



Rekomendacja nr 121/2022 z 6 grudnia 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Cibinqo, Abrocitinibum, tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., GTIN 05415062384558; Cibinqo, Abrocitinibum, tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., GTIN 05415062384565; Cibinqo, Abrocitinibum, tabletki powlekane, 200 mg, 28 tabl., GTIN 05415062384572 we wskazaniu do stosowania w proponowanym programie lekowym „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych: Cibinqo, Abrocitinibum, tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., GTIN 05415062384558; Cibinqo, Abrocitinibum, tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., GTIN 05415062384565; Cibinqo, Abrocitinibum, tabletki powlekane, 200 mg, 28 tabl., GTIN 05415062384572 w populacji chorych z ciężką postacią AZS, pod warunkiem obniżenia kosztów leczenia do poziomu generowanego przez najtańszy z komparatorów dostępnych w PL B.124 oraz pod warunkiem włączenia do istniejącego programu B.124.

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktów leczniczych: Cibinqo, Abrocitinibum, tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., GTIN 05415062384558; Cibinqo, Abrocitinibum, tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., GTIN 05415062384565; Cibinqo, Abrocitinibum, tabletki powlekane, 200 mg, 28 tabl., GTIN 05415062384572 w populacji chorych z umiarkowaną postacią AZS.

Uzasadnienie rekomendacji

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Cibinqo obejmuje pacjentów dorosłych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (AZS), którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego. W przypadku postaci ciężkiej w ramach programu lekowego B.124 refundowany jest dupilumab (Dupixent) oraz dwa inhibitory JAK – upadacytynib (Rinvoq) oraz baricytynib (Olumiant).

W analizie klinicznej poszukiwano wyników dotyczących dwóch populacji chorych – z postacią umiarkowaną AZS (porównanie z terapią standardową, SoC) i z postacią ciężką AZS (porównanie z dupilumabem, DUPI). W badaniu klinicznym z randomizacją (RCT) „JADE COMPARE” przedstawiono łączne wyniki dla pacjentów z AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, bez podziału na subpopulacje. W porównaniu ABRO vs DUPI po 16 tygodniach obserwacji nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w obserwowanym spadku nasilenia objawów choroby, co sugeruje wyrównanie efektu terapeutycznego ABRO i DUPI przy terapii >16 tygodni. Dla najdłuższego okresu obserwacji obniżona dawka ABRO (100 mg) uzyskała wynik istotnie statystycznie słabszy niż DUPI. Nie odnotowano także istotnej statystycznie różnicy w ocenianych w badaniu domenach jakości życia, tj. dotyczących lęku, depresji i zaburzeń snu.

Z kolei stosowanie ABRO w postaci umiarkowanej w porównaniu z SoC wiązało się z istotną statystycznie wyższą szansą uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz w uzyskaniu punktów końcowych odnoszących się do jakości życia. Należy jednak wskazać, że w przedłużonej fazie badania „JADE EXTEND” w 48 tygodniu odpowiedź na leczenie utrzymywała się u jedynie około połowy pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie w 12 tygodniu. Profil bezpieczeństwa ABRO można uznać za korzystny, choć w RCT „JADE COMPARE” w 16 tyg. stosowanie ABRO w dawce 200 mg w porównaniu z DUPI obserwowano z istotnie statystyczne częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem.

Pod uwagę wzięto także wyniki analizy ekonomicznej. Stosowanie ABRO w miejsce SoC jest [redacted], a oszacowany ICUR dla porównania ABRO vs SoC w populacji z postacią umiarkowaną AZS z perspektywy NFZ w wariacie z RSS wyniósł [redacted]. Z kolei w populacji z ciężką postacią AZS i w porównaniu z DUPI oceniana technologia jest [redacted]. Wyniki analizy probabilistycznej w wariacie z RSS wskazują na prawdopodobieństwo opłacalności terapii ABRO w porównaniu z SoC w populacji z umiarkowaną postacią AZS na poziomie [redacted], zaś w populacji z ciężką postacią AZS i dla porównania z DUPI na [redacted].

Rozważono także wpływ na budżet płatnika publicznego. Objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej z uwzględnieniem RSS byłoby związane z [redacted] kosztami w wysokości około [redacted] w I roku i [redacted] w II roku refundacji.

