

Rekomendacja nr 79/2015

z dnia 5 października 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Stelara (ustekinumab) roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, 1 amp.-strz.,
w ramach programu lekowego: „Leczenie ustekinumabem
umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10
L40.0)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, amułkostrzykawka w ramach programu lekowego: „Leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1107.0 - Ustekinumab.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe nie znajduje uzasadnienia dla rekomendowania objęcia ustekinumabu finansowaniem ze środków publicznych.

Wyniki analizy klinicznej wskazują na porównywalną skuteczność i profil bezpieczeństwa względem infliksymabu w krótkim horyzoncie czasowym. Przedstawione dowody naukowe dotyczące długiego okresu terapii (badania jednoramienne w małych populacjach) nie pozwalają na ocenę siły interwencji względem infliksymabu.

Wyniki analizy ekonomicznej w części wskazują, że terapia ustekinumabem jest nieopłacalna przy założeniu proponowanych warunków cenowych. Odnosząc się natomiast do konsekwencji finansowych, biorąc pod uwagę dane ekspertów, wskazać należy, że wielkość populacji docelowej pacjentów spełniająca kryteria sprecyzowane we wniosku liczba pacjentów leczonych może być wyższa niż prognozowana. Niepewność oszacowań w tym względzie jest znaczna. W związku z czym można spodziewać się także wyższego niż prognozowany, wpływu na budżet.

Mając na względzie dane ekspertów, należy także zaznaczyć, że przy niezmiennych warunkach finansowych, poszerzenie kryteriów włączenia i spektrum terapeutycznego może przyczynić się do utrudnienia dostępu do wnioskowanej terapii pacjentom z ciężką postacią

łuszczycy. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że pacjenci spełniający kryteria $10 < \text{PASI} \leq 18$ mają dostęp do terapii za pomocą infliksymabu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, amułkostrzykawka w ramach programu lekowego: „Leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” Stelara (ustekinumab), roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, 1 amp.-strz., kod EAN: 5909997077505, w ramach programu lekowego „Leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi:

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1107.0, Ustekinumab. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Łuszczycza to przewlekła, niezakaźna, zapalna choroba dermatologiczna spowodowana zwiększonymi procesami proliferacyjnymi naskórka. Etiologia choroby jest nieznaną.

Łuszczycę charakteryzują trzy główne patomechanizmy: nadmierna proliferacja komórek naskórka, tj. keratynocytów, nieprawidłowe różnicowanie keratynocytów i stan zapalny. Ujawnienie choroby uzależnione jest od czynników genetycznych, immunologicznych, a także od licznych czynników środowiskowych.

Kliniczne objawy łuszczycy mogą się różnić u poszczególnych pacjentów rozległością i stopniem nasilenia występujących zmian. Z powyższego wynika podstawowe rozróżnienie postaci łuszczycy.

Łuszczycza jest chorobą nawracającą. Leczenie przyczynia się do remisji zmian, ale nie eliminuje trwale choroby. Terapia za wyjątkiem okresów remisji jest terapią dożywotnią.

Szacuje się, że w Polsce choroba ta dotyka 1-3% populacji czyli dotyczy około 1 mln osób. Na podstawie danych z NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem L40 wynosi 59 045 osób w 2012 r., 62 148 w 2013 r., 63 290 w 2014 r. i w półroczu 2015 r. 39 400 pacjentów. Łuszczycza zwykła (plackowata, postaci umiarkowana i ciężka) występuje w populacji z częstością około 1-1,5%, podczas gdy zapadalność na łuszczycę szacuje się na 1 000-1 500 przypadków rocznie.

Alternatywna technologia medyczna

Wyróżnia się następujące linie leczenia łuszczycy zwykłej plackowatej:

- I linia – leki o działaniu miejscowym do których zaliczamy emolienty, leki o działaniu redukcyjnym czy też złuszczającym np. kortykosteroidy, witaminę D i analogi witaminy D, ditranol i preparaty smoły +/- naświetlanie PUVA (alternatywnie UVB); Leczenie miejscowe będące podstawową formą leczenia łuszczycy, blisko u 70-80% pacjentów jest leczeniem wystarczającym.

-II linia – leki modyfikujące przebieg choroby, np. metotreksat, cyklosporyna lub acytretyna w monoterapii +/- naświetlanie PUVA.

-III linia – leki biologiczne, do których zaliczamy inhibitory TNF (adalimumab, infliksymab, etanercept) oraz inhibitor interleukiny 12 i 23 ustekinumab, blokery aktywacji limfocytów T oraz inne leki biologiczne.

