



Rekomendacja nr 50/2012
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
z dnia 22 sierpnia 2012 r.
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Stelara (ustekinumab) 45 mg, roztwór do wstrzykiwań,
1 fiolka 0,5 ml (90 mg/ml) w ramach programu lekowego:
"Leczenie ciężkich postaci łuszczycy popólitej z zastosowaniem
ustekinumabu"

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹ **rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) 45 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka 0,5 ml (90 mg/ml) w ramach programu lekowego: "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy popólitej z zastosowaniem ustekinumabu".

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) 45 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka 0,5 ml (90 mg/ml) w ramach programu lekowego: "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy popólitej z zastosowaniem ustekinumabu (ICD 10: L40.0)". Ustekinumab jest interwencją o udowodnionej skuteczności w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, potwierdzoną wieloma badaniami klinicznymi, a także o dobrym profilu bezpieczeństwa. Udostępnienie wnioskowanej technologii lekowej może przynieść wymierną korzyść grupie pacjentów z nasiloną i ciężką postacią łuszczycy zwykłej przy niepowodzeniu terapii klasycznymi lekami systemowymi i fototerapią lub w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do powyższych metod.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy objęcia refundacją w ramach proponowanego programu lekowego: "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy popólitej z zastosowaniem ustekinumabu (ICD 10: L40.0)" preparatu Stelara (ustekinumab) 45 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka 0,5 ml (90 mg/ml) w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wskazaniu: leczenie ciężkich postaci łuszczycy popólitej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA.

Wniosek podmiotu odpowiedzialnego dotyczy objęcia refundacją w



Przedmiotowa technologia, ustekinumab w leczeniu łuszczycy zwyczajnej była już przedmiotem oceny Agencji. W 2009 i 2011 roku, zarówno Rada Konsultacyjna, jak i Prezes Agencji, rekomendowali zakwalifikowanie Stelary jako świadczenia gwarantowanego w leczeniu ciężkiej łuszczycy zwyczajnej w ramach programu terapeutycznego, wraz z innymi lekami biologicznymi adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem.

Oceniana technologia lekowa jest obecnie finansowana z budżetu państwa w ramach świadczeń gwarantowanych w zakresie leczenia szpitalne : (52.01.0001490 – Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy oraz 5.53.01.0001430- Lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia) we wskazaniu ICD-10: L40.0 łuszczyca pospolita.

Wprowadzenie programu, jednocześnie wymagałoby zaprzestania finansowania ustekinumabu w ww. zakresie świadczeń².

Problem zdrowotny

Łuszczyca jest niezakaźną chorobą dermatologiczną, której towarzyszy występowanie zmian o charakterze grudkowo-łuszczającym, związanych z występowaniem procesów zapalno-proliferacyjnych w skórze. Choroba ma przebieg przewlekły oraz nawrotowy i należy do schorzeń autoimmunologicznych. Nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, ale wywiera ogromny wpływ na stan psychiczny, fizyczny i socjalny chorego. Może doprowadzić do kalectwa fizycznego i znacznego obniżenia komfortu życia.

Łuszczyca ma podłoże genetyczne, u około 30% pacjentów występują przypadki zachorowań w rodzinie. Prawdopodobieństwo wystąpienia łuszczycy, w przypadku gdy jeden z rodziców był dotknięty chorobą, wynosi 25%. Łuszczyca jest chorobą uwarunkowaną wielogenowo, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący z niekompletną penetracją genu. Najsilniejszy statystyczny związek pomiędzy wystąpieniem choroby, a obecnością danego genu stwierdzono w przypadku allelu HLA-Cw6.

W patogenezie choroby, oprócz nie do końca wyjaśnionej skłonności genetycznej, rolę odgrywają również procesy immunologiczne i autoimmunologiczne powodujące aktywację limfocytów T (głównie Th1) z udziałem wielu prozapalnych cytokin sprzyjających nadmiernej proliferacji keratynocytów w warstwie podstawnej naskórka prowadząc do nieprawidłowości w ich cyklu dojrzewania, co stanowi istotę procesu chorobowego. Następnym przyspieszonego i niepełnego rogowacenia jest parakeratoza.

