

## Rekomendacja nr 80/2022

z dnia 23 sierpnia 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Tremfya (guselkumab)

w ramach programu lekowego:

**„Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej  
(ICD-10:L40.0)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Tremfya (guselkumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10:L40.0)”, **pod warunkiem** obniżenia kosztów terapii i wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zapewniającego neutralny efekt dla budżetu płatnika publicznego.

### Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy poszerzenia kryteriów kwalifikacji do ww. programu lekowego dla guselkumabu (GUS) poprzez dodanie chorych z postacią umiarkowaną (z PASI >10) oraz zniesienie ograniczenia czasowego leczenia (96 tyg.) dla chorych leczonych GUS z postacią ciężką łuszczycy plackowatej. Aktualnie, dla populacji z PASI >10 (umiarkowana i ciężka postać) refundowane jest leczenie adalimumabem (ADA), certolizumabem pegol (CERT), etanerceptem (ETA), infliksymabem (INF) i tyldrakizumabem (TIL).

Zaproponowana w ocenianym wniosku cena leku Tremfya (guselkumab) [redacted] zwiększania populacji leczonej guselkumabem (porównanie z ceną oszacowaną na podstawie danych NFZ).

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że stosowanie guselkumabu u dorosłych z łuszczycą plackowatą jest skuteczniejsze niż stosowanie adalimumabu w zakresie odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako co najmniej 75% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej (PASI 75, pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach VOYAGE 1 i VOYAGE 2).

Nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie porównań bezpośrednich względem wszystkich komparatorów dla GUS. W porównaniach pośrednich przeprowadzonych metodą metaanalizy sieciowej wskazano na wyższą skuteczność guselkumabu względem leków refundowanych w obecnym programie lekowym w zakresie wpływu na objawy łuszczycowego zapalenia stawów (PASI 100, PASI 90, PASI 75). Przy czym wnioskowanie o efekcie jest ograniczone przyjętą metodyką porównania pośredniego.

Według oszacowań analizy ekonomicznej inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Oszacowany ICUR, w wariancie z RSS, znajduje się [REDAKTOWANE] progu opłacalności tylko w przypadku porównania z certolizumabem. Względem pozostałych komparatorów wnioskowany lek jest [REDAKTOWANE]

Uwzględniono również, że zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, refundacja leku Tremfya, w ramach wnioskowanego programu lekowego, spowoduje [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego, w wariancie z RSS, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Niepewność powyższych wyników jest związana ze sposobem określenia liczebności populacji docelowej i założeń dotyczących udziałów w rynku poszczególnych terapii. Wg oszacowań Agencji wydatki inkrementalne wyniosą odpowiednio ok. [REDAKTOWANE]

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w tym rozszerzenie populacji docelowej dla leku Tremfya o pacjentów z umiarkowaną postacią choroby, kwalifikujących się do programu lekowego, uzasadnione jest obniżenie kosztów wnioskowanej terapii oraz zapewnienie neutralnego wpływu na budżet.

#### **Przedmiot wniosku**

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

- Tremfya (guselkumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1 amp.-strzyk. 1 ml, GTIN: 05413868113006; cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach programu lekowego, w istniejącej grupie limitowej (1212.0, Guselkumab).

#### **Problem zdrowotny**

Łuszczyca jest niezakaźną, przewlekłą, ogólnoustrojową chorobą zapalną, która charakteryzuje się specyficznymi zmianami skórnymi wynikającymi z nadmiernego rogowacenia naskórka. Jej występowanie uzależnia się od czynników genetycznych oraz środowiskowych. Dziedziczny charakter tego schorzenia stwierdzono u około 30% chorujących osób.

Do oceny stopnia nasilenia łuszczycy plackowatej stosuje się m.in. następujące wskaźniki:

- PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index) – wskaźnik rozległości i nasilenia zmian łuszczykowych. Ocenie poddane zostają: głowa, tułów, kończyny dolne oraz górne. Ostateczny wynik PASI może przyjąć wartości w przedziale 0-72, przy czym im wyższy wynik tym większy stopień nasilenia zmian łuszczykowych;
- BSA (ang. Body Surface Area) – skala służąca do oceny powierzchni ciała objętej zmianami łuszczykowymi. Chory może uzyskać od 0 do 100%, przy czym im wyższy wynik, tym większy stopień nasilenia choroby;
- DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index) – wskaźnik jakości życia zależnej od zmian skórnych. Służy do określenia stopnia, w jakim dolegliwości skórne wpływają na jakość życia. Wynik może zawierać się w przedziale 0-30. DLQI  $\geq$  21 ocenia się jako bardzo mocno obniżona jakość życia.