- W Polsce ze środków publicznych aktualnie finansowane są:
- w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej ($\text{PASI}>18$, $\text{DLQI}>10$ i $\text{BSA}>10\%$) – adalimumab, etanercept, ustekinumab w ramach programu lekowego „Leczenie

umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)". W ramach tego samego programu lekowego dostępny jest również infliksimab (kryteria PASI>10, DLQI>10 i BSA>10%);

- w leczeniu łuszczycy w kategorii lek dostępny w aptece na receptę: acytretyna, dipropionian betametazonu + fosforan betametazonu, betametazon, cyklosporyna, flutikazon, hydrokortyzon, klobetazol, metoksalen, metylopredyzolon, prednizolon, prednizon, triamcynolon;
- w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (PASI>10, DLQI>10 i BSA>10%) – infliksimab w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” oraz w ramach leczenia szpitalnego: świadczenia 5.53.01.0001436 (wcześniej: 5.53.01.0001430 „Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”);
- naświetlania metodą PUVA.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Stelara zawiera ustekinumab, który jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ , wiążącym się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12R β 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są już przyłączone do receptorów IL-12R β 1 na powierzchni komórek. Dlatego nie oddziałuje on na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i (lub) IL-23. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 są cytokinami heterodimerycznymi wydzielanymi przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne, i obie cytokiny biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu; IL-12 pobudza komórki NK (ang. natural killer) oraz różnicowanie komórek CD4+ T w kierunku fenotypu T helper 1 (Th1), IL-23 indukuje szlak T helper 17 (Th17). Jednak nieprawidłowa regulacja IL 12 i IL 23 wiąże się z chorobami o podłożu immunologicznym, takimi jak łuszczycyca i łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS).

Wiążąc się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać swoje działanie kliniczne w łuszczycy i ŁZS przez przerwanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób.

Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu Stelara to:

- łuszczycyca plackowata)
- łuszczycowe zapalenie stawów

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie leku w ramach proponowanego programu lekowego (PL): „Leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”

Należy mieć na uwadze, że rozpatrywany wniosek dotyczy rozszerzenia zakresu refundacji o subpopulację pacjentów z postacią umiarkowaną choroby ($10 < \text{PASI} \leq 18$) oraz wydłużenia przewidywanego maksymalnego czasu leczenia do 104 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.

Ocenę kliniczną ustekinumabu w odniesieniu do komparatorów w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (łącznie) oparto na dowodach naukowych dotyczących:

- bezpośredniego porównania efektywności klinicznej ustekinumabu (45 lub 90 mg w 0. i 4. tyg. następnie co 12 tygodni) względem placebo – 2 randomizowane badania kliniczne (PHOENIX 1, PHOENIX 2),
 - jakość włączonych badań oceniono na 4 (PHOENIX 1, PHOENIX-2) w skali Jadad (na 5 pkt możliwych),
 - okres leczenia i obserwacji w poszczególnych badaniach: PHOENIX 1 (okres leczenia: 12-tygodniowy okres randomizacji z kontrolą (PLC), a potem wszyscy pacjenci nadal byli leczeni UST (podanie w 0., 4. tygodniu, potem co 12 tygodni), okres obserwacji: 5 lat), PHOENIX 2 (okres leczenia: 12-tygodniowy okres randomizacji z kontrolą (PLC), a potem wszyscy pacjenci nadal byli leczeni UST (podanie w 0., 4. tygodniu, potem co 12 tygodni), okres obserwacji: okres obserwacji: 5 lat),),
 - liczebność grup w poszczególnych badaniach: PHOENIX 1 (grupa I: UST 45 mg N=255, grupa II: UST 90 mg N=256, grupa placebo N=255), PHOENIX 2 (grupa I: UST 45 mg N=409, grupa II: UST 90 mg N=411, grupa placebo N=410),
- bezpośredniego porównania efektywności klinicznej infliksymabu (5 mg/kg mc w 0. 2. i 6. tygodniu) względem placebo – 6 randomizowanych badań klinicznych (Chaudhari 2001, Reich 2005 (EXPRESS), Menter 2007 (EXPRESS 2), Gottlieb 2004 (SPIRIT), Torii 2010, Yang 2012),
 - jakość włączonych badań oceniono na 3 (Yang 2012), 4 (Menter 2007, Reich 2005) i 5 punktów (pozostałe) w skali Jadad (na 5 możliwych),
 - okres leczenia i obserwacji w poszczególnych badaniach: Chaudhari 2001 (faza podwójnie zamaskowana: okres leczenia: 6 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu), okres obserwacji: 10 tygodni; faza otwarta open-label: okres leczenia/obserwacji: 10.-26. tydzień.), Gottlieb 2004 (okres leczenia: 6 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu), okres obserwacji: 30 tyg.), Menter 2007 (okres leczenia: 6 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu; potem co 8 tygodni lub w razie potrzeby), okres obserwacji: 50 tygodni), Reich 2005 (okres leczenia: 46 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu i co 8 tygodni do 46. tygodnia): I etap: 24 tyg. (faza podstawowa), II etap: 22 tyg. (faza rozszerzona), okres obserwacji: 50 tygodni), Torii 2010 (okres leczenia: 14 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu, co 8 tygodni od 14. tygodnia do 62. tygodnia), okres obserwacji: 78 tygodni), Yang 2012 (okres leczenia: 10 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu, co 8 tygodni do 22. tygodnia), okres obserwacji: 26 tygodni),
 - liczebność grup w poszczególnych badaniach: Chaudhari 2001 (INF I : 5 mg/kg N=11, INF II : 10 mg/kg N=11 (wyniki tego ramienia nie były uwzględniane w analizie)), grupa placebo N=11), Gottlieb 2004 (grupa I: infliksymab 3 mg/kg N=99 (wyniki tego ramienia nie były uwzględniane w analizie)), grupa II: infliksymab 5 mg/kg N=99, grupa placebo N=51), Menter 2007 (grupa I: infliksymab 3 mg/kg N=313 (wyniki tego ramienia nie były uwzględniane w analizie)), grupa II: infliksymab 5 mg/kg N=314, grupa placebo N=208), Reich 2005 (grupa: infliksymab N=301, grupa placebo N=77),