Do zapoczątkowania „reakcji łuszczycowej” u pacjenta predysponowanego genetycznie dochodzi najczęściej pod wpływem czynnika wyzwalającego endo- lub egzogenne. Pierwszy wysiew łuszczycy u młodych osób często obserwuje się po przebytej infekcji paciorkowcowej gardła lub górnych dróg oddechowych (ok. 44% pacjentów). Mechanizm prowokacji łuszczycy przez zakażenie zachodzi prawdopodobnie przy udziale tzw. superantygenów, którymi mogą być antygeny bakteryjne, wirusowe, drożdżakowe czy pasożytnicze. Nawrót choroby mogą również wyzwać niektóre leki pochodne litu, leki przeciwwimnicze, β -blokery, inhibitory ACE, niesteroidowe leki

przeciwzapalne, salicylany, a także substancje biologicznie czynne – interferony czy interleukiny. Wiadomo również, że nagłe odstawienie steroidoterapii systemowej może prowokować rozwój łuszczycy krostkowej.

W patogenezie łuszczycy pewną rolę odgrywa także układ nerwowy, w tym stres psychiczny. Jest on bardzo często zgłaszanym przez pacjentów bodźcem wywołującym wysiewy łuszczycy. Liczne badania naukowe potwierdzają silną zależność pomiędzy stanem ośrodkowego układu nerwowego, a przebiegiem choroby. Wśród dodatkowych czynników mogących indukować zmiany łuszczycowe można wymienić czynniki endokrynne, nieprawidłową dietę, alkohol, palenie papierosów, urazy mechaniczne.

Opierając się na badaniach genetycznych wyróżniono dwa typy łuszczycy:

- Typ I (tzw. młodzieńczy, dziedziczny) z początkiem choroby przed 30 rokiem życia. Ten typ łuszczycy charakteryzują rozległe, wysiewne zmiany, ciężki przebieg, liczne nawroty i skłonność do erytrodemii. Nie stwierdza się natomiast łuszczycy krostkowej. Często występuje wśród członków rodziny. Ten typ jest związany w 80% z występowaniem antygeny HLA-Cw6. Typ I dotyczy ponad 75% wszystkich przypadków łuszczycy;

- Typ II (tzw. dorosłych, sporadyczny) z początkiem choroby pomiędzy 50 a 70 rokiem życia, ujemnym wywiadem rodzinnym, łagodniejszym przebiegiem i słabym związkiem z HLA (tylko u 15% chorych). Ta postać choroby stanowi ok. 25% przypadków łuszczycy zwykłej.

Według podziału klinicznego (na podstawie różnorodności morfologicznej wykwitów skórnych i ich wielkości, kształtu i lokalizacji oraz przebiegu choroby wyróżnia się podstawowe typy łuszczycy:

- łuszczycę zwykłą (z łac. *psoriasis vulgaris*),
- łuszczycę krostkową (z łac. *psoriasis pustulosa*),
- łuszczycę stawową (z łac. *psoriasis arthropatica*),
- erytrodermię łuszczycową (z łac. *erythrodermia psoriatica*).

Zgodnie z opinią *National Psoriasis Foundation* łuszczycę można klasyfikować, w zależności od zajętej powierzchni ciała (z ang. *Body Surface Area – BSA*) jako: łagodną – < 3%, umiarkowaną 3 – 10%, ciężką - > 10%.

W Polsce częstość występowania łuszczycy ocenia się na 2% populacji, z czego u około 2/3 chorych ma ona przebieg łagodny, natomiast u pozostałej 1/3 rozwijają się cięższe postacie choroby.

Leczenie łuszczycy doprowadza jedynie do remisji zmian, ale nie eliminuje choroby na stałe. Terapię, z okresowymi przerwami, kontynuuje się do końca życia.

Populację docelową leczenia biologicznego stanowią dorośli chorzy z ciężką łuszczycą plackowatą (PASI>10 i BSA>10 oraz DLQI>10), u których nie powiodło się leczenie, występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do co najmniej 2 rodzajów klasycznych terapii systemowych obejmujących leczenie: cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami i metodą PUVA².

