



Opinia nr 16/2020

z dnia 19 lutego 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Zessly (infliksymb) we wskazaniu: łuszczycy krostkowa uogólniona (ICD-10: L40.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Zessly (infliksymb) we wskazaniu: łuszczycy krostkowa uogólniona (ICD-10: L40.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Zessly (infliksymb) we wskazaniu: łuszczycy krostkowa uogólniona (ICD-10: L40.1).

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego na potrzebę analizy skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania wnioskowanej technologii lekowej w łuszczycy krostkowej uogólnionej odnaleziono 2 przeglądy systematyczne (Zhou 2018 oraz Posso De Los Rios 2014). Wyniki odnoszące się do terapii we wskazaniu łuszczycy krostkowa uogólniona, mogą jedynie sugerować skuteczność infliksymbu. Uwzględniając zarówno dość niską ocenę jakości samych przeglądów systematycznych w skali AMSTAR (Zhou 2018 - 9/16 punktów oraz Posso De Los Rios 2014 - 6/16 punktów), jak i fakt że przytoczone w ich ramach badania, są w znacznej mierze wyłącznie opisami przypadków, nie ma możliwości jednoznacznego wnioskowania o skuteczności terapii.

Na podstawie wytycznych AAD-NPF 2019, komparatorami infliksymbu w leczeniu łuszczycy krostkowej uogólnionej, zostały wybrane inne leki biologiczne takie jak: adalimumab, etanercept, sekukinumab, ustekinumab, iksekizumab i brodalumab.

Badania odnalezione w ramach przeglądu Zhou 2018 odnosiły się do wszystkich wybranych w ramach analizy komparatorów, jednak podobnie jak w przypadku infliksymbu, nie ma możliwości wyciągnięcia na ich podstawie jednoznacznych wniosków dotyczących skuteczności.



Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona również na podstawie przytoczonych dowodów naukowych. Jedynie w niektórych dowodach odniesiono się do bezpieczeństwa, w większości nie identyfikując działań niepożądanych zarówno w odniesieniu do infliksymabu, jak i wybranych komparatorów.

Dostępne w ChPL Zessly dane wskazują, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/10$ osób) infliksymabu raportowanymi w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek są: zakażenia wirusowe, ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, bóle brzucha, nudności, reakcje związane z infuzją i ból.

Spośród 3 odnalezionych wytycznych, jedynie wytyczne American Academy of Dermatology i National Psoriasis Foundation z 2019 odnoszą się do możliwości zastosowania leków biologicznych we wnioskowanym wskazaniu.

Mając na uwadze możliwość zastosowania leków biopodobnych zawierających infliksymab, w omawianym przypadku powinien zostać uwzględniony najtańszy dostępny produkt leczniczy.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Zessly (infliksymab) we wskazaniu: łuszczyca krostkowa uogólniona (ICD-10: L40.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Wyróżniane są dwa typy łuszczycy krostkowej: łuszczyca krostkową ograniczoną (dłoni i stóp) oraz łuszczycę krostkową uogólnioną.

Łuszczyca krostkowa uogólniona (łac. *psoriasis pustulosa generalisata*, ICD-10: L40.1) jest zapalną chorobą skóry, która może zagrażać życiu i która charakteryzuje się nawracającymi epizodami pojawiania się drobnych krost zlokalizowanych na podłożu rumieniowym lub na skórze niezmienionej. Krosty są jałowe, powstają w wyniku nagromadzenia leukocytów wielojądrzastych w górnych warstwach naskórka.

Wśród typów łuszczycy krostkowej uogólnionej można wyszczególnić:

- łuszczycę krostkową typu von Zumbusch (ostra postać łuszczycy krostkowej uogólnionej);
- ciężką łuszczycę krostkową;
- dziecięco-młodzieżową postać łuszczycy krostkowej.