Torii 2010 (grupa badana: infliksymab N=35, grupa placebo N=19), Yang 2012 (grupa badana: infliksymab N=84, grupa placebo N=45),

- nierandomizowane badania kliniczne: 2 retrospektywne badania kohortowe bez grupy kontrolnej, (Puig 2015, Talamonti 2014),
 - Stopień zaawansowania choroby: badanie Puig 2015: przewlekła łuszczyca plackowata w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI \geq 10 lub BSA \geq 10%); badanie Talamonti 2014: łuszczyca plackowata w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI \geq 10 lub BSA \geq 10%);
 - Liczba pacjentów: badanie Puig 2015 - 67; badanie Talamonti 2014 - 71 pacjentów;
 - W obu badaniach podawano UST 45 mg u chorych z masą ciała \leq 100 kg, UST 90 mg u chorych z masą ciała $>$ 100 kg;
 - Okres obserwacji w badaniu Puig 2015 wyniósł maks. 156 tygodni (średnia: 20,2 [zakres: 8-36] miesiąca; około 113 pacjento-lat); w badaniu Talamonti 2014 104 tygodnie (średnia 98 [zakres: 40-104] tygodni);
 - W obu badaniach ocenie poddawano punkty końcowe: PASI50, 70, 90.

Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Buchera (wykonane w ramach obliczeń własnych), za pomocą programu Indirect Treatment Comparison [CADTH, 2009]. Dane, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego dotyczą jedynie 10–12 tygodni okresu obserwacji. Nie było możliwe wyróżnienie podgrupy pacjentów z wyjściowym PASI $>$ 10 i \leq 18 w badaniach dotyczących infliksymabu.

Skuteczność kliniczna

W większości badań pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów z poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika nasilenia procesu chorobowego łuszczycy (PASI, ang. *Psoriasis Area Severity Index*). Skala PASI uwzględnia stopień zaczerwienienia, złuszczenia, nacieku zapalnego w poszczególnych obszarach ciała. Wynik zawiera się w przedziale od 0 (brak zmian) do 72 (ciężkie zmiany). Ze skali tej pochodzą współczynniki PASI 50, 75, 90, oznaczające redukcję objawów o odpowiednio 50, 75 i 90%. W badaniach, w których stosowano ustekinumab, współczynnik PASI był oceniany w 12 tygodniu. W badaniach z zastosowaniem infliksymabu ocenę PASI dokonywano w 10 tygodniu. Przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności dla populacji pacjentów z wyjściowym PASI mieszczącym się w zakresie 12–18 oraz stosujących dawkę ustekinumabu zgodną z ChPL.

Odstąpiono od przedstawiania w niniejszej rekomendacji porównania ustekinumabu względem placebo, z uwagi na fakt, że nie jest to alternatywna technologia medyczna stosowana w praktyce klinicznej.

W analizie wykazano brak występowania statystycznie istotnych różnic pomiędzy ustekinumabem a infliksymabem w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- PASI50 (RR 95% CI: ██████████);
- PASI75 (RR 95% CI: ██████████);
- PASI90 (RR 95% CI: ██████████).

Bezpieczeństwo

W zakresie oceny bezpieczeństwa, dokonanej na podstawie przedstawionych dowodów naukowych, wykazano występowanie różnic istotnych statystycznie na korzyść UST (w porównaniu do infliksymabu) dla następujących punktów końcowych:

- redukcja odsetka pacjentów z ≥ 1 zdarzeniem niepożądanym (UST stosowany w dawce 90 mg), (RR 95% CI: 0,82 (0,71; 0,94));
- utrata z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (UST stosowany w dawce 45 mg) (RR 95% CI: 0,08 (0,02; 0,43)).

Dla pozostałych punktów końcowych oraz dawek nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ustekinumabem a infliksymabem, czyli w odniesieniu do:

- ryzyka wycofania z leczenia na skutek wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla dawki 90 mg UST;
- ryzyka wystąpienia infekcji ogółem;
- ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem dla dawki UST 45 mg;
- ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych dla obu dawek UST.

Wyniki te dotyczą całkowitej populacji z badań PHOENIX 1 i 2 – szerszej niż wnioskowana.

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Stelara można stwierdzić, że najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenie zęba, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zawroty głowy, bóle głowy, ból jamy ustnej i gardła, biegunka, nudności, świąd, ból pleców, ból mięśni, ból stawów, uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia.