Rekomendacje kliniczne pacjentom z AZS jako leczenie pierwszego rzutu zalecają stosowanie emolientów, miejscowych glikokortykosteroidów oraz miejscowych inhibitorów kalcyneuryny. W przypadku braku poprawy zalecają dołączenie leczenia systemowego, które obejmuje m.in. leczenie przeciwdrobnoustrojowe, glikokortykosteroidy doustne, fototerapię, cyklosporynę A, metotreksat, azatioprynę, mykofenolan mofetylu czy leczenie biologiczne (w tym DUPI) i inhibitory JAK. W postaci umiarkowanej AZS brak jest zaleceń stosowania terapii systemowej. Rekomendacje refundacyjne odnoszą się do finansowania ABRO w AZS zarówno w sposób pozytywny jak i negatywny. W rekomendacji pozytywnej wskazano na wyższą skuteczność względem placebo. W rekomendacjach warunkowo pozytywnych i negatywnej wskazano na wysoką cenę terapii względem uzyskiwanych efektów zdrowotnych. W NICE 2022 zalecono przerwanie leczenia po 16. tygodniu w przypadku braku uzyskania odpowiedzi na leczenie.

Biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wyniki analizy ekonomicznej oraz wpływu na budżet, a także zalecenia zawarte w rekomendacjach klinicznych i refundacyjnych, Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją ocenianej technologii w populacji chorych wyłącznie z ciężką postacią AZS, pod warunkiem obniżenia

kosztów leczenia do poziomu generowanego przez najtańszy z komparatorów dostępnych obecnie w PL B.124. Dostępne dowody naukowe nie potwierdzają uzyskiwania dodatkowych korzyści zdrowotnych dla stosowania ABRO w porównaniu z DUPI, co wskazuje na brak zasadności ponoszenia wyższych kosztów ocenianej terapii względem komparatora. Z kolei rekomendacje kliniczne nie zalecają wdrażania terapii systemowej u chorych z umiarkowaną postacią AZS.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Cibinqo, abrocitinibum, tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., GTIN 05415062384558, proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Cibinqo, abrocitinibum, tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., GTIN 05415062384565, proponowana cena zbytu netto [redacted];
- Cibinqo, abrocitinibum, tabletki powlekane, 200 mg, 28 tabl., GTIN 05415062384572, proponowana cena zbytu netto [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, produkt do stosowania we wskazaniach zgodnych zapisami proponowanymi w nowym programie lekowym „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”, finansowany w nowej grupie limitowej. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to zapalna, przewlekła, nawrotowa choroba skóry, zwykle o początku we wczesnym dzieciństwie. Charakteryzuje się typową morfologią i lokalizacją zmian, nasilonym świądem oraz współistnieniem chorób atopowych u chorego lub członków rodziny. Świąd skóry zwykle nasila się wieczorem i w nocy. Etiologia i patogeneza AZS nie zostały całkowicie wyjaśnione.

AZS należy do najczęstszych alergicznych chorób skóry. W polskiej populacji choruje 4,7–9,2% dzieci. U 90% chorujących dzieci AZS zaczyna się przed ukończeniem 5. r.ż. U niespełna 17% dorosłych chorych na AZS objawy występują dopiero po okresie dojrzewania. Częstość występowania AZS u dorosłych oszacowano na 2,1–4,9%.

Przebieg AZS jest trudny do przewidzenia. U 40–60% dzieci objawy zanikają przed 5. r.ż., a u 60–90% do 15. r.ż. W wieku młodzieńczym objawy ustępują u około 20% chorych z wypryskiem, a u około 60% są znacznie łagodniejsze, chociaż u >50% chorych wyprysk może nawrócić (zwłaszcza wyprysk rąk u osób, których codzienne czynności lub zawód wymagają częstego ich moczenia). U około 50% dzieci z wypryskiem rozwija się później alergiczny nieżyt nosa lub astma. Wśród powikłań choroby można wyróżnić wyprysk rąk z podrażnienia, zakażenia skóry i choroby oczu. W ponad 60% przypadków występuje podwyższone ryzyko rozwoju objawów atopowych ze strony innych narządów.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla ocenianej technologii wskazał w postaci ciężkiej AZS dupilumab, zaś w postaci umiarkowanej terapię standardową (SoC, ang. *Standard of Care*).