Początek choroby objawia się gwałtownym wysiewem bardzo licznych krost z towarzyszącą podwyższoną temperaturą ciała, dreszczami, złym samopoczuciem, leukocytozą, zaburzeniem elektrolitowym i białkowym. Najczęstszą lokalizacją są fałdy pachowe, pachwinowe i podsutkowe. Mogą wystąpić również zmiany uogólnione na bardzo dużych powierzchniach. Krosty często są bardzo rozległe i w efekcie mogą zlewać się tworząc tzw. jeziora ropne (ang. *lakes of pus*) z wtórnym złuszczeniem. Po ustąpieniu krost, utrzymuje się przez pewien czas stan zapalny skóry lub ogniska łuszczycy zwyczajnej. Choroba przebiega z zaostrzeniami, którym towarzyszy gorączka. Czasem u pacjentów dochodzi do ciągłego rozwoju krost.

Przyczyny powstania łuszczycy krostkowej nie są znane. Sugeruje się, iż patofizjologia może być zbliżona do patofizjologii innych form łuszczycy. Za czynniki mogące wywołać chorobę lub jej zaostrzenie uznaje się: stosowanie i odstawienie kortykosteroidów, ciążę, infekcje górnych dróg

oddechowych, stres, niesteroidowe leki przeciwzapalne, terbinafinę, ustekinumab, leki z grupy inhibitorów TNF- α oraz metotreksat.

Łuszczyca krostkowa uogólniona jest chorobą rzadką, występującą 100 razy rzadziej od łuszczycy zwyczajnej. Średnia wieku osób chorych to 34-59 lat. Choroba występuje równie często u kobiet i u mężczyzn. Bardzo rzadko występuje u dzieci (w literaturze opisano kilka przypadków). Według portalu orpha.net łuszczyca krostkowa uogólniona występuje u 1-9/1 000 000 osób.

Rokowanie jest zależne od powikłań ogólnych. Śmiertelność po wprowadzeniu retinoidów sięga ok. 2-5%. Występuje tendencja do samoistnego nawracania choroby lub nawracania przy ponownym udziale czynników wywołujących. Uogólniona łuszczyca krostkowa może stanowić bezpośrednie zagrożenie życia, szczególnie u pacjenta pediatrycznego, ze względu na ryzyko pojawienia się powikłań. W jej przebiegu może dojść do odwodnienia, zaburzeń elektrolitowych, hipotermii, hipoalbuminemii, a w szczególnych przypadkach niewydolności mięśnia sercowego i szpiku kostnego.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi AAD-NPF 2019 (ang. *American Academy of Dermatology – National Psoriasis Foundation*), w przypadku braku skuteczności leczenia standardowego zalecane jest leczenie biologiczne: infliksymab, adalimumab, etanercept, sekukinumab, ustekinumab, iksekizumab i brodalumab. Uwzględniając powyższe jako komparatory infliksymabu przyjęto: adalimumab, etanercept, sekukinumab, ustekinumab, iksekizumab i brodalumab. Leki te podobnie jak infliksymab nie są zarejestrowane do leczenia łuszczycy krostkowej uogólnionej.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Zessly (infliksymab) zawiera proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji o 100 mg.

Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (ang. tumour necrosis factor, TNF α), ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF β).

In vivo infliksymab szybko tworzy stabilne kompleksy z ludzkim TNF α , co jest równoznaczne z utratą aktywności biologicznej przez TNF α .

Produkt leczniczy Zessly jest zarejestrowany do stosowania w:

- Łuszczycy plackowatej;
- Reumatoidalnym zapaleniu stawów (RZS);
- Chorobie Crohna;
- Wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego (dorośli, dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat);
- Zesztywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa;
- Łuszczycowym zapaleniu stawów.

Produkt Zessly, a także inne produkty zawierające infliksymab, nie są zarejestrowane w leczeniu łuszczycy krostkowej uogólnionej, tym samym wnioskowane wskazanie dla produktu Zessly stanowi wskazanie off-label.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku przeprowadzonego przeglądu dowodów naukowych odnaleziono:

- 2 przeglądy systematyczne:
 - Zhou 2018 – Celem przeglądu było przeprowadzenie oceny istniejących dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa/tolerancji monoterapii układowych dostępnych w leczeniu łuszczycy krostkowej uogólnionej.
 - Przeszukiwany okres: styczeń 1974 rok – 31 stycznia 2017 rok;
 - Odnaleziono 31 badań pierwotnych dotyczących zastosowania terapii układowych w łuszczycy krostkowej uogólnionej w tym odnoszące się do zastosowania:
 - Infliksymabu:
 - 1 badanie otwarte jednoramienne: Torii and Nakagawa 2011 (65 pacjentów z czego u 7 zdiagnozowano łuszczycę krostkową uogólnioną);
 - 3 serie przypadków: Trend and Kerdel 2001 (4 pacjentów obserwowanych do 46 tygodnia), Elewski 2002 (2 pacjentów w okresie obserwacji 16 tygodni), Kim 2014 (2 pacjentów);
 - 3 opisy przypadków: Benoit 2004, Chandran and Chong 2010, Smith 2013.
 - Etanerceptu:
 - 1 seria przypadków: Esposito 2008 (6 pacjentów);
 - 2 opisy przypadków: Kamarashev 2002, Lo Schiavo 2012.
 - Adalimumabu:
 - 1 seria przypadków: Matsumoto 2017 (4 pacjentów);
 - 1 opis przypadku: Zangrilli 2008 (okres obserwacji 72 tygodnie).
 - Ustekinumabu:
 - 1 seria przypadków: Arakawa 2016 (4 pacjentów);
 - 1 opis przypadku: Storan 2016 (okres obserwacji: 2,5 roku).
 - Iksekizumabu:
 - 1 badanie jednoramienne: Saeki 2015 (liczba pacjentów z łuszczycą krostkową: 5);
 - Sekukinumabu:
 - 1 badanie jednoramienne: Imafuka 2016 (liczba pacjentów: 12);
 - 3 opisy przypadków: Yeung and Valbuena 2016 (okres obserwacji: 6 miesięcy), Böhner 2016, Polesie and Gente Lidholm.
 - Brodalumabu:
 - 1 badanie jednoramienne: Yamasaki 2017 (liczba pacjentów z łuszczycą krostkową uogólnioną: 12)
 - Ocena jakości przeglądu: 9/16 punktów w skali AMSTAR. Punkty zostały odjęte m.in.: z powodu braku oceny ryzyka błędu systematycznego

w poszczególnych badaniach, braku listy wykluczonych badań czy też braku wskazania źródeł finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu.

- Posso De Los Rios 2014 – Celem badania było przeprowadzenie systematycznego przeglądu dowodów dotyczących zastosowania terapii układowych w łuszczycy krostkowej u dzieci z naciskiem na odpowiedź kliniczną i wyniki leczenia.
 - Przeszukiwany okres : styczeń 1982 – styczeń 2012;
 - Odnaleziono 14 badań pierwotnych, w tym 2 opisy przypadków dotyczące zastosowania infliksymabu w łuszczycy krostkowej uogólnionej:
 - Pereira 2006;
 - Alvarez 2011 (okres obserwacji: 15 miesięcy).
 - Liczba pacjentów otrzymujących terapię biologiczną w postaci infliksymabu po niepowodzeniu terapii standardowych ze zdiagnozowaną łuszczycą krostkową, wyniosła 2.
 - Ocena jakości przeglądu: 6/16 punktów w skali AMSTAR. Punkty zostały odjęte m.in.: z powodu braku jednoznacznego stwierdzenia, że przegląd przeprowadziło dwóch niezależnych badaczy, braku listy wykluczonych badań (uwzględniono jedynie powody wykluczenia oraz ilość wykluczonych badań), a także braku wskazania źródeł finansowania zarówno samego przeglądu systematycznego jak i poszczególnych badań pierwotnych włączonych do przeglądu.

W badaniach posługiwano się skalami:

- PASI (ang. *Psoriasis Area Severity Index*) – skala oceniająca stopień nasilenia łuszczycy. Stopień nasilenia (osobno ocenia się wszystkie parametry) określa się jako 0 w przypadku braku zmian chorobowych, 1 – lekki, 2 – średni, 3 – nasilony i 4 – bardzo nasilony. Wynik PASI obliczany jest jako suma wyników uzyskanych osobno dla głowy, tułowia, kończyn górnych i dolnych, oceniających rumień, złuszczenie, naciek zapalny. Maksymalny wynik skali wynosi 72 punkty. Im wyższy wynik, tym nasilenie łuszczycy jest większe.. Wynik PASI 50, 75 lub 90 podaje się w liczbie lub odsetku pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie w postaci odpowiednio $\geq 50\%$, 75% i 90% redukcji w punktacji PASI.
- CGI (ang. *Clinical Global Impression*) – ogólna ocena stanu klinicznego pacjenta. W badaniu Torii and Nakagawa 2011 została zastosowana 4 stopniowa skala odnosząca się do remisji, poprawy, braku zmian oraz pogorszenia stanu pacjenta.