Skuteczność praktyczna

W ramach wnioskowanej technologii medycznej przedstawiono dowody naukowe na skuteczność praktyczną stosowania ustekinumabu we wnioskowanym wskazaniu. W badaniach jednoramiennych raportowano odsetek pacjentów uzyskujących PASI50, 75 i 90 po 2 latach na poziomie odpowiednio 88–98%, 83–98%, 63–90%, a po 3 latach – na poziomie 87%, 74%, 65%.

Ograniczenia

Wskazać należy, że wiarygodność i niepewność oszacowań w analizie klinicznej wnioskodawcy, istotnie ogranicza kilka czynników, które wymieniono poniżej.

- Przedstawione badania miały różne kryteria włączenia, w zależności od badania, wynosiły one $PASI \geq 10$ lub $PASI \geq 12$. Brak jest badań, które dotyczyłyby lub pozwalały na wyodrębnienie danych dla populacji pacjentów z łuszczycą umiarkowaną ($10 < PASI \leq 18$), stosujących infliksymab
- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ustekinumab z infliksymabem, przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator – placebo, które ma ograniczenia metodologiczne i charakteryzuje się niższą wiarygodnością. Ponadto nie było możliwe wyróżnienie po stronie infliksymabu podgrupy pacjentów z wyjściowym $PASI > 10$ i ≤ 18 .
- Do badań RCT poddanych ocenie włączano chorych z wyjściowym $PASI \geq 12$, nie objęła ona chorych z $PASI 11$ w podgrupie pacjentów z $PASI \leq 18$. Wykazano jednak skuteczność kliniczną ustekinumabu jako podobną i nie niższą niż w grupie obecnie leczonej w ramach programu lekowego.
- Badania jednoramienne przeprowadzone były w populacji niezgodnej z wnioskowanym rozszerzeniem programu lekowego. Średnie PASI w badaniu Puig 2015 wynosiło 15,7 (zakres 7–34), a w badaniu Talamonti 2014 – 15,9 (zakres 8–59). W żadnym z badań nie były

dostępne wyniki dla populacji z PASI >10 i ≤18. Ponadto, 59,7% pacjentów z badania Puig 2015 oraz 78,9% z badania Talamonti 2014 stosowało uprzednio leczenie biologiczne.

- Weryfikacja danych dotyczących średniej procentowej zmiany punktacji wskaźnika PASI oraz średniej zmiany punktacji wskaźnika DLQI była niemożliwa.
- Ocena efektywności klinicznej ustekinumabu do docelowej populacji, o którą ma ulec rozszerzeniu program lekowy – PASI ≤ 18, została wykonana na podstawie dodatkowej analizy statystycznej surowych wyników badania PHOENIX 1 i 2. Na podstawie tej dodatkowej analizy wyodrębniono wyniki dla pacjentów stosujących ustekinumab z dawkowaniem zgodnym z masą ciała. Wyniki takie były niedostępne w głównych publikacjach.
- Zastosowanie metaanalizy sieciowej w analizach wnioskodawcy nie jest uzasadnione. Wnioskodawca przedstawił zalety metody MTC, nie wskazano jednak zasadności przeprowadzenia porównania pośredniego tą metodą dla dostępnych danych. Zgodnie z Cochrane Handbook for Systematic Reviews, w przypadku gdy jest możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego, możliwe jest także przedstawienie wyników uzyskanych metodą MTC, jednak powinny one stanowić uzupełnienie, a nie główną analizę.
- W badaniu PHOENIX 1 i PHOENIX 2 zastosowano ustalone dawki UST 45 mg lub 90 mg, bez względu na masę ciała, co może wpływać na błędne wnioskowanie co do siły ocenianej interwencji, stosowanej w praktyce klinicznej zgodnie z zapisami ChPL.
- We wszystkich analizowanych badaniach RCT okres badania, który umożliwia ocenę porównawczą względem grupy kontrolnej był krótki (około 12 tygodni), po tym czasie także chorzy z grupy placebo otrzymywali aktywną interwencję. Wyniki długoterminowej oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa dotyczyły tylko populacji połączonej otrzymującej wyłącznie ustekinumab, więc nie można ich bezpośrednio odnieść do grupy kontrolnej.
- W badaniu Torii 2010 (badanie uwzględniano w porównaniu pośrednim), część danych została odczytana z wykresu zamieszczonego w publikacji, co ogranicza dokładność wyniku.
- Ocena ryzyka przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych w porównaniu pośrednim mogła być zaburzona ze względu na różnice w liczbie chorych uwzględnionych w poszczególnych badaniach (zwłaszcza niska liczba chorych w badaniu Chaudhari 2001), a także ogólnie niską liczbą zdarzeń.
- W poszczególnych badaniach dołączonych do analizy pacjenci mogli stosować dodatkowo leczenie miejscowe – kremy nawilżające i szampony, a w badaniu PHOENIX 1, od 76. tygodnia stosowano miejscowo kortykosteroidy o niskiej i średniej sile działania (klasa III-VII), kalcypotrien i tazaroten.).
- Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy została oceniona za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I, nie raportowano jednak wyników testu I2.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentów dzielenia ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme). Wnioskodawca zobowiązuje się do zapewnienia, że cena dla świadczeniodawcy