We wnioskowanym PL w kryteriach włączenia znajduje się punkt dotyczący utraty odpowiedzi na konwencjonalne leczenie systemowe lub przeciwwskazania do jego stosowania albo nietolerancji innych metod leczenia ogólnego. W związku z tym konwencjonalne terapie systemowe (tj. azatiopryna, cyklosporyna, metotreksat oraz mykofenolan mofetylu) nie stanowią komparatora dla ocenianej technologii.

Aktualnie w PL B.124 „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10: L20)” finansowane są dupilumab, upadacytynib i baricytynib. Terapia skierowana jest do pacjentów dorosłych z ciężkim AZS, u których nie powiodło się leczenie cyklosporyną, wystąpiły przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, które uniemożliwiają jej zastosowanie, albo wystąpiły działania niepożądane, które uniemożliwiają kontynuowanie leczenia cyklosporyną. Propozycja programu lekowego załączonego do wniosku nie wymaga stwierdzenia braku możliwości stosowania cyklosporyny przed włączeniem abrocycynibu. Z tego względu w ocenie Agencji dla subpopulacji pacjentów z ciężką postacią AZS, którzy nie mają przeciwwskazań do stosowania cyklosporyny, a spełniają pozostałe kryteria PL B.124, komparatorem właściwym dla stosowania ABRO będzie SoC.

Dla chorych z postacią umiarkowaną AZS, którzy spełniają kryteria włączenia wnioskowanego programu lekowego, technologią alternatywną jest SoC.

Opis ocenianego świadczenia

Abrocycynib jest inhibitorem kinazy janusowej 1 (JAK1). Działanie kinaz JAK polega na fosforylacji i aktywacji białek będących przetwornikami sygnału i aktywatorów transkrypcji (STAT, ang. *signal transducers and activators of transcription*), które modulują aktywność wewnątrzkomórkową, w tym ekspresję genów. Hamowanie JAK1 moduluje szlaki sygnałowe poprzez zapobieganie fosforylacji i aktywacji białek STAT. W procesach komórkowych abrocycynib preferencyjnie hamuje indukowaną cytokinami fosforylację STAT przez pary sygnałowe z udziałem JAK1, a oszczędza przekazywanie sygnałów przez pary JAK2/JAK2 lub JAK2/TYK2. Znaczenie selektywnego hamowania enzymatycznego określonych enzymów JAK, które miałyby wpływ na efekt kliniczny, nie jest obecnie znane.

Produkt leczniczy Cibinqo jest wskazany do stosowania w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u pacjentów dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego.

Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W analizie skuteczności i bezpieczeństwa populację stanowili dorośli pacjenci z AZS o stopniu umiarkowanym i ciężkim. Ocenianą interwencją jest abrocycynib (ABRO). Komparatorami są terapia standardowa (SoC) dla stopnia umiarkowanego i dupilumab (DUP) dla stopnia ciężkiego.

Do analizy włączono cztery badania pierwotne z randomizacją: JADE COMPARE (ABRO vs DUPI oraz vs PLC; dorośli; stopień umiarkowany do ciężkiego); Gooderham 2019 (ABRO vs PLC; dorośli; stopień umiarkowany do ciężkiego), JADE MONO-1 oraz JADE MONO-2 (ABRO vs PLC; dzieci od 12 roku życia oraz dorośli; stopień od umiarkowanego do ciężkiego).

Istotnymi klinicznie punktami końcowymi dla ocenianego problemu zdrowotnego są ważne zdarzenia zdrowotne, jak nasilenie objawów choroby oraz jakość życia. Rozległość i nasilenie zmian skórnych oceniane jest za pomocą kwestionariusza *Eczema Area and Severity Index score* (EASI). Nasilenie objawów choroby przez badacza wykonywana jest z użyciem skali IGA (ang. *Investigators' Global*

Assessment). Odpowiedź w zakresie świądu jest przedstawiana w skali psychometrycznej PP-NRS (ang. *Peak Pruritus Numerical Rating Scale*; 0 – brak świądu, 10 – najcięższe poczucie świądu jakie można sobie wyobrazić).

