

РЕЗЮМЕ НА ДОКЛАД

за оценка на здравна технология

съгласно чл. 17, ал. 7 от Наредба 9 от 1.12.2015 година

на Министерството на здравеопазването на РБългария

За лекарствен продукт

Taltz sol inj 80 mg/ml

(INN ixekizumab)

Индикация плакатен псориазис

Приет на заседание на Комисията по оценка на здравните технологии по чл. 5
от Наредба 9 от 1.12.2015 за условията и реда за извършване на оценка на здравните
технологии, проведено на 11.12.2018 г.

I. Анализ на здравния проблем.

1. Анализът на здравния проблем включва:

1.1. Описание на здравния проблем, базиран на преглед на научни и епидемиологични данни.

Псориазисът е често срещано, персистиращо, хронично възпалително заболяване, което се характеризира с появата на червени, дебели и люспести плаки по кожата. Засяга 2–4% от популацията в световен мащаб, като една-трета от засегнатите лица страдат от умерено тежка до тежка форма на заболяването. Псориазисът може да доведе до повишен риск от сърдечносъдови (СС) събития, диабет, затлъстяване и метаболитен синдром. За пациентите с тежък псориазис е съобщено 50%-тно увеличение на общия риск от смърт (коефициент на риск [HR - hazard ratio], 1.5; 95% доверителни интервали [CI], 1.3-1.7). Връзката на тежкия псориазис със смъртността се запазва след корекция за рискови фактори за смъртност (HR, 1.4; 95% CI, 1.3-1.6). Значителна част от пациентите с псориазис (до 36.2%) развиват също и псориаичен артрит (ПсА) .

Достъпни са многобройни терапии за лечение на псориазис (включително топикална терапия, фототерапия и системна терапия); въпреки това, някои пациенти съобщават за липса на първоначално повлияване от лечението или за загуба на ефикасност във времето. Освен това, липсата на лечение или недостатъчното лечение продължават да представляват важен проблем, особено за пациентите с умерено тежко до тежко заболяване.

Макар че едно време е разглеждан само като кожно заболяване, понастоящем псориазисът се разглежда като системно възпалително заболяване, което е свързано с редица съпътстващи заболявания, включително затлъстяване, хипертония, диабет и хиперлипидемия. Съвременен мета-анализ показва, че пациентите с псориазис имат по-голям шанс да развият метаболитен синдром, като псориазисът има сборно съотношение на шансовете за метаболитен синдром от 2.26 (95% CI 1.70–3.01), в сравнение с общата популация. Наблюдавано е също така, че болестността за метаболитен синдром корелира с тежестта на псориазиса. Псориазисът също е свързан с повишен риск за депресия, тревожност и суицид. Съпътстващите заболявания оказват влияние върху

общото здравословно състояние на пациентите с псориазис и също така имат сложен ефект върху по-нататъшното засягане на качеството на живот (QoL - quality of life).