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.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Ocenę opłacalności terapii ustekinumabem względem komparatorów przeprowadzono wykorzystując technikę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania ustekinumabu z leczeniem standardowym (SoC: leczenie miejscowe oraz powtarzane próby ponownego wdrożenia wcześniej nieskutecznych metod leczenia) oraz z infliksymabem. Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej. Analizę przeprowadzono dla dożywotniego horyzontu czasowego. W analizie uwzględniono koszty leków (Stelara, Remsima), wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji w celu podania leku w programie lekowym, koszty diagnostyki w programie lekowym, koszty leczenia standardowego.

Przeprowadzona analiza wykazała że stosowanie ustekinumabu w miejsce leczenia standardowego w populacji pacjentów z PASI 12-18 jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla tego porównania wyniósł [redacted] bez RSS oraz [redacted] z RSS. Wartość dotycząca porównania ustekinumabu z leczeniem standardowym w wariancie z RSS znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (technologia opłacalna).

Według wnioskodawcy stosowanie ustekinumabu zamiast infliksymabu w populacji pacjentów z PASI >12 jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla tego porównania wyniósł [redacted] bez RSS oraz [redacted] z RSS. Dla tego porównania wnioskowana technologia medyczna nie jest kosztowo-efektywna. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wnioskodawcy wartość progowa ceny zbytu netto leku, 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, wynosi 6 936,73 zł bez RSS oraz [redacted] z RSS z porównania ustekinumabu

z leczeniem standardowym. Według obliczeń Agencji wartość progowa ceny zbytu netto dla ustekinumabu w porównaniu z infliksymabem wyniesie: 6 116,60 zł bez RSS oraz [REDACTED] zł z RSS.

Wskazać jednak należy, że na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy mają wpływ następujące fakty:

- W analizie zastosowano technikę użyteczności kosztów (CUA), należy mieć jednak na uwadze, że przeprowadzone porównanie pośrednie skuteczności klinicznej ustekinumabu z infliksymabem wykazało brak różnic pomiędzy tymi technologiami w zakresie skuteczności klinicznej. Na podstawie porównania pośredniego wskazuje się na różnice w profilu bezpieczeństwa. Biorąc pod uwagę ograniczenia porównania pośredniego, proponuje się wzięcie również pod uwagę wartości urzędowej ceny zbytu oszacowanej w trybie art. 13 ust. 4 ustawy o refundacji.
- Dane wejściowe do modelu nie odpowiadały populacji wnioskowanej. Dane kliniczne dotyczyły pacjentów z PASI >12. Dane dotyczące korelacji odpowiedzi PASI z wartością DLQI pochodziły z nieopublikowanego badania, przez co nie istniała możliwość stwierdzenia jaką populację obejmowało.
- Wyniki porównania wnioskowanej technologii z leczeniem standardowym zostały przedstawione dla populacji chorych z PASI od 12 do 18, a dla porównania ustekinumabu z infliksymabem z PASI powyżej 12. Wnioskowana populacja obejmuje pacjentów z PASI między 10 a 18.
- Długość terapii ustekinumabem została określona zgodnie z projektem programu lekowego na 104 tygodnie. Jednakże, według projektu programu lekowego w przypadku niektórych pacjentów możliwa jest dłuższa terapia przy decyzji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej. Parametr dotyczący długości leczenia został przetestowany jedynie pod względem krótszej, 48-tygodniowej, terapii. Dożywotni horyzont czasowy jest zasadny. Należy mieć jednak na uwadze, że analizy w tym samym wskazaniu oceniane przez Agencję miały wyznaczony 10-letni horyzont czasowy.
- Weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wykazała błąd, polegający na zastosowaniu węzła logicznego w przypadku prawdopodobieństwa przerwania leczenia w programie lekowym zamiast węzła Chance. Węzeł ten prowadził do stanu ocena odpowiedzi zamiast do stanu po programie lekowym. Na etapie obliczeń przedstawiono wyniki po naprawieniu tego błędu.
- W modelu przyjęto, że skuteczność leczenia standardowego jest taka sama jak skuteczność placebo.

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. nr 122, poz.696 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.

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych (RCT) dowodzących przewagi przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

W związku z zachodzeniem okoliczności, urzędowa cena zbytu produktu leczniczego Stelara, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi: 5 238,92 zł w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją terapii ustekinumabem we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił w 3-letnim horyzoncie czasowym (od 1 stycznia 2016 r. do 31 grudnia 2018 r.). Oszacowanie liczebności chorych rzeczywiście leczonych w programie lekowym „leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej” oparto na dostępnych danych dotyczących realizacji tego programu. Początkowa liczba chorych z PASI > 18 leczonych UST w ramach proponowanego programu lekowego była równa liczbie chorych w aktualnie obowiązującym programie. Uwzględnienie wydłużonego maksymalnego czasu terapii z 48 tygodni do 104 tygodni spowodowało zmianę liczebności chorych leczonych w nowym programie w kolejnych latach, ze względu na późniejsze niż w aktualnie obowiązującym programie lekowym ponowne rozpoczynanie leczenia (reterapię) przez chorych w ramach programu. Wobec tego w scenariuszu nowym nie zachowano warunku utrzymania liczby leczonych i liczba ta wzrasta w kolejnych latach. Ponadto założono również, że wydłużenie terapii dotyczyć będzie także chorych, którzy rozpoczęli leczenie przed proponowaną zmianą zapisów programu.

W przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu refundacji produktu Stelara w ramach programu leczenia łuszczycy, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą: [redacted] w 2016 r., [redacted] w 2017 r., [redacted] w 2018 r. w przypadku nieuwzględnienia zaproponowanego RSS oraz [redacted] w 2016 r., [redacted] w 2017 r., [redacted] w 2018 r. przy uwzględnieniu RSS.

Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt leczniczy Stelara, w związku z rozszerzeniem programu leczenia łuszczycy, wyniosą [redacted] w I roku, 20,01 mln zł w II roku, [redacted] w III roku w przypadku nieuwzględnienia zaproponowanego RSS oraz [redacted] w I roku, [redacted] w II roku, [redacted] w III roku finansowania przy uwzględnieniu RSS.

Obliczenia Agencji uwzględniające korektę danych wynikających z nowego Obwieszczenia MZ listy leków refundowanych wykazały spadek kosztów inkrementalnych [redacted]

w wariancie bez RSS oraz ██████████ w wariancie z RSS w pierwszych dwóch latach analizy. Był to spadek o odpowiednio: 5,41% i 2,30% bez RSS oraz 6,44% i 3,16% z RSS w porównaniu z analizą podstawową wnioskodawcy.

Wpływ na niepewność oszacowań w analizie wnioskodawcy mają przede wszystkim założenia dotyczące kalkulacji liczebności populacji docelowej, a także źródła danych.

- Brak jest precyzyjnych danych dotyczących liczby pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy ($18 > \text{PASI} > 10$), z uwagi na stosowane dotychczas kryteria rozpoczęcia leczenia w ramach leczenia szpitalnego ($\text{PASI} > 10$).
- Odsetek pacjentów z $\text{PASI} > 10-18$ jest daną trudno weryfikowalną. W opinii ekspertów klinicznych proporcja pacjentów między $\text{PASI} > 10-18$, a > 18 będzie wynosić 1:3 lub 1:2.
- Opinie ekspertów dotyczące populacji pacjentów objętych wnioskowaną technologią wskazują na duży rozrzut. W opinii jednego eksperta ok 1500-1800 pacjentów w Polsce wymaga leczenia biologicznego. Zdaniem innego eksperta ok 500 pacjentów z $\text{PASI} > 18$ i ok 1500 z PASI między 10-18, z czego otrzymuje je ok 300 chorych z $\text{PASI} > 18$ i <100 osób z PASI między 10-18. Powyższe dane wskazują na trudności w aktualnym dostępie do leczenia biologicznego. Dwóch ekspertów klinicznych podało, że rocznie chorych na umiarkowaną i ciężką postać łuszczycy, u których można zastosować wnioskowaną technologię, jest ok 500-1000, natomiast trzeci z nich określił tę wartość jako 200-400. Wskazują że UST aktualnie stosowany jest u ok 100 lub 200-300 pacjentów. W przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych UST będzie mógł być zastosowany u 800-1000 lub 200-300 chorych.
- Analiza danych od ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, wskazuje na trudności w dostępie do aktualnego leczenia biologicznego pacjentów z ciężką łuszczycą plackowatą. W związku z czym należy mieć na uwadze, że rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do niniejszego programu lekowego, nie będzie związane ze wzrostem środków finansowych, natomiast może pogłębić trudności pacjentów w dostępie do tego leczenia.
- W populacji z $\text{PASI} > 18$ założono, że UST nie będzie przejmował rynku innych leków biologicznych, natomiast w populacji z $\text{PASI} > 10-18$, że przejmie część rynku INF (założona wartość nie przekroczy udziału w rynku UST dla populacji z $\text{PASI} > 18$, co wiąże się z niepewnością, gdyż nie wiadomo jak będzie w rzeczywistości). W opinii ekspertów rozszerzenie finansowania UST będzie najprawdopodobniej zastępowało: INF, ETA, leczenie systemowe.
- Dane dotyczące liczby pacjentów stosujących UST w scenariuszu aktualnym są częściowo zgodne z danymi uzyskanymi od NFZ. Natomiast dane dla 130 tyg. analizy (230 chorych) są wyższe niż dla I połowy 2015 r. (164 chorych). Różnice widać również w liczbie pacjentów włączanych do leczenia i kontynuujących leczenie (kwartalne dane dot. nowo włączanych pacjentów są wyższe w modelu wnioskodawcy w porównaniu z danymi NFZ, np. dla 104 tyg.: 72 chorych, a dla IV. 2014 r.: 21 chorych).
- Oszacowania przyszłej sprzedaży leku Stelara są zgodne z roczną wielkością dostaw określoną we wniosku w latach 2017-2018. Natomiast w 2016 r. wskazana wielkość dostaw jest mniejsza niż zużycie dawek UST, nawet po aktualizacji modelu (przy uwzględnieniu najaktualniejszych danych NFZ dot. rzeczywistego zużycia UST w 2014 r.).