Skuteczność

Badanie wtórne Zhou 2018

W każdym badaniu stwierdzono poprawę stanu zdrowia pacjentów po zastosowanym leczeniu infliksymabem.

Badanie jednoramienne

- Torii and Nakagawa 2011

W 2. i 6. tygodniu stan zdrowia wszystkich pacjentów z łuszczycą krostkową uogólnioną zdefiniowano jako „poprawa” wg skali oceniającej nasilenie choroby „Clinical Global Impression”. Stan zdrowia 3 z 4 pacjentów, którzy nie przerwali leczenia, zdefiniowano jako „remisja” (ang. *resolved*), a jednego jako „poprawa”.

Serie przypadków

- Trend and Kerdel 2001

W ciągu 24 godzin wszyscy pacjenci uzyskali kliniczną poprawę, popartą normalizacją wyników badań krwi, w tym leukocytów, OB i stężenia białka C-reaktywnego. Średni wynik wg zmodyfikowanej skali PASI spadł z 13 do 9 punktów.

- Elewski 2002

Zaobserwowano poprawę w ciągu kilku dni od pierwszej infuzji. Poprawa pogłębiała się aż do całkowitego ustąpienia objawów, które utrzymało się przez 16 tygodni trwania obserwacji.

- Kim 2014

U obydwu pacjentek nastąpiło znaczące ustąpienie krost w ciągu 48 do 72 godzin od infuzji.

Opisy przypadków

- Benoit 2004

W ciągu 72 godzin krosty całkowicie ustąpiły. Równolegle do szybkiej odpowiedzi klinicznej w badaniu histologicznym zaobserwowano silne zmniejszenie nacieku zapalnego.

- Chandran and Chong 2010

W ciągu 48 godzin nastąpiła znaczna poprawa - zaobserwowano ustąpienie krost oraz znaczne zmniejszenie się rumienia. W 6. dniu od zastosowanej terapii, wcześniej podwyższone parametry laboratoryjne (leukocyty, neutrofile, enzymy wątrobowe) unormowały się.

- Smith 2013

W ciągu 24 godzin, zaobserwowano kliniczną poprawę – nastąpiło znaczne zmniejszenie erytrodermii, obrzęku, hiperkeratozy i ropnych plam. Poprawa nastąpiła również w parametrach laboratoryjnych.

Badanie wtórne Posso-De Los Rios 2014

Opisy przypadków

- Pereira 2006

Odnotowano brak skuteczności wielu schematów leczenia, w tym również leczenia infliksymabem w monoterapii jak i w skojarzeniu z metotreksatem. Podczas terapii infliksymabem pacjentka doświadczyła zaostrzenia łuszczycy z powodu infekcji.

Odnotowano poprawę stanu zdrowia w ciągu 4 tygodni po rozpoczęciu terapii etanerceptem. Osiągnięto kontrolę choroby w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia etanerceptem.

- Alvarez 2011

Odnotowano brak skuteczności po podaniu pierwszej dawki infliksymabu. Nie kontynuowano terapii z uwagi na działania niepożądane.

W 8. tygodniu leczenia adalimumabem uzyskano poprawę stanu zdrowia, a całkowitą remisję choroby odnotowano w 16. tygodniu leczenia. Pacjent miał nawrót choroby po 6 miesiącach. Ponownie podawano adalimumab podskórnie co tydzień przez dwa miesiące i ponownie uzyskano całkowitą remisję, trwającą do 15 miesiąca obserwacji (data odcięcia).