Skuteczność

ABRO vs DUPI

Jakość życia

Oceny jakości życia w badaniu JADE COMPARE dokonano przy wykorzystaniu skali DLQI. Zgodnie z danymi dotyczącymi najdłuższego okresu obserwacji (16 tyg.), zarówno w przypadku stosowania ABRO (200 mg), jak i DUPI ponad 80% pacjentów osiągnęło spadek wyniku w skali DLQI o ≥ 4 pkt. Dla najdłuższego okresu obserwacji obniżona dawka ABRO (100 mg) uzyskała wynik istotnie statystycznie słabszy niż DUPI. Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie w domenach dotyczących lęku i depresji skali HADS oraz w ocenie zaburzeń snu w skali SCORAD i VAS.

Spadek nasilenia objawów choroby

W RCT JADE COMPARE dla oceny ABRO w porównaniu z DUPI w 12. tyg. obserwacji stwierdzono istotnie statystycznie wyższą szansę osiągnięcia odpowiedzi EASI-75 (OR 1,71; 95% CI: 1,16; 2,52). W 16 tyg. obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi terapiami. W przypadku dawki ABRO 100 mg zarówno w okresie obserwacji 12 jak i 16 tyg. nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem DUPI. W przypadku odpowiedzi w skali IGA istotne statystycznie różnice na korzyść ABRO odnotowano wyłącznie dla dawki 200 mg w 12 tyg. okresie obserwacji (OR 1,63; 95%CI: 1,12; 2,37).

W publikacji Bieber 2021 przedstawiono wyniki dotyczące mediany czasu do uzyskania odpowiedzi w zakresie świądu, rozumianej jako ≥ 4 punktowa poprawa w skali PP-NRS względem początku badania. Mediany czasu do uzyskania tak zdefiniowanej odpowiedzi wynosiły odpowiednio: ABRO 200 mg: 13 dni (95% CI: 10,0; 16,0); ABRO 100 mg: 29 dni (95% CI: 16,0; 56,0); DUPI: 31 dni (95% CI: 29,0; 57,0).

ABRO vs SoC

Jakość życia

W RCT JADE COMPARE dla porównania ABRO vs SoC i najdłuższych dostępnych okresów obserwacji, odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ABRO. Spadek DLQI ≥ 4 pkt w 16 tyg. dla ABRO 100 mg odnotowano u 74,5% pacjentów, zaś w ramieniu SoC u 59,7% pacjentów (OR 1,97; 95%CI: 1,23; 3,16). W domenach dotyczących lęku i depresji skali HADS oraz w ocenie zaburzeń snu w skali SCORAD i VAS okres obserwacji wyniósł 12 tyg. Średnie zmiany dla ABRO 100 mg vs SoC były istotne statystycznie na korzyść ABRO i wyniosły: HADS/lęk -1,3 pkt vs -0,4 pkt (MD -0,7; 95%CI: -1,4; -0,1), HADS/depresja -1,2 vs -0,3 (MD -1,0; 95%CI: -1,6; -0,4) oraz SCORAD VAS/zaburzenia snu -57,2 vs -9,8 (MD -47,4; 95%CI: -63,2; -31,5).

Spadek nasilenia objawów choroby

W RCT JADE COMPARE dla porównania ABRO z SoC w 16. tyg. obserwacji stwierdzono istotnie statystycznie wyższą szansę osiągnięcia odpowiedzi EASI-50, EASI-75, EASI-90 i EASI-100. Dla dawki 100 mg w ramieniu ABRO odpowiedź EASI-50 uzyskało 75,3% pacjentów, zaś w SoC 52,7% (OR 2,74; 95%CI: 1,74; 4,32).

Bezpieczeństwo

W RCT JADE COMPARE w okresie obserwacji 16 tyg. stosowanie ABRO w dawce 200 mg w porównaniu z DUPI wiązało się z istotnie statystycznie częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych ogółem. W obrębie pozostałych punktów końcowych (niezależnie od dawki ABRO) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami. W porównaniu do SoC nie odnotowano istotnych statystycznie różnic. Nie odnotowano zgonów w żadnym z ramion badania.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność w wydłużonym okresie obserwacji

Do badania JADE EXTEND włączano pacjentów, którzy uczestniczyli w poprzednich badaniach klinicznych dla abrocotyningu tj.: JADE COMPARE, JADE MONO-1 i JADE MONO-2. Kryteriami włączenia były umiarkowana do ciężkiej postać AZS (BSA $\geq 10\%$, IGA ≥ 3 , EASI ≥ 16), z udokumentowaną niedawną historią (w ciągu 6 miesięcy przed wizytą przesiewową) niewystarczającej odpowiedzi na leczenie farmakologiczne terapią miejscową lub konieczność zastosowania leczenia ogólnego. Łącznie w badaniu wzięło udział 1 116 pacjentów. Odpowiednio 521 oraz 595 pacjentów zostało przydzielonych do terapii ABRO w dawce 200 mg oraz 100 mg.