Opis wnioskowanego świadczenia

Ustekinumab (kod ATC L04AC05 leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin), substancja czynna preparatu Stelara jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k, wiążącym się z wysokim powinowactwem oraz swoistością do podjednostki białkowej p40 ludzkich interleukin IL-12 i IL-23, hamując ich aktywność poprzez zapobieganie wiązaniu tych cytokin z receptorem białkowym IL-12Rβ1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab zapobiega oddziaływaniu interleukin IL-12 i IL-23 na aktywację komórek układu immunologicznego, tj. przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych oraz wydzielaniu cytokin zapalnych. Dlatego uważa się, że ustekinumab odpowiedzialny jest za przerwanie kaskady sygnalizacyjnej i kaskady cytokin, które to zjawiska mają istotne znaczenie w rozwoju łuszczycy. Ustekinumab nie hamuje aktywności interleukin IL-12 ani IL-23, przyłączonych do receptorów IL-12Rβ1 na powierzchni komórek, dlatego nie hamuje aktywności dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności zależnej od przeciwciał komórek receptorowych. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 mają postać cytokin heterodimerycznych wydzielanych przez aktywowane komórki

prezentujące antygen min. makrofagi i komórki dendrytyczne. Interleukiny IL-12 i IL-23 biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu poprzez oddziaływanie na aktywację komórek NK (*natural killer*) oraz różnicowanie i pobudzanie komórek CD4+ T. Natomiast nieprawidłowa regulacja czynności interleukin IL-12 i IL-23 prowadzi do wystąpienia chorób o podłożu immunologicznym, takich jak łuszczyca.

Oceniana technologia lekowa została dopuszczona do obrotu w procedurze centralnej na terenie Unii Europejskiej w 2009 roku (EU/1/08/494/003) pod postacią 1 ampułko-strzykawki, zawierającej 45 mg (90 mg/ml) ustekinumabu w roztworze do wstrzykiwań. Zarejestrowane wskazania obejmują: leczenie umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA.

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej dopuszczone do obrotu są również preparaty: Stelara, 45 mg (90 mg/ml), roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 0,5 ml x 1 fiol. (EU/1/08/494/001), Stelara, 90 mg (90 mg/ml), roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 1 ml x 1 fiol. (EU/1/08/494/002), Stelara, 90 mg (90 mg/ml), roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 0,5 ml x 1 ampułko-strzykawka (EU/1/08/494/004)².

Oceniany program skierowany jest do dorosłych pacjentów (≥ 18 lat), z ciężką postacią łuszczycy pospolitej. Szczegółowe kryteria włączenia do terapii, opisane w projekcie programu obejmują również: stopień nasilenia objawów procesu łuszczykowego opisany: PASI >10 , BSA >10 i DLQI >10 , brak uzyskania poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej lub przeciwwskazania do stosowania metod terapii ogólnej lub powikłania po zastosowaniu klasycznych metod terapii ogólnej uniemożliwiający ich kontynuowanie².

Alternatywna technologia medyczna

W analizie klinicznej wnioskodawcy jako komparatory dla ustekinumabu (UST) wskazano trzy inne leki biologiczne: adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliximab (IFX) oraz placebo w odniesieniu do leczenia populacji z łuszczycą zwyczajną. Wybrane przez wnioskodawcę komparatory odpowiadają zaleceniom światowych i polskich wytycznych klinicznych leczenia ciężkiej łuszczycy zwykłej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do przynajmniej dwóch innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA.

Z opinii eksperckich wynika, że najczęstszą aktualną praktyką kliniczną w Polsce jest klasyczna terapia systemowa obejmująca: retinoidy, cyklosporyna, metotreksat i PUVA. Stosowanie leków biologicznych jest obecnie marginalne.

W odniesieniu do minimalnych wymagań, które powinny spełniać analizy HTA dołączone do wniosku o objęcie refundacją, w kontekście wyboru komparatora, jako jednej z refundowanych opcji alternatywnych, wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę uznano za prawidłowy. Niemniej w kontekście analizy komparatorów odnoszącej się do interwencji, które mogą zostać (całkowicie lub częściowo) zastąpione przez wnioskowaną technologię, wybór terapii biologicznej nie znajduje uzasadnienia, z uwagi na fakt, iż w chwili obecnej praktyka kliniczna leczenia łuszczycy zwykłej, w opinii ekspertów klinicznych w Polsce, opiera się na terapii systemowej².

Skuteczność kliniczna

W ramach analizy efektywności klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono ocenę skuteczności klinicznej produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do [REDACTED]

obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA, w odniesieniu do innych leków biologicznych i placebo.

Porównanie bezpośrednio leczenia ustekinumabem (UST) w porównaniu do aktywnego komparatora etanerceptu (ETA) przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania klinicznego (ACCEPT, Griffith 2010).