Bezpieczeństwo

Badanie wtórne Zhou 2018

W czasie leczenia infliksymabem zgłaszano zdarzenia niepożądane wśród których najczęściej wystąpiły: ból głowy, biegunka, wysypka, zapalenie gardła, nieżyt nosa, kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych i zakażenie dróg moczowych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły rzadko i były nimi: nawrót gruźlicy, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, rozwój autoprzeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA i toczeń układowy.

Badanie jednoramienne

- Torii and Nakagawa 2011

3 pacjentów przerwało leczenie – 1 pacjent wycofał zgodę, a dwóch pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Serie przypadków

- Elewski 2002

Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych u któregokolwiek z pacjentów.

- Kim 2014

Nie wystąpiły żadne ciężkie zdarzenia niepożądane.

- Smith 2013

Nie zaobserwowano żadnych skutków ubocznych.

Badanie wtórne Posso-De Los Rios 2014

Opisy przypadków

- Pereira 2006

Podczas terapii infliksymabem pacjentka doświadczyła zaostrzenia łuszczycy z powodu infekcji.

- Alvarez 2011

Po brak uzyskania odpowiedzi po podaniu pierwszej dawki infliksymabu, nie kontynuowano terapii z uwagi na wystąpienie działań niepożądanych (m.in. ból w klatce piersiowej, ostra niewydolność oddechowa, duszność).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Zessly podczas leczenia bardzo często ($\geq 1/10$) odnotowywano działania niepożądane takie jak: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zakażenia wirusowe), zaburzenia układu nerwowego (ból głowy), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok), zaburzenia żołądka i jelit (ból brzucha, nudności), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (reakcje związane z infuzją, ból).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL wskazują, że stosowanie infliksymabu związane było z możliwym wystąpieniem:

- ostrych reakcji związanych z infuzją, w tym wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego;
- zakażeń, w tym zakażeń gruźliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia;

- czynnej gruźlicy;
- inwazyjnych zakażeń grzybiczych, w przypadku wystąpienia ciężkiej choroby układowej;
- wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, u pacjentów którzy byli długotrwałymi nosicielami wirusa HBV;
- żółtaczk i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby;
- ciężkich zakażeń i neutropenii w czasie równoczesnego podania anakinry i związku hamującego TNF α (etanerceptu);
- większego ryzyka wystąpienia zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, w czasie równoczesnego podawania antagonistów TNF α i abataceptu;

Na stronach URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) EMA (Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency*) oraz FDA (Agencja Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration*) nie odnaleziono komunikatów, które nie zostałyby uwzględnione w CHPL Zessly.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt Zessly oraz inne produkty zawierające infliksymab dopuszczone do obrotu na terenie Unii Europejskiej nie zostały zarejestrowane do leczenia łuszczycy krostkowej uogólnionej, stąd brak jest oceny relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania przeprowadzonej przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee on Medicinal Products for Human Use*) Europejskiej Agencji Leków.

W opinii eksperta klinicznego od którego otrzymano opinię, zastosowanie infliksymabu w leczeniu łuszczycy krostkowej uogólnionej daje możliwość uzyskania trwałej remisji i powrót do zdrowia.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, że nie odnaleziono badań, które umożliwiłyby porównanie zastosowania infliksymabu we wnioskowanym wskazaniu z wybranymi w toku analizy komparatorami.

Ponadto analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- odnalezione przeglądy systematyczne opierają się głównie na opisach przypadków lub serii przypadków, co znacznie utrudnia wnioskowanie zarówno o skuteczności wnioskowanej technologii lekowej, jak i wybranych komparatorów, z uwagi na niską jakość dowodów i liczebność opisywanych prób;
- populacja w badaniach pierwotnych uwzględnionych w odnalezionych przeglądach nie w pełni odpowiada problemowi zdrowotnemu przedstawionemu w zleceniu Ministra Zdrowia; pacjenci w badaniach pierwotnych (zarówno dotyczących ocenianej interwencji jak i komparatorów) byli w różnych stadiach zaawansowania choroby, a także poddawani byli wcześniej różnym terapiom, co utrudnia porównanie efektywności ocenianej interwencji względem komparatorów w określonej zleceniem linii terapii;
- w większości opisów przypadków brak jest danych dot. długoterminowej oceny skuteczności wnioskowanej technologii oraz komparatorów;
- w badaniach pierwotnych opisanych w odnalezionych przeglądach dawkowanie infliksymabu oraz czas stosowanie leku były różne, co może mieć wpływ na wielkość osiągniętych efektów.