W grupie pacjentów, którzy w 12 tygodniu osiągnęli punkty końcowe dotyczące skuteczności, ponownie przeanalizowano obecność odpowiedzi na leczenie w 48 tygodniu obserwacji. Dla obu dawek odpowiedź na leczenie utrzymywała się u około 50–70% pacjentów (IGA: 53,3% dla 100 mg i 57,4% dla 200 mg; EASI-75: 69,3% i 70,7%; PP-NRS-4: 51,6% i 69%). Utrata pacjenta z badania była w analizie interpretowana jako utrata odpowiedzi na leczenie.

W grupie pacjentów, którzy w 12 tygodniu nie osiągnęli punktów końcowych dotyczących skuteczności, po 48 tygodniach ponownie przeprowadzono ocenę. Odpowiedź stwierdzono u około 20–50% pacjentów (IGA: 21,9% dla 100 mg i 27,3% dla 200 mg; EASI-75: 35,2% i 47,5%; PP-NRS-4: 26,8% i 30,7%).

Skuteczność ABRO vs UPA oraz ABRO vs BARI

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ABRO z UPA oraz ABRO z BARI przedstawiono wyniki porównań pośrednich (Drucker 2022, Silverberg 2022, Wan 2022).

Wyniki Drucker 2022 sugerują, że ABRO w dawce 200 mg w porównaniu do BARI w dawce 2 mg lub 4 mg może wykazywać wyższą skuteczność w redukcji objawów choroby w EASI ocenianą w 16 tygodniu. W porównaniu ABRO w dawce 100 mg względem UPA zaobserwowano istotną statystycznie przewagę UPA, zaś przy ABRO w dawce 200 mg różnice nie były istotne statystycznie. W ocenie bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

W Silverberg 2022 jako wyniki metaanalizy sieciowej przedstawiono wartości SUCRA (ang. *Surface Under the Cumulative Ranking*) dla porównań ABRO, BARI oraz UPA z placebo. Nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej porównania pośredniego pomiędzy ABRO i komparatorami.

Wyniki porównania pośredniego Wan 2022 sugerują wyższą skuteczność ABRO 100 mg w porównaniu do UPA 15 mg i 30 mg dla IGA i EASI-75. Wyniki wydają się być niespójne z tymi prezentowanymi w innych badaniach, gdyż mimo wyższej dawki ABRO 200 mg nie uzyskało względem UPA 15 mg istotnej statystycznie przewagi, która była obserwowana przy ABRO 100 mg.

Ograniczenia

Zasadniczym ograniczeniem analizy jest prezentowanie wyników dla porównania vs SoC i vs DUPI łącznie dla pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym i ciężkim.

Pozostałe ograniczenia zostały opisane w analizie weryfikacyjnej OT.4231.39.2022.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Oceniana technologia lekowa



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 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów (CUA, ang. *cost-utility analysis*) w dożywnym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Jako komparatory dla abrocytynibu przyjęto dupilumab w ciężkiej postaci AZS oraz SoC w postaci umiarkowanej.

Uwzględniono koszty: leków (ABRO, DUPI), postępowanie SoC, podanie lub wydanie leku w PL, monitorowanie poza PL oraz pozostałe koszty medyczne. W kosztach SoC uwzględniono stosowanie: emolientów, dermokosmetyków, miejscowych glikokortykosteroidów (mGKS w postaci maści lub lotionu, aerozolu czy kremu) oraz miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (mIK) – takrolimusu.

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy, stosowanie ABRO w miejsce SoC jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania ABRO vs SoC w populacji z postacią umiarkowaną AZS wyniósł [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej. W perspektywie NFZ obie wartości znajdują się [redacted] progu opłacalności. W populacji z ciężką postacią AZS w porównaniu z DUPI oceniana technologia jest [redacted]. W wariancie z RSS koszt inkrementalny jest [redacted].