- W analizach klinicznych i ekonomicznych wnioskodawcy jako komparatory wskazano INF, leczenie miejscowe i systemowe oraz placebo. W analizie wpływu na budżet rozpatrywano wszystkie leki biologiczne, które można zastosować w programie lekowym oraz leczenie standardowe. UST przejmuje rynek INF dla populacji z PASI >10-18 oraz leczenia standardowego w populacji z PASI >18 (różnice pomiędzy scenariuszem nowym a aktualnym).
- Analiza nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku. Wnioskodawca przedstawił oszacowania populacji dorosłych pacjentów z łuszczycą, którzy kwalifikują się do leczenia lekami biologicznymi, jest to jednak szersza populacja pacjentów niż ta określona w kryteriach włączenia do projektu programu lekowego (§ 6. ust.1 pkt 1b Rozporządzenia).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

W odróżnieniu od aktualnie realizowanego programu lekowego (PL) proponowane przez wnioskodawcę zapisy skutkują włączeniem dodatkowej populacji pacjentów z $10 < \text{PASI} \leq 18$, a także wydłużono możliwość leczenia ustekinumabem z obecnie obowiązujących 48 tygodni do 104 tygodni lub dłużej za zgodą Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej. Do badań przy kwalifikacji dodano pomiar masy ciała pacjenta.

W kryteriach ponownego włączenia do programu w definicji nawrotu choroby zmieniono wartość wskaźnika PASI (który musiał być > 10, zaproponowano by był >8).

Wśród propozycji zmian zapisu programu lekowego można wymienić korektę zapisów kryteriów kwalifikacji:

- „d) leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA), oceniane po trzech miesiącach (nie dotyczy pacjentów poniżej 18 roku życia)” należy usunąć fragment „(nie dotyczy pacjentów poniżej 18 roku życia)” ze względu na dedykowanie wnioskowanej technologii do pacjentów dorosłych;
- „W przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia oraz przez 15 tygodni od podania ostatniej dawki ustekinumabu” zaleca się usunięcie fragmentu „i miesiączkujących dziewcząt ”w związku z faktem, że wniosek dotyczy pacjentów dorosłych.

Wszyscy eksperci popierają wydłużenie czasu terapii do 104 tygodni z aktualnie obowiązujących zapisów określających ten czas na 48 tygodni. Ponadto, w ich opinii wszystkie leki biologiczne powinny być stosowane u pacjentów z PASI =10 lub więcej.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Jedną z propozycji wnioskodawcy jest uwzględnienie proponowanego dla leku Stelara instrumentu podziału ryzyka.

Inną propozycją jest wprowadzenie do refundacji odpowiedników dla produktu leczniczego Herceptin (trastuzumab) dostępnego w ramach programu lekowego, co spowoduje obniżenie limitu finansowania w grupie. W analizie założono wprowadzenie (do refundacji) nowych preparatów trastuzumabu w II połowie 2015 roku, w związku z wygaśnięciem ochrony patentowej leku Herceptin w I półroczu 2015 roku. Wdrożenie ww. rozwiązania spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości: 71,94 mln zł. rocznie.

Zaproponowane rozwiązanie pozwoli skompensować wydatki NFZ związane z poszerzeniem refundacji produktu leczniczego Stelara w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

- Odnaleziono zalecenia 10 organizacji stanowiących aktualne wytyczne w leczeniu chorób dermatologicznych, w tym łuszczycy plackowatej, wydanych przez Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD 2010, 2014), European Dermatology Forum (EDF 2015), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2010), National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE 2012), British Association of Dermatologists (BAD 2009), Deutsche Dermatologische Gesellschaft/ Berufsverband Deutscher Dermatologen (DDG/BVDD 2012), Grupo Español De Psoriasis / Spanish Academy of Dermatology and Venereology (GEP 2013/SADV 2013), American Academy of Dermatology (AAD 2011), National Psoriasis Foundation (NPF 2012), British Association of Dermatologists (BAD 2009).
- W większości zidentyfikowanych wytycznych leczenie biologiczne zalecane jest u pacjentów z łuszczycą, u których nie uzyskano odpowiedzi na fototerapię lub klasyczne leczenie ogólnoustrojowe lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania tych terapii. Wyjątek pod tym względem stanowią wytyczne NPF z 2012 roku i AAD z 2008–2011 roku. W wytycznych NPF 2012 nie przedstawiono algorytmu postępowania a klasyczne leczenie ogólnoustrojowe, leczenie biologiczne i fototerapię opisano jako równorzędne opcje dla pacjentów z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. W wytycznych AAD 2008–2011 klasyczne leczenie ogólnoustrojowe i leczenie biologiczne opisano jako równorzędne opcje dla pacjentów, u których nie można zastosować fototerapii.
- W trzech dokumentach zawarto kryteria dotyczące nasilenia choroby, które muszą spełnić pacjenci by zakwalifikować się do leczenia biologicznego. Według wytycznych PDT 2014 pacjenci muszą mieć chorobę o nasileniu >10 w skali PASI i/ lub BSA >10% oraz jakość życia >10 w skali DLQI. Według NICE 2012 kryterium stanowi PASI ≥ 10 (dla ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu) lub ≥ 20 (dla infliksymabu) oraz DLQI >10 (dla ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu) lub >18 (dla infliksymabu). W wytycznych BAD 2009 kryterium stanowi PASI ≥ 10 oraz DLQI >10.
- We wszystkich wytycznych zalecanymi lekami biologicznymi są adalimumab, etanercept, infliksymab i ustekinumab (w wytycznych AAD i NPF także alefacept, jednak ten preparat nie jest zarejestrowany przez EMA). Większość wytycznych nie wskazuje leku pierwszego wyboru wśród leków biologicznych. Wyjątek stanowią wytyczne BAD 2009, które w pierwszej kolejności zalecają stosowanie inhibitorów TNF-alfa, a w przypadku ich niepowodzenia lub nietolerancji, ustekinumab. W większości wytycznych nie zawarto rekomendacji dotyczących