Efektywność technologii alternatywnych

Etanercept

W każdym z włączonych badań (Esposito 2008, Kamarashev 2002, Lo Schiavo 2012) dotyczących etanerceptu stwierdzono poprawę stanu zdrowia pacjentów po zastosowanym leczeniu etanerceptem. Spośród 3 włączonych badań, w dwóch odniesiono się do bezpieczeństwa stosowania etanerceptu, wskazując na brak zareportowanych zdarzeń niepożądanych. Zdaniem autorów przeglądu Zhou 2018 etanercept jest skuteczną i dobrze tolerowaną terapią.

Adalimumab

Jedno z dwóch włączonych do przeglądu badań (Matsumoto 2017) obejmuje 4 pacjentów po uprzednim leczeniu infliksymabem. Wszyscy pacjenci w powyższym badaniu osiągnęli znaczną poprawę. W opisie przypadku (Zangrilli 2008) również zareportowano, znaczną poprawę stanu zdrowia pacjenta po zastosowanym leczeniu adalimumabem.

Ustekinumab

W obydwu badaniach: serii przypadków 4 pacjentek (Arakawa 2016) i opisie przypadku jednej pacjentki z chroniczną łuszczycą krostkową uogólnioną oporną na liczne terapie biologiczne (Storan 2016), pacjenci uzyskali znaczną poprawę stanu zdrowia. U wszystkich pacjentów leczenie ustekinumabem skutkowało oczyszczeniem skóry utrzymującym się przez kilka miesięcy.

Iksekizumab

W badaniu (Saeki 2015) u 5 pacjentów zdiagnozowano łuszczycę krostkową uogólnioną. U wszystkich pacjentów po zastosowaniu leczenia stan zdrowia poprawił się i nie zareportowano żadnych zdarzeń niepożądanych.

Sekukinumab

Do przeglądu Zhou 2018 włączono 4 badania (Böhner 2016, Imafuku 2016, Yeung and Valbuena 2016, Polesie and Gente Lidholm 2017) oceniające skuteczność sekukinumabu. W jednym z badań sekukinumab podano po niepowodzeniu terapii brodalumabem (Yeung and Valbuena 2016). We wszystkich badaniach wskazano, że zastosowanie sekukinumabu wiązało się ze znaczną poprawą stanu zdrowia pacjentów. W przypadku jednego pacjenta wymagane było zwiększenie dawki/częstości podawania sekukinumabu z uwagi na niewielki nawrót choroby przed podaniem następczej dawki.

W otwartym jednoramiennym badaniu (Imafuku 2016) u 3 z 4 pacjentów z łuszczycą krostkową uogólnioną zareportowano zdarzenia niepożądane takie jak choroba Bowena, zapalenie tkanki łącznej, uszkodzenie wątroby wywołane przez leki, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego, hipoglikemia i zaburzenia czynności wątroby.

Brodalumab

Do przeglądu włączono jedno otwarte jednoramienne badanie oceniające skuteczność brodalumabu (Yamasaki 2017). Wśród pacjentów objętych badaniem w 52. tygodniu obserwacji 11/12 pacjentów z łuszczycą krostkową uogólnioną (91,7%) uzyskało poprawę lub remisję. Zdarzenia niepożądane raportowano rzadko, najczęściej raportowano zapalenia nosogardła.

Ocena konkurencyjności cenowej

Koszt brutto 3-miesięcznej terapii lekiem Zessly podany w zleceniu MZ wynosi ████████ PLN, a oszacowana cena brutto opakowania jednostkowego wynosi ████████ PLN i jest ████████ od ceny widniejącej w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia o ████████ PLN (cena hurtowa brutto produktu leczniczego Zessly wg Obwieszczenia MZ z dnia 20 grudnia 2019 r. to 850,50 zł).

Z uwagi na brak ustalonego dawkowania poszczególnych komparatorów (adalimumabu, etanerceptu, iksekizumabu, ustekinumabu, sekukinumabu, brodalumabu) w łuszczycy krostkowej uogólnionej,

w ramach obliczeń przyjęto schemat dawkowania jak dla łuszczycy plackowatej zgodnie z informacjami z charakterystyk produktów leczniczych zawierających powyższe substancje czynne.