Otrzymane wyniki analizowano w trzech grupach. W jednej z nich pacjenci otrzymywali UST w dawce 45 mg w tyg. 0 i 4, w kolejnych dwóch UST w dawce 90 mg 45 mg w tyg. 0 i 4 oraz ETA w dawce 50 mg 2 x w tyg. przez 12 tygodni. Ocenianym pierwszorzędowym punktem końcowym było uzyskanie PASI 75 i PASI 90 (wskaźnik nasilenia łuszczycy, ang. *Psoriasis Area and Severity Index*), po 12 tygodniach terapii. Dodatkowo oceniano PGA (skala oceny powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe oraz stopienia rogowacenia i łuszczenia, ang. *Physician Global Assessment*) w 0 i 12 tygodniu badania, czas do uzyskania odpowiedzi, czas do nawrotu po uzyskaniu odpowiedzi i przerwaniu leczenia.

W okresie 12 tygodni obserwacji, w grupie leczonej UST w dawce 45 mg, prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako co najmniej 75% poprawa kliniczna oceniana wskaźnikiem PASI było znamienne wyższe w porównaniu do grupy ETA. Statystycznie znamienne wyniki świadczące o wyższej skuteczności klinicznej UST, obserwowano także w przypadku poprawy klinicznej o co najmniej 90%. Prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy w ogólnej ocenie lekarza z użyciem wskaźnika PGA było prawie 2-krotnie wyższe w grupie ustekinumabu 45 mg w porównaniu do etanerceptu w wysokiej dawce. Także prawdopodobieństwo zmniejszenia nasilenia objawów (brak objawów lub minimalne) było istotnie wyższe w grupie ustekinumabu 45 mg.

Analogiczne, statystycznie znamienne wyniki przemawiające na korzyść ustekinumabu, obserwowano w przypadku oceny tego leku w dawce 90 mg w porównaniu do ETA w wysokiej dawce. Odpowiedź kliniczna oceniana wskaźnikami PASI 75 i 90 w grupie UST 90 mg była istotnie wyższa w porównaniu do ETA. W ogólnej ocenie lekarza PGA prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy lub ich zmniejszenia jest również znamienne wyższe w grupie UST 90 mg.

Oceniając skuteczność UST w przedmiotowym wskazaniu należy mieć na uwadze rozbieżności co do schematu dawkowania UST w ocenianym programie lekowym leczenia łuszczycy zwyczajnej oraz schemacie dawkowania UST w badaniu ACCEPT. W programie, a także w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), zakłada się dawkę jednorazową 45 mg dla pacjentów <100 kg masy ciała oraz 90 mg w przypadku pacjentów z masą ciała >100 kg. Obydwie grupy badane miały wagę zbliżoną – średnio 90,4 i 91,0 kg z podobnymi odchyleniami, a więc wielkość dawki nie była uzależniona od masy ciała. Może to oznaczać inną siłę interwencji terapii stosowanej w praktyce klinicznej, opartej terapii ustekinumabem w dawkach zależnych od masy ciała, niż tej obserwowanej w badaniu ACCEPT.

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu ACCEPT oceniano do 12 tygodni terapii UST lub ETA. W ocenianym projekcie programu lekowego zakłada się, zgodnie z ChPL Stelara, ocenę odpowiedzi na UST po 28 tygodniach. .

Na podstawie otrzymanych wyników przeprowadzonego porównania pośredniego skuteczności UST w porównaniu do innych leków biologicznych, jak również na podstawie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych można stwierdzić iż, w przypadku zastosowania leków biologicznych w porównaniu do placebo, najwyższą korzyść kliniczną wykazano w przypadku infliksimabu, oraz kolejno (korzyść kliniczna malejąco) ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu².

Skuteczność praktyczna

Odnaleziono jedno badanie retrospektywne, kohortowe (Inzinger 2011), porównujące terapię PUVA z innymi lekami systemowymi (m.in. lekami biologicznymi) w leczeniu łuszczycy oraz badanie przekrojowe Gelfand 2012, w którym oceniano skuteczność kliniczną stosowania leków systemowych i fototerapii UVB u chorych z łuszczycą plackowatą.

W badaniu Inzinger 2011 spośród ocenianych leków biologicznych odsetek chorych uzyskujących PASI 90, PASI 75 i PASI 50 był największy u chorych leczonych infliksymabem (odpowiednio 71%, 100%, 100%), a następnie ustekinumabem (odpowiednio 39%, 67%, 89%), a dla pozostałych leków biologicznych częstość poszczególnych odpowiedzi była niższa.