optymalnej długości terapii lekami biologicznymi w przypadku skuteczności leczenia. Wyjątek pod tym względem stanowią wytyczne BAD 2009, których autorzy podkreślają, że terapia podtrzymująca może być kontynuowana w zależności od potrzeb, ale dowody długoterminowe są dostępne do 1 roku (adalimumab, infliksymab) lub do 2 lat (etanercept). W przypadku niezyskania zadowalającej poprawy stanu pacjenta po 10–16 tygodniach wytyczne PDT 2010 i NICE 2012 zalecają przerwanie leczenia.

- Odnaleziono 10 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania leku Stelara (ustekinumab), wydane przez: Haute Autorité de Santé - HAS 2009, 2011, Scottish Medicines Consortium - SMC 2010, National Institute of Health and Clinical Excellence - NICE 2009, Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee - PTAC 2015, 2011, National Centre for Pharmacoeconomics - NCPE 2009, College voor zorgverzekeringen - CVZ 2009, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CEDAC 2009, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2009.
- W 8 dokumentach zwraca się uwagę na skuteczność leku, jego inny mechanizm działania, kosztową-efektywność względem komparatorów. W 8 zaleceniach wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją odnoszące się: do obniżenia kosztu leku (2), ograniczenia refundacji do pacjentów z ciężką postacią choroby (2) lub do pacjentów dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, którzy mają niewystarczającą odpowiedź, przeciwwskazania lub nietolerancję do PUVA, metotreksatu i cyklosporyny (2) i kontynuowania dostępności RSS (1), czy też spełnienia określonych kryteriów włączenia do leczenia (2).
- Odnaleziono także informację o zawieszeniu prac nad oceną wnioskowanej technologii przez All Wales Medicines Strategy Group - AWMSG 2008, ze względu na prowadzenie oceny przez NICE.

Z danych refundacyjnych dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że lek Stelara:

- Jest finansowany w 29 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano).
- W większości krajów jest finansowany w 100% (wyjątki: Belgia, Bułgaria, Finlandia, Francja, Łotwa, Niemcy).
- W 12 krajach finansowanie przedmiotowego leku jest ograniczone do lecznictwa szpitalnego (Dania, Estonia, Holandia, Norwegia, Węgry), wyspecjalizowanych ośrodków (Czechy, Słowacja, Liechtenstein) lub do stosowania przez lekarzy specjalistów (Austria, Francja, Islandia, Luksemburg, Słowacja).
- W 3 (Austria, Czechy, Estonia) krajach leczenie produktem leczniczym Stelara może być stosowane w populacji pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy (PASI i BSA > lub ≥10), a w 2 krajach (Liechtenstein, Szwajcaria) maksymalny czas leczenia tą substancją czynną wynosi 3 lata, natomiast w 1 kraju – 76 tygodni.
- W 5 krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka (Chorwacja, Francja, Portugalia, Węgry, Wielka Brytania).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.07.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.245.2015.5.RS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Stelara (ustekinumab) roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, 1 amp-strz., EAN 5909997077505; w ramach programu lekowego "Leczenie

ustekinumabem 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 133/2015 z dnia 5 października 2015 roku w sprawie oceny leku Stelara (ustekinumab), kod EAN: 5909997077505, w ramach programu lekowego: „Leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)".

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 133/2015 z dnia 5 października 2015 roku w sprawie oceny leku Stelara (ustekinumab), kod EAN: 5909997077505, w ramach programu lekowego: „Leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)"
2. Analiza Weryfikacyjna nr AOTMiT-OT-4351-29/2015 Wniosek o objęcie refundacją leku Stelara (ustekinumab) we wskazaniach zgodnych z kryteriami włączenia do programu lekowego „leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0).