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wnioskodawcy wartość progowa ceny zbytu netto leku Cibinqo (abrocytynib) dla opakowania: 200 mg, 28 tabl., w populacji pacjentów z AZS o nasileniu umiarkowanym dla porównania ABRO vs SoC, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto dla perspektywy NFZ i [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto dla perspektywy wspólnej. Z kolei dla Cibinqo (abrocytynib) dla opakowania: 200 mg, 28 tabl., w populacji pacjentów z AZS o nasileniu ciężkim dla porównania ABRO vs DUPI, cena zbytu netto, przy której koszt uzyskania dodatkowego

roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, wynosi [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto z perspektywy NFZ i [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto z perspektywy wspólnej.

W analizie wrażliwości największy wpływ na wyniki inkrementalne analizy z perspektywy NFZ mają: [redacted], a z perspektywy wspólnej [redacted].

Analiza probabilistyczna wskazuje na prawdopodobieństwo opłacalności terapii ABRO w porównaniu z SoC w populacji z umiarkowaną postacią AZS na poziomie [redacted] – niezależnie od zastosowania RSS. Natomiast w populacji z ciężką postacią AZS i dla porównania z DUPI, prawdopodobieństwo oszacowano na [redacted] – niezależnie od zastosowania RSS.

Ograniczenia

Zasadniczym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest brak danych klinicznych dotyczących wystąpienia złożonego punktu końcowego uzyskania odpowiedzi, który odpowiada definicji zawartej w PL, tj. jednoczesne wystąpienie EASI-50 oraz poprawa DLQI o ≥ 4 punkty.

Należy także wskazać, że po dacie złożenia wniosku refundacją w leczeniu chorych z ciężką postacią AZS w PL B.124 zostały objęte dwa leki: Rinvoq (upadacytynib) oraz Olumiant (baricytynib). Tym samym stały się obok DUPI aktualnie refundowanymi komparatorami.

Pozostałe ograniczenia zostały opisane w analizie weryfikacyjnej OT.4231.39.2022.

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.

Nie 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.).

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) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

Rozpatrywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. W scenariuszu istniejącym abrocytynib (ABRO) nie jest refundowany przez płatnika publicznego w analizowanym wskazaniu – w populacji pacjentów z ciężką postacią AZS stosowany jest dupilumab (DUPI) równoległe z terapią standardową (SoC), zaś w populacji pacjentów z umiarkowaną postacią AZS wyłącznie SoC. W scenariuszu nowym założono, że ABRO będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z analizowanej populacji – u wszystkich pacjentów z umiarkowaną postacią AZS zastąpi SoC, zaś u pacjentów z ciężką postacią AZS zastąpi DUPI u części pacjentów.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [] w I roku i [] w II roku analizy.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie NFZ będzie związane z [] kosztami ponoszonymi przez płatnika publicznego. Z perspektywy NFZ i z RSS wyniosą [] w I roku i [] w II roku refundacji (bez RSS odpowiednio: []).

W analizie wrażliwości żaden z testowanych wariantów nie spowodował zmiany wnioskowania – objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie się wiązało z [] kosztami ponoszonymi przez NFZ, niezależnie od RSS.

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków opartych na przyjętych założeniach wnioskodawcy oraz braku prognozy kosztów do osiągnięcia fazy plateau.

Wnioskowanie ogranicza także niepewność dotycząca oszacowań liczebności populacji docelowej oraz brak uwzględnienia kosztów kwalifikacji do programu lekowego.

Pozostałe ograniczenia zostały opisane w AWA.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

RSS powinien zapewnić obniżenie kosztów leczenia do poziomu generowanego przez najtańszy komparator spośród włączonych do programu lekowego B.124.

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się ujednoczenie proponowanego programu lekowego z treścią programu lekowego B.124 z dnia 1 listopada 2022 r., szczególnie w zakresie skali EASI powyżej 20.

W proponowanym programie lekowym jako jedno z niezbędnych kryteriów wymieniony jest zapis, że do programu kwalifikowani są pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią AZS, którzy przestali reagować na konwencjonalne leczenie systemowe, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego. Warunek ten jest niemożliwy do spełnienia u pacjentów z umiarkowaną postacią AZS, ponieważ konwencjonalne leczenie systemowe nie jest aktualnie w ogóle zalecane w tej grupie.

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.