W badaniu Gelfand 2012, ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy (PGA; 0 lub 1) najczęściej obserwowano w terapii ADA, u 47,7% (95% CI: 39,5%; 56,0%) pacjentów. Drugim pod względem skuteczności lekiem biologicznym był UST, którego stosowanie skutkowało uzyskaniem wyniku 0 lub 1 w ocenie PGA przez 36,1% (95% CI: 25,1%; 48,3%) chorych. Kolejny w rankingu skuteczności był ETA (34,2% [95% CI: 27,5%; 41,4%]). W przypadku pozostałych ocenianych interwencji (fototerapia UVB o wąskim zakresie fali, metotreksat) całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy wystąpiły u mniejszego odsetka chorych (około 24-27%)².

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego³, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (>10%) UST, w trakcie 3 badań klinicznych z udziałem 2266 pacjentów z łuszczycą, były stany zapalne jamy nosowo-gardłowej oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. Często występowały też: zapalenie tkanki łącznej, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka), depresja, bóle głowy, zawroty głowy, ból gardła i krtani, przekrwienie jamy nosowej, biegunka, świąd, ból pleców, ból mięśni, uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia.

ChPL zawiera także ostrzeżenia dotyczące:

- potencjalnego zwiększonego ryzyka wystąpienia nowych infekcji oraz reaktywacji zakażeń utajonych w trakcie stosowania UST, w tym ciężkich infekcji o podłożu bakteryjnym, grzybiczym i wirusowym;
- potencjalnego zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych, w tym raków złośliwych skóry lub o innej lokalizacji; w związku faktem, iż leki immunosupresyjne, takie jak ustekinumab, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych;
- możliwych ciężkich reakcji nadwrażliwości: reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy, nawet kilka dni po leczeniu;
- jednoczesnego stosowania żywych szczepionek wirusowych lub bakteryjnych (takich jak BCG), immunoterapii oraz immunosupresji.

Wnioskodawca w załączonej analizie klinicznej przedstawił bezpośrednie porównania stosowania UST z ETA. W 12 tygodniowym okresie obserwacji obie dawki UST były podobnie bezpieczne jak ETA analizując częstość występowania co najmniej jednego działania niepożądanego, wycofania pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych, występowania poważnych działań niepożądanych, zapaleń nosa i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych, bólów głowy, uczucie zmęczenia, bólów stawów, kaszlu, biegunki, świądu, zapalenia oskrzeli, grypy, nudności, bólów gardła, zapalenia zatok, nieżytu żołądka i jelit. Nie stwierdzono również znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami w zakresie częstości występowania zakażeń ogółem i tych wymagających leczenia, nowotworów, zgonów oraz nieprawidłowości w zakresie parametrów hematologicznych

i biochemicznych. W przypadku UST 45 mg ryzyko wystąpienia bólów pleców było znamienne wyższe w porównaniu do ETA. Natomiast w przypadku UST 90 mg w zakresie tego punktu końcowego różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły granicy znamienności statystycznej. Analiza częstości reakcji w miejscu wstrzyknięcia wskazuje na istotnie mniejsze ryzyko tego zdarzenia zarówno w grupie UST 45 mg i 90 mg².

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca w dostarczonych analizach



Uwagi do zapisów programu lekowego

W obrębie Agencji, po dokonaniu analizy weryfikacyjnej przekazanych przez wnioskodawcę raportów HTA, nie przedłożono uwag do proponowanego programu lekowego. W odniesieniu do prośby Ministra Zdrowia o próbę uściślenia kryteriów klinicznych włączenia, populacja docelowa mieściłaby się w granicach około 1000 pacjentów rocznie (wg stanowiska eksperta klinicznego)

Stopień potrzeby klinicznej, w oparciu o zdefiniowane w programie kryteria kwalifikacji, na podstawie dostępnych, możliwych do zweryfikowania danych, którymi dysponuje Agencja, oszacowany został w ramach poprzedniej oceny przedmiotowej technologii lekowej w 2011 r. (raport AOTM-430-13), na poziomie ok. 6 859 pacjentów rocznie oraz nowe przypadki na poziomie ok. 344 pacjentów. Szacunki te zostały oparte na jedynych dostępnych, możliwie wiarygodnych danych źródłach, nie uległy zmianie i pozostają aktualne względem niniejszego procesu oceny. Populację docelową, w ramach wspomnianego procesu analitycznego, wyznaczono na podstawie wskaźników epidemiologicznych rozpowszechnienia (*Łuczowska 2005*) na poziomie 2%; zapadalności na łuszczycę (*Icen 2009*) na poziomie 100,5/100 tys. oraz odsetka pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego z powodu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy (*NICE 2009*) na poziomie 1,1%, wychodząc od wielkości populacji ≥ 18 r.ż. na podstawie danych GUS.