Ponadto do oszacowania kosztu 3-miesięcznego stosowania refundowanych komparatorów posłużono się cenami z Obwieszczenia MZ z dnia 20 grudnia 2019 r. oraz pochodzącymi z komunikatów DGL NFZ (Departament Gospodarki Lekowej Narodowego Funduszu Zdrowia).

Dane przyjęte na podstawie Obwieszczenia MZ, w przypadku adalimumabu i etanerceptu z uwagi na różne ceny hurtowe brutto (CHB) poszczególnych refundowanych produktów leczniczych przyjęto do oszacowania CHB najtańszych produktów leczniczych w przeliczeniu na mg substancji czynnej w grupach limitowych 1050.1, blokery TNF – adalimumab (produkty Hyrimoz) i 1050.2, blokery TNF – etanercept (produkty Benepali).

Informacje pochodzące z DGL NFZ zostały przyjęte na podstawie średniego kosztu danej substancji czynnej za mg, dla wszystkich refundowanych produktów leczniczych zawierających daną substancję czynną.

W ramach analizy konkurencyjności kosztów poszczególnych komparatorów przedstawiono koszt finansowania 3-iesięcznej terapii poszczególnych leków, zgodnie z powyższymi założeniami:

- Infliksymabu (Zessly):
 - Zgodnie z obwieszczeniem MZ CHB: 12 765 PLN;
 - Zgodnie z komunikatem DGL: 7 864,79 PLN;
 - Zgodnie ze zleceniem MZ: ██████████.
- Adalimumab (Hyrimoz):
 - Zgodnie z obwieszczeniem MZ CHB: 8 166,40 PLN;
 - Zgodnie z komunikatem DGL: 2 992,84 PLN.
- Etanercept (Benepali):
 - Zgodnie z obwieszczeniem MZ CHB: 7 761,00 PLN;
 - Zgodnie z komunikatem DGL: 3 993,70 PLN.
- Iksekizumab (Taltz):
 - Zgodnie z obwieszczeniem MZ CHB: 38 982,40 PLN;
- Ustekinumab (Stelara):
 - Zgodnie z obwieszczeniem MZ CHB: 19 471,50 PLN;
- Seukukinumab (Cosentyx):
 - Zgodnie z obwieszczeniem MZ CHB: 34 545,00 PLN;

W związku z tym, że produkt leczniczy zawierający brodalumab nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce, koszt jego stosowania został oszacowany na podstawie jego ceny w Wielkiej Brytanii (portal www.mims.co.uk). Oszacowany koszt 3-miesięcznej terapii wynosi 25 788,00 PLN.

Zgodnie z danymi pochodzącymi z komunikatów DGL oraz obwieszczenia MZ, koszt 3 miesięcznej terapii jest ██████████ niż koszt dla wnioskowanej technologii lekowej został oszacowany dla adalimumabu oraz etanerceptu.

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

Zgodnie z danymi pochodzącymi od eksperta klinicznego, populacja docelowa obejmuje około 5-15 chorych. Dane pochodzące z NFZ pokrywają się z estymacją eksperta, dlatego analizę wpływu na budżet przedstawiono w wariantach skrajnych, minimalnym i maksymalnym, przyjętych na podstawie opinii eksperckiej.

Koszt 3-miesięcznej terapii produktem leczniczym Zessly całej populacji pacjentów wyniesie w zależności od liczby chorych włączonych do terapii pomiędzy [REDACTED]

[REDACTED] Koszt terapii brodalumabem oszacowany na podstawie ceny z Wielkiej Brytanii jest ok. [REDACTED] od przedstawionego w zleceniu MZ kosztu terapii lekiem Zessly.