Wnioskodawca zaproponował „wygenerowanie oszczędności poprzez wprowadzenie do refundacji pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu w związku z wygaśnięciem ochrony patentowej leku oryginalnego i/lub aktualną rejestracją odpowiedników w EMA (tj. produkty generyczne)”.

Zastosowanie rozwiązania zaproponowanego przez wnioskodawcę miałyby pozwolić na wygenerowanie około [redacted] rocznie, co jest kwotą wyższą niż oszacowany koszt objęcia ocenianej technologii refundacją.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Do analizy włączono 8 rekomendacji klinicznych – polskie PTD/ PTA/ PTP/ PTMR z 2019 oraz z 2020, brytyjskie NICE 2021, niemieckie AWMF 2021, europejskie ETFAD/EADV 2020, EDF 2022 oraz ISAD/OPENED 2021.

Terapia abrocytynibem (ABRO) nie została uwzględniona w rekomendacjach. Może to być związane z opracowaniem wskazanych wyżej wytycznych przed rejestracją ABRO w leczeniu AZS.

Pacjentom z AZS jako leczenie pierwszego rzutu zaleca się zastosowanie emolientów, miejscowych glikokortykosteroidów oraz miejscowych inhibitorów kalcyneuryny (takrolimus i pimekrolimus). Jeżeli terapia miejscowa nie przynosi poprawy, zaleca się dołączenie leczenia systemowego, które w przypadku umiarkowanego do ciężkiego AZS obejmuje: leczenie przeciwdrobnoustrojowe (jeśli stwierdzono rozległe zakażenia bakteryjne skóry); glikokortykosteroidy doustne; fototerapię; cyklosporynę A oraz inne terapie, w tym: metotreksat, azatioprynę, mykofenolan mofetylu oraz leczenie biologiczne (w tym dupilumab) i inhibitory JAK (baricytynib, upadacytynib).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono jedną rekomendację refundacyjną pozytywną, trzy warunkowo pozytywne i jedną negatywną.

W rekomendacji pozytywnej zwraca się uwagę na przewagę ABRO nad placebo (G-BA/IQWIG 2022, Niemcy).

W rekomendacji negatywnej podkreślony został nieadekwatnie wysoki koszt ABRO do korzyści zdrowotnych (NCPE 2021, Irlandia).

W rekomendacjach warunkowo pozytywnych wskazuje się na określone subpopulacje zdefiniowane stanami klinicznymi, w których finansowanie ABRO mogłoby zostać uznane za zasadne. W rekomendacji CADTH 2022 (Kanada) jako warunek wskazano obniżenie ceny, zaś w SMC 2021 (Szkocja) podkreślono konieczność zapewnienia efektywności kosztowej. W rekomendacji NICE 2022 zalecono przerwanie leczenia po 16. tygodniu w przypadku braku uzyskania odpowiedzi (EASI-50 względem początku leczenia oraz ≥ 4 punkty redukcji DLQI).

Finansowanie w innych krajach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Cibinqo (abrocytynib) jest finansowany w [redacted] na 31 wskazanych, w tym

[REDAKTOWANE]. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi [REDAKTOWANE]. Instrumenty podziału ryzyka [REDAKTOWANE].

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja Prezesa została przygotowana na podstawie zlecenia z 5 września 2022 r. (znaki pism PLR.4500.1046.2022.13.RBO, PLR.4500.1047.2022.12.RBO, PLR.4500.1048.2022.13.RBO) w sprawie oceny produktów leczniczych Cibinqo, Abrocitinibum, Tabletki powlekane, 50 mg, 28 tabl., GTIN 05415062384558; Cibinqo, Abrocitinibum, Tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl., GTIN 05415062384565; oraz Cibinqo, Abrocitinibum, Tabletki powlekane, 200 mg, 28 tabl., GTIN 05415062384572, we wskazaniu do stosowania w proponowanym programie lekowym „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”, 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 stanowisk Rady Przejrzystości nr 118/2022 z dnia 5 grudnia 2022 roku w sprawie oceny leku Cibinqo (abrocitinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L 20)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 118/2022 z dnia 5 grudnia 2022 roku w sprawie oceny leku Cibinqo (abrocitinibum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L 20)”.
2. Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.39.2022 „Wniosek o objęcie refundacją leku Cibinqo (abrocitinibum) we wskazaniu: „Leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)” z 23 listopada 2022 r.