Celem proponowanego programu lekowego „Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu (ICD 10: L40.0)” jest zmniejszenie nasilenia zmian skórnych w ciężkiej postaci choroby, uzyskanie remisji choroby oraz poprawa jakości życia chorych.

Należy zwrócić uwagę, iż poprzednia nazwa projektu programu odnosiła się zarówno do łuszczycy zwykłej ciężkiej, jak i umiarkowanej, natomiast obecnie nazwa programu odnosi się wyłącznie do ciężkiej łuszczycy zwykłej. Parametry określające stopień ciężkości łuszczycy zwykłej (PASI, DLQI, BSA), definiujące pacjentów kwalifikowanych do programu, w poprzednim, jak i nowym projekcie opisu programu pozostały niezmiennione².

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności było porównanie UST (preparat Stelara [redacted]) w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej, u pacjentów, u których uzyskano ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ocenianego według [redacted]

oraz u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej, u których występują przeciwwskazania do ich stosowania, lub też wystąpiły powikłania uniemożliwiające kontynuowanie terapii.

Jednostkę wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej stanowiły lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności (ICUR), wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania UST zamiast [REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, iż stosowanie UST (dawka 45 mg lub 90 mg, zgodnie z odsetkami chorych z masą ciała powyżej i poniżej 100 kg) następnie leczenie standardowe, zamiast [REDACTED] w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej [REDACTED]

Wyniki analizy kosztów-użyteczności jednoznacznie wskazują, [REDACTED]

Zaproponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto preparatu leczniczego Stelara, [REDACTED] z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Podmiot przedstawił analizę dotyczącą wpływu na budżet płatnika publicznego, skutków finansowania leczenia ciężkiej łuszczycy plackowatej z użyciem UST, w ramach programu lekowego, z perspektywy płatnika publicznego, [REDACTED]

Aktualna liczba pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, leczonych rocznie ustekinumabem w ramach świadczeń gwarantowanych w rodzaju leczenie szpitalne, [REDACTED]

Wyniki analizy finansowej wnioskodawcy [REDACTED], że objęcie refundacją produktu leczniczego Stelara w ramach programu lekowego w leczeniu ciężkiej łuszczycy [REDACTED]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Omówienie rekomendacji wydanych w innych krajach

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje postępowania klinicznego, dotyczące zastosowania ustekinumabu w leczeniu łuszczycy zwykłej.

W rekomendacjach niemieckich (DDG BVDG, 2012) i polskiej (Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, PTD 2010) zaleca się stosowanie ustekinumabu w terapii dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą zwykłą, zwłaszcza jeśli inne terapie okazały się nieskuteczne, w przypadku ich nietolerancji bądź przeciwwskazań do ich stosowania. Jednocześnie eksperci PTD żadnego z leków biologicznych nie wskazują jako terapii z wyboru, pozostawiając wybór metody leczenia do decyzji lekarza. Podkreślają także, że nieskuteczność jednego leku biologicznego nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania innego leku z tej samej grupy. Leczenie ustekinumabem pozwala na uzyskanie długotrwałej remisji zmian łuszczycowych. Skuteczność ustekinumabu w okresie indukcji wydaje się porównywalna z lekami blokującymi TNF- α (PASI-75) u 65–75% pacjentów. Wykazano także, że w przypadku pacjentów, u których uzyskana poprawa kliniczna nie była satysfakcjonująca, zwiększenie skuteczności leczenia można było uzyskać poprzez intensyfikację stosowania ustekinumabu w dawce 90 mg, podając lek co 8, a nie co 12 tygodni, choć podobnej zależności nie zaobserwowano dla dawki wynoszącej 45 mg.