Biorąc pod uwagę stopień nasilenia zmian oraz ich rozległość, wyróżnia się następujące rodzaje łuszczycy plackowatej:

- łuszczycę łagodną – gdy wskaźnik PASI i/lub BSA <10, a wskaźnik DLQI <10;
- łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej – spełnienie jednego kryterium (czyli BSA  $\geq$ 10% lub PASI  $\geq$ 10 pkt, lub DLQI  $\geq$ 10 pkt). Łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej obejmuje także, niezależnie od rozległości choroby, wszystkie przypadki łuszczycy krostkowej uogólnionej oraz łuszczycę erythrodermiczną (erythrodermię łuszczycową).

Przy wysokich wskaźnikach PASI oraz BSA i jednocześnie niskim wskaźniku DLQI można zakwalifikować chorobę jako ciężką postać łuszczycy.

Łuszczycę dotyczy około 2% populacji w Europie i Stanach Zjednoczonych, w Azji i Afryce występuje rzadziej. Częstość występowania łuszczycy w populacji polskiej określa się na ok. 3%.

Według danych MZ z 2019 roku, rejestrowana zapadalność na łuszczycę w Polsce w całej populacji wyniosła 0,13%, co przekłada się na 28,2 tys. przypadków. Współczynnik zapadalności rejestrowanej w całej populacji wyniósł 73,2 na 100 tys. ludności.

Łuszczycę predysponuje do rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) oraz szeregu innych schorzeń ogólnoustrojowych, w tym powikłań sercowo-naczyniowych, zaburzeń gospodarki lipidowej i ostatecznie może doprowadzić do zespołu metabolicznego.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano leki dostępne dla ocenianej populacji w programie B.47 tj. adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol i tyldrakizumab.

Wybór komparatorów uznano za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Guselkumab IgG1 $\lambda$  jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), które selektywnie wiąże się z interleukiną 23 (IL-23) z wysoką swoistością i powinowactwem. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, guselkumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Tremfya jest lekiem stosowanym w leczeniu:

- umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego;
- w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD).

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Guselkumab jest aktualnie refundowany w populacji dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim (PASI > 18), a maksymalny czas leczenia chorych tym lekiem w programie wynosi 96 tygodni.

### **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.

Do analizy klinicznej włączono:

- 2 badania randomizowane III fazy: VOYAGE 1 i VOYAGE 2, w których porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu względem adalimumabu i placebo (I etap badania) oraz względem adalimumabu (II etap badania) u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej (wynik  $\geq 3$  pkt. w skali IGA;  $\geq 12$  pkt. w skali PASI oraz  $\geq 10\%$  BSA) przez co najmniej 6 miesięcy, będących kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii. Liczebność populacji w obu badaniach VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2 wynosiła odpowiednio 837 i 992 chorych. W badaniach przez pierwszych 16 tygodni chorzy otrzymywali GUS, ADA lub PLC, a następnie chorzy otrzymujący placebo rozpoczęli terapię guselkumabem.
- 5 badań obserwacyjnych: 3 retrospektywne i 2 prospektywne (publikacje Bardazzi 2022, Del Alcázar 2021, Hung 2021, Penso 2021, PERSIST). Skuteczność i bezpieczeństwo GUS analizowano w badaniu del Alcázar 2021, Bardazzi 2022 oraz PERSIST 2021, z kolei w badaniu Hung 2021 oceniano tylko skuteczność, a w badaniu Penso 2021 wyłącznie bezpieczeństwo guselkumabu.

Ponadto uwzględniono 11 przeglądów systematycznych przeprowadzonych nie wcześniej niż w 2020 roku, spełniających kryterium populacji i interwencji (Armstrong 2021, Armstrong 2022, Blauvelt 2022, Johnson 2021, Leonardi 2022, Sbidian 2022, Shear 2021, Wang 2021, Wright 2021, Yang 2020, Yang 2021).

Nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie porównań bezpośrednich względem wszystkich komparatorów dla GUS. Zdecydowano o wykorzystaniu wyników porównań pośrednich dla GUS względem TIL, ETA, INF i CERT pochodzących z odnalezionych przeglądów systematycznych zawierających NMA. Dodatkowo dla porównania GUS względem TIL zidentyfikowano poster konferencyjny zawierający wyniki analizy MAIC (Van Sanden 2020).

Ocenę wiarygodności głównych badań przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. W badaniach VOYAGE 1 i VOYAGE 2 ogólne ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie (niejasne ryzyko dotyczyło zaślepienia badania z uwagi na brak opisu metody zaślepienia).

Pierwszorzędowym punktem końcowym analizowanych prób była ocena odpowiedzi na leczenie PASI 75, którą definiowano jako co najmniej 75% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej.

### *Skuteczność*

#### GUS vs ADA (porównanie bezpośrednie)

Wyniki metaanalizy danych z badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 dla 24 tyg. okresu obserwacji wykazały, iż istotnie statystycznie (IS) większy odsetek pacjentów stosujących terapię GUS w porównaniu do grupy otrzymującej ADA uzyskał odpowiedź PASI 100 (OR=2,29 (95% CI: 1,81; 2,90); NNT=6), PASI 90 (OR=2,98 (2,08; 4,27); NNT=5) i PASI 75 (OR=3,64 (2,71; 4,89); NNT= 6).

Po 24 tyg. zarówno wynik w skali IGA<sup>1</sup> wynoszący 0, jak i 0/1 odnotowano istotnie statystycznie częściej u chorych otrzymujących GUS niż u chorych leczonych ADA (odpowiednio: OR= 2,50 (1,99; 3,14); NNT= 5; OR= 3,01 (2,33; 3,88); NNT= 5).

Uzyskane wyniki w skali DLQI i w skali PSSD<sup>2</sup> wskazują na wyższą skuteczność GUS w porównaniu do ADA w zakresie poprawy jakości życia.

W przypadku oceny przeprowadzonej za pomocą skali SF-36<sup>3</sup> przewagę GUS odnotowano dla podskali objawów fizycznych dla 16 i 24 tygodni oraz dla podskali objawów psychicznych dla 24 tygodni (dla 16 tyg. leczenia różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie).

Przewaga GUS nad ADA została wykazana również w zakresie redukcji nasilenia objawów depresji i lęku w skali HADS<sup>4</sup> oraz względem poprawy wyników w skali WLQ<sup>5</sup> w czasie 24 tygodni.

Znamienną statystycznie przewagę GUS nad ADA odnotowano w obydwu analizowanych okresach obserwacji w zakresie redukcji wyniku w skali HADS-A, oceniającej nasilenie lęku. Nie wykazano natomiast różnic w zakresie oceny nasilenia depresji w tej skali.

Istotne różnice na korzyść GUS odnotowano również dla: obciążenia fizycznego oraz wydajności w pracy ocenianych wg skali WLQ, jednocześnie nie wykazano IS różnic w odniesieniu do oceny: wymagań umysłowych i interpersonalnych.

#### Skuteczność długookresowa GUS

Skuteczność terapii oceniana wg PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 wśród chorych odpowiadających na leczenie GUS utrzymywała się w czasie (ocena do 252 tyg.).

#### Porównanie pośrednie

- GUS vs ETA

Wyniki metaanaliz sieciowych przeprowadzonych w ramach odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują na istotnie statystycznie większą w grupie GUS niż w grupie ETA szansę uzyskania PASI 100, PASI 90 i PASI 75. Ponadto, wyniki metaanalizy w publikacji Sbidian 2022 wskazują także na przewagę GUS nad ETA w zakresie odpowiedzi na leczenie (PGA 0/1), nie wykazano natomiast IS różnic między GUS i ETA w zakresie jakości życia.

