziej preferowany od inhibitora IL-12/23, który z kolei jest bardziej zalecany niż abatacept i tofacytynib.

Zgodnie z polskimi zaleceniami z 2016 r. leczenie ŁZS powinno być kompleksowe i oparte na wytycznych EULAR.

Jedynie w najnowszych wytycznych ACR/NPF 2018 oraz NICE 2018 odniesiono się do iksekizumabu. Pozostałe wytyczne nie zawierają informacji na temat tego leku, gdyż zostały opublikowane przed jego rejestracją w analizowanym wskazaniu, która miała miejsce w 2018 roku.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również 6 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania iksekizumabu w leczeniu pacjentów z ŁZS, w tym:

4 pozytywne:

- Scottish Medicines Consortium (SMC 2018), Szkocja;

- Haute Autorité de Santé (HAS 2018), Francja;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2018), Wielka Brytania;
- Gemeinsame Bundesausschuss, Institute for Quality and Efficiency in Health Care (GBA, IQWiG 2018), Niemcy;

1 pozytywną warunkową:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH 2018), Kanada;

1 negatywną:

- National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2018), Irlandia.

W rekomendacjach pozytywnych iksekizumab jest rekomendowany do stosowania w leczeniu ŁZS u dorosłych pacjentów, którzy nie uzyskali adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub wykazali nietolerancję na co najmniej jeden biologiczny lek modyfikujący przebieg choroby.

W rekomendacji pozytywnej warunkowej CADTH 2018 rekomenduje refundację iksekizumabu we wskazaniu ŁZS u pacjentów, którzy wykazali brak adekwatnej odpowiedzi lub nietolerancję na leczenie co najmniej jednym lekiem biologicznym, pod warunkiem zapewnienia takiej ceny leku, aby generował oszczędności w porównaniu z innymi lekami biologicznymi.

W negatywnej rekomendacji NCPE 2018 nie zaleca przeprowadzenia pełnej analizy farmakoekonomicznej oraz nie rekomenduje refundacji iksekizumabu po zaproponowanej cenie.



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.05.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.4647.2018.13.KZ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Taltz (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN 5909991282950, w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”, 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 67/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny leku Taltz (iksekizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny leku Taltz (iksekizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Taltz (iksekizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.23.2019; data ukończenia: 25.07.2019 r.