Wytyczne kanadyjskie, będących efektem pracy panelu ekspertów (*Consensus Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis*, 2012), stwierdzają, iż ustekinumab może być stosowany w I linii systemowego leczenia przewlekłej łuszczycy zwykłej. Starsze wytyczne brytyjskie zalecają zarezerwować ustekinumab dla pacjentów z ciężką łuszczycą, u których zawiodła terapia inhibitorami TNF lub istnieją do niej przeciwwskazania

Z kolei w wytycznych brytyjskich (*British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis* BAD, 2009), w świetle ograniczonych doświadczeń ze stosowaniem ustekinumabu, zaleca się zarezerwowanie go dla pacjentów z ciężką łuszczycą, u których zawiodła terapia inhibitorami TNF lub istnieją do niej przeciwwskazania. Ze względów logistycznych i bezpieczeństwa, podania leku powinny być nadzorowane przez lekarza.

Odnaleziono 6 rekomendacji zalecające finansowanie ze środków publicznych ustekinumabu w łuszczycy plackowatej (*National Institute for Health and Clinical Excellence*, NICE, Wielka Brytania, 2011; *Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la transparence*. Stelara CT-8633, HAS, Francja, 2009; *Final Public Summary Document. November 2009 PBAC Meeting. Ustekinumab (rmc), solution for injection, 45 mg in 0.5 mL*, Stelara® PBAC, Australia 2009; *Canadian Expert Drug Advisory Committee Final Recommendation Ustekinumab. Indication: Chronic Moderate to Severe Plaque*

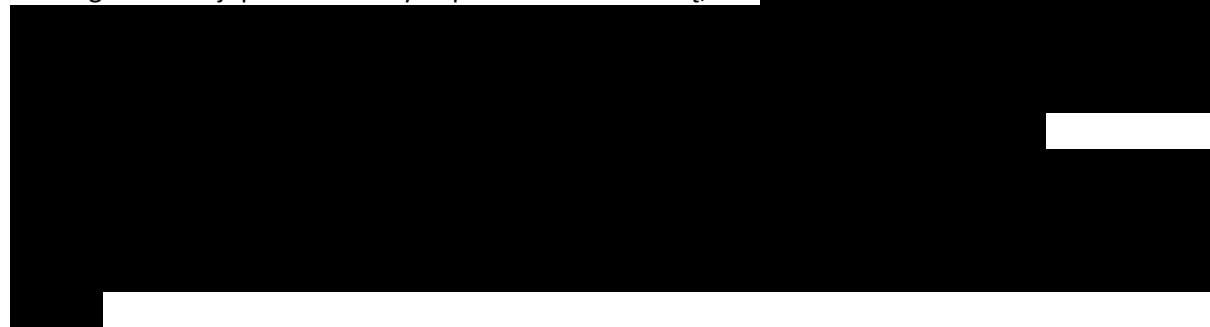
Psoriasis. CEDAC Final Recommendation, CADTH, Kanada 2009; Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, PTAC, Nowa Zelandia 2011/2012).

Wszystkie rekomendacje oprócz francuskiej HAS, która mówi o łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej, odnoszą się do ciężkiej postaci łuszczycy. W większości przypadków dodatkowym warunkiem jest nietolerancja, przeciwwskazania lub brak odpowiedzi na leczenie standardowe metotreksatem, cyklosporyną lub fototerapią.

Rekomendacje SMC (*Scottish Medicines Consortium, 572/09*), NICE i CADTH (Kanada, 2009) wskazują, iż odpowiedź na leczenie powinna być oceniona przed podaniem czwartej dawki leku tj. po 16 tyg. i terapia kontynuowana tylko u pacjentów odpowiadających na leczenie.

PTAC uwarunkowuje ponadto refundację ustekinumabu zbliżeniem kosztu terapii do innych leków biologicznych, zaleca także refundację dawki 90 mg jedynie w przypadku zbliżonej ceny do dawki 45 mg. Podobne rozwiązanie, jako obowiązujące, wskazał także NICE.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja Prezesa Agencji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) 45 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka 0,5 ml (90 mg/ml) w ramach programu lekowego: "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu" została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 21 maja 2012 r. (znak pisma MZ-PLA-460-15149-7/BRB/12), na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 58/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) (EAN:5909997077505) we wskazaniu: leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA.
2. Raport AOTM-DS-433-05/2012 Wniosek o objęcie refundacją leku Stelara (ustekinumab), 45 mg, w ramach programu lekowego: Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu".
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.