- GUS vs INF

Wyniki 2 metaanaliz sieciowych przeprowadzonych w ramach odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują na istotnie statystycznie większą w grupie GUS niż w grupie INF szansę uzyskania PASI 90 (Armstrong 2021, Blauvelt 2022), PASI 100 i PASI 75 (Armstrong 2021), natomiast w przeglądzie Sbidian 2022 różnice między grupami dla PASI 90 i PASI 75 nie osiągnęły istotności statystycznej. W publikacji Sbidian 2022 nie wykazano różnic między porównywanymi terapiami GUS vs INF również w zakresie uzyskania PGA 0/1 i jakości życia.

- GUS vs CER

Wyniki metaanaliz sieciowych przeprowadzonych w ramach odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują na istotnie statystycznie większą w grupie GUS niż w grupie CER szansę uzyskania PASI 90 (Armstrong 2021, Blauvelt 2022, Sbidian 2022), PASI 100 (Armstrong 2021) i PASI 75

---

<sup>1</sup> ang. *Physician's Global Assessment of Psoriasis* – skala zawiera ocenę ogólnego stanu zdrowia pacjentów z łuszczycą dokonywana przez lekarza/badacza. Skala od 0 do 5 punktów, gdzie 0 oznacza brak znamion, natomiast 5 oznacza poważne nasilenie choroby

<sup>2</sup> ang. *Psoriasis Symptoms and Signs Diary* – dzienniczek objawów i oznak łuszczycy

<sup>3</sup> ang. *36-Item Short-Form Health Survey* – kwestionariusz oceny stanu zdrowia

<sup>4</sup> ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale* – Szpitalna Skala Lęku i Depresji

<sup>5</sup> ang. *Work Limitations Questionnaire* – Kwestionariusz Ograniczeń w Pracy

(Armstrong 2021, Sbidian 2022). Natomiast w przeglądzie Sbidian 2022 nie wykazano znamienych różnic między grupami w zakresie osiągnięcia PGA 0/1 i jakości życia.

- GUS vs TIL

Wykazano, iż szansa uzyskania PASI 100 (Armstrong 2021) i PASI 90 (Armstrong 2021, Sbidian 2022) jest istotnie statystycznie większa u pacjentów leczonych GUS niż w grupie stosującej TIL (niezależnie od stosowanej dawki TIL). W przeglądzie Armstrong 2021 również w przypadku PASI 75 wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść GUS względem TIL, natomiast w publikacji Sbidian 2022 nie wykazano istotnych różnic między grupami. W abstrakcie van Sanden 2020 (okres obserwacji: 12 tyg. i 28 tyg.), w wyniku przeprowadzonego porównania MAIC wskazano, iż pacjenci stosujący terapię GUS mieli istotnie statystycznie większą szansę uzyskania PASI 90 niż pacjenci leczeni TIL w dawce 100 mg.

#### Skuteczność praktyczna

Wyniki skuteczności praktycznej guselkumabu są spójne z uzyskanymi z badań randomizowanych w odniesieniu do częstości uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100, wpływu guselkumabu na zmniejszenie aktywności choroby oraz na poprawę jakości życia wg skali DLQI.

#### *Bezpieczeństwo*

##### GUS vs ADA (porównanie bezpośrednie)

W 48 tyg. okresie obserwacji nie odnotowano żadnego zgonu w grupie stosującej GUS, natomiast w grupie ADA (w badaniu VOYAGE 1) odnotowano 1 przypadek zgonu spowodowany gronkowcowym zapaleniem płuc.

Dla 16 tyg. okresu obserwacji nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między GUS a ADA w zakresie częstości występowania: AEs ogółem, zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem oraz zapalenia nosogardzieli.

W oparciu o wyniki metaanalizy, stwierdzono, że w 16 tyg. okresie obserwacji, w grupie GUS istotnie statystycznie częściej niż w grupie ADA raportowano występowanie zapalenia górnych dróg oddechowych (NNH=50).

##### Porównanie pośrednie

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach przeglądu systematycznego Sbidian 2022 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między GUS a ETA, INF, CER i TIL w zakresie częstości występowania AEs ogółem i SAEs ogółem.

##### Bezpieczeństwo długookresowe GUS

W 264 tyg. okresie obserwacji, w badaniu VOYAGE 1 zaraportowano 5 zgonów (4 przypadki w grupie GUS oraz 1 przypadek w grupie ADA→GUS). W badaniu VOYAGE 2 doszło do 4 zgonów w 264 tyg. okresie obserwacji (w grupie GUS 1 przypadek oraz w grupie ADA→GUS 3 przypadki).

Wskaźnik częstości występowania AEs u pacjentów stosujących GUS ogółem (tj. dla grup: GUS→GUS + ADA→GUS) wyniósł 149/100 PY, a wskaźnik częstości występowania SAEs wyniósł 5,01/100 PY. Najczęściej raportowanymi AEs były zakażenia (wskaźnik: 60,61/100 PY): wskaźnik częstości występowania zakażeń, które wymagały leczenia wyniósł 18,53/100 PY, a wskaźnik dla ciężkich zakażeń: 0,85/100 PY. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami były: zapalenie wyrostka robaczkowego (n=8 pacjentów), zapalenie tkanki łącznej (n=8) i zapalenie płuc (n=7). Ciężkimi zakażeniami występującymi u >1 chorego były zapalenie uchyłków i róża (n=3).

Podczas 264 tyg. okresu obserwacji, w badaniu VOYAGE 1 nie zgłoszono żadnych przypadków wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub reakcji przypominających chorobę posurowiczą (ang. serum sickness-like reactions), natomiast w badaniu VOYAGE 2, zgłoszono 1 przypadek reakcji anafilaktycznej,

uznany za niezwiązany z terapią GUS. Obecność przeciwciał przeciw GUS stwierdzono u 14,4% pacjentów w badaniu VOYAGE 1 i u 15,5% pacjentów w badaniu VOYAGE 2.

#### ChPL Tremfya

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) należą zakażenia dróg oddechowych.

#### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących guselkumab z lekami refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu (ETA, INF, CER, TIL). Z tego względu wnioskowanie przeprowadzono na podstawie porównania pośredniego.

Ponadto brak jest dowodów dla części wnioskowanej populacji, [REDACTED]

#### **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 166 758 PLN/QALY (3 x 55 586 PLN).*

*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.*

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (66 lat), z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej.

Guselkumab porównano z lekami dostępnymi w programie B.47 tj. adalimumabem (ADA), certolizumabem pegol (CER), etanerceptem (ETA), infliksymabem (INF), tildrakizumabem (TIL).

Uwzględniono koszty leków i ich podania, kwalifikacji do programu lekowego, diagnostyki i monitorowania oraz leczenia działań niepożądanych.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł [REDAKTOWANE]

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy stosowanie guselkumabu w miejsce leków z programu B.47 [REDAKTOWANE]

Oszacowany ICUR, w wariancie z RSS, znajduje się [REDAKTOWANE] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji dla porównania z adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem, tildrakizumabem.

[REDAKTOWANE] progu natomiast w przypadku porównania z certolizumabem pegol.

#### *Ograniczenia*

Wnioskodawca zwraca uwagę, że wykorzystanie różnych źródeł dla modelowania (porównanie GUS z ADA na podstawie badań bezpośrednich VOYAGE 1 i 2, porównanie pozostałych komparatorów przy uwzględnieniu odnalezionych metaanaliz sieciowych), zwłaszcza w przypadku określenia prawdopodobieństw przejść pomiędzy stanami w ramach jednego komparatora wiąże się z ograniczeniami.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Uwzględniono alternatywne parametry kosztowe wg danych NFZ.

Wyniki przeprowadzonych obliczeń własnych w większości były [REDAKTOWANE]

### **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 2022 r., poz. 463 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 opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 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.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] pacjentów w I roku,
- [redacted] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ, uwzględniającej RSS wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Tremfya (guselkumab) wiązać się będzie ze [redacted]

- [redacted] w I roku,
- [redacted] w II roku refundacji.

#### Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet są związane z niepewnością oszacowań liczebności populacji docelowej i udziałów w rynku poszczególnych terapii.

#### Obliczenia własne Agencji

Obliczenia własne uwzględniały alternatywne oszacowania wielkości populacji docelowej przyjęte w oparciu o [redacted]

Przyjęte modyfikacje założeń skutkowały [redacted]

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

#### Uwagi do programu lekowego

W zakresie badań przy kwalifikacji do leczenia sugeruje się wydłużyć ważność badania - RTG klatki piersiowej z 6 miesięcy do 1 roku.

W opiniach ekspertów zwracano również uwagę na potrzebę zdjęcia ograniczeń czasu leczenia 96 tyg. dla wszystkich leków biologicznych/interleukin refundowanych obecnie w programie lekowym B.47.

### **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.*

W przedłożonej analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na

Wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoliłoby na w pierwszych dwóch latach refundacji leku w rozważanym wskazaniu.

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

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD 2022);
- Europejskie Forum ds. Wytycznych w Dermatologii (EuroGuiDerm 2022);
- Brytyjskie Stowarzyszenie Dermatologów (BAD 2020);
- Amerykańska Akademia Dermatologii-Narodowa Fundacja ds. Łuszczycy (AAD-NPF 2019);
- Francuskie Towarzystwo Dermatologiczne (FSD 2019).

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi, do leczenia biologicznego kwalifikują się pacjenci, u których rozpoznano łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, łuszczycę stawową lub inną postać łuszczycy, która nie reaguje na dotychczas stosowane leczenie. W żadnych z odnalezionych wytycznych nie wskazano preferowanych terapii biologicznych, natomiast podkreślano, iż wybór terapii należy dostosować do danego pacjenta, biorąc pod uwagę czynniki związane z łuszczycą (np. cel terapii, fenotyp i aktywność choroby, wyniki wcześniejszego leczenia), czynniki osobnicze (np. wiek, choroby współistniejące, preferencje pacjenta) czy koszty terapii.

W wytycznych wymieniono następujące terapie biologiczne, możliwe do zastosowania w leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą od umiarkowanej do ciężkiej:

- inhibitory TNF- $\alpha$ : etanercept, infliksimab, adalimumab (FSD 2018, NICE 2017), certolizumab pegol (PTD 2020, EuroGuiDerm 2022, BAD 2020, BETA-PSO 2020, AAD-NPF 2019);
- inhibitory IL-12/IL-23: ustekinumab (PTD 2020, EuroGuiDerm 2022, BAD 2020, BETA-PSO 2020, AAD-NPF 2019, FSD 2018, NICE 2017);

- inhibitory IL-17: sekukinumab, iksekizumab (FSD 2018, NICE 2017), brodalumab (PTD 2020, BAD 2020, BETA-PSO 2020, AAD-NPF 2019), bimekizumab (EuroGuiDerm 2022);
- inhibitory IL-23: guselkumab, tildrakizumab, ryzankizumab (PTD 2020, EuroGuiDerm 2022, BAD 2020, BETA-PSO 2020, AAD-NPF 2019).

We wszystkich odnalezionych wytycznych odnoszono się łącznie do populacji pacjentów umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej.


W wytycznych nie wskazano maksymalnego czasu leczenia terapią biologiczną.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 7 rekomendacji, wśród których pięć było pozytywnych (PBAC 2021, HAS 2020, NICE 2018, SMC 2018, NCPE 2018, IQWiG 2018), jedna pozytywna warunkowa (CADTH 2018) oraz jedna negatywna (AWMSG 2018).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność kliniczną leku, który stanowi alternatywę dla innych terapii biologicznych. W rekomendacji negatywnej AWMSG odstąpiło od wydania rekomendacji, gdyż wniosek spełniał kryteria odrzucenia w związku z równoczesną oceną NICE.

W rekomendacji warunkowej wskazano, że koszty związane z refundacją guselkumabu nie powinny przekraczać kosztów refundacji terapii najtańszym lekiem biologicznym stosowanym w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, a w przypadku nieskuteczności leczenie będzie przerwane po 16 tyg.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Tremfya (guselkumab) jest finansowany w ocenianym wskazaniu w  krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.05.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.784.2022.10.RBO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Tremfya (guselkumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10:L40.0)” 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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 77/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku w sprawie oceny leku Tremfya (guselkumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10:L40.0)”

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku w sprawie oceny leku Tremfya (guselkumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10:L40.0)”
2. Raport nr OT.4231.24.2022 Wniosek o objęcie refundacją leku Tremfya (guselkumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10:L40.0)”