Koszt brutto 3 miesięcznej terapii w powyższej populacji wyniesie:

- dla produktu leczniczego Zessly (infliksymb):
 - zgodnie ze zleceniem MZ:
 - przy uwzględnieniu 5 pacjentów: [REDACTED];
 - przy uwzględnieniu 15 pacjentów: [REDACTED].
 - Zgodnie ze komunikatem DGL:
 - przy uwzględnieniu 5 pacjentów: 39 323,95;
 - przy uwzględnieniu 15 pacjentów: 117 971,85.
- dla adalimumab zgodnie z komunikatami DGL:
 - przy uwzględnieniu 5 pacjentów: 14 964 PLN;
 - przy uwzględnieniu 15 pacjentów: 44 893 PLN.
- dla etanercept zgodnie z komunikatami DGL:
 - przy uwzględnieniu 5 pacjentów: 18 432 PLN;
 - przy uwzględnieniu 15 pacjentów: 55 297 PLN
- dla iksekizumabu zgodnie z obwieszczeniem MZ:
 - przy uwzględnieniu 5 pacjentów: 194 912 PLN;
 - przy uwzględnieniu 15 pacjentów: 584 736 PLN.
- dla ustekinumab zgodnie z obwieszczeniem MZ:
 - przy uwzględnieniu 5 pacjentów: 97 357,50 PLN;
 - przy uwzględnieniu 15 pacjentów: 292 072,50 PLN.
- dla seukukinumab zgodnie z komunikatami DGL:
 - przy uwzględnieniu 5 pacjentów: 172 725,00 PLN;
 - przy uwzględnieniu 15 pacjentów: 518 175 PLN.

Koszt prodaluabu oszacowany na podstawie jego ceny w Wielkiej Brytanii (portal www.mims.co.uk) przy uwzględnieniu 5 pacjentów wyniesie 128 940 PLN, a przy uwzględnieniu 15 pacjentów 386 820 PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach wyszukiwania wytycznych klinicznych odnaleziono 3 dokumenty:

- PTD 2018 – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne;
- AAD-NPF 2019 – American Academy of Dermatology- National Psoriasis Foundation;
- NICE 2012 (aktualizacja 2017) – National Institute for Health and Care Excellence.

Łuszczyca krostkowa uogólniona jest rzadką odmianą łuszczycy. Schematy leczenia łuszczycy krostkowej uogólnionej nie są ugruntowane, a większość wytycznych odnosi się do typów łuszczycy o częstszym występowaniu, takich jak łuszczyca plackowata. Brytyjskie wytyczne z 2017 r. wskazują, że u pacjentów z łuszczycą krostkową należy zastosować acytretynę. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2018 roku również wskazują, że acytretyna jest leczeniem z wyboru u pacjentów z łuszczycą krostkową uogólnioną. Ponadto wytyczne PTD 2018 wskazują, że w najcięższych przypadkach łuszczycy krostkowej uogólnionej należy zastosować doraźnie glikokortykosteroidy.

Jedynie wytyczne American Academy of Dermatology i National Psoriasis Foundation z 2019 r. odnoszą się do możliwości zastosowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy krostkowej uogólnionej. Wytyczne AAD-NPF 2019 wskazują, że w przypadku gdy standardowe leczenie jest niewystraczające w umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy, korzyści może przynieść zastosowanie leczenia biologicznego. Wśród leków biologicznych zalecanych do stosowania w leczeniu łuszczycy krostkowej uogólnionej wymieniane są: etanercept (siła rekomendacji B), infliksymab (siła rekomendacji C), adalimumab (siła rekomendacji B), ustekinumab (siła rekomendacji C), iksekizumab (siła rekomendacji B) i brodalumab (siła rekomendacji B). Ponadto w wytycznych wymieniony jest również sekukinumab, jako lek skuteczny w leczeniu uogólnionej łuszczycy krostkowej, jednakże nie został on ujęty w głównej części rekomendacji i nie ma przydzielonej siły rekomendacji.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.01.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.6845.2019.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Zessly (infliksymab) we wskazaniu: łuszczyca krostkowa uogólniona (ICD-10: L40.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 32/2020 z dnia 17 lutego 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Zessly (infliksymab) we wskazaniu: łuszczyca krostkowa uogólniona (ICD-10: L40.1) oraz raportu nr OT.422.8.2020 Zessly (infliksymab) we wskazaniu: łuszczyca krostkowa uogólniona (ICD-10: L40.1) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia 12 lutego 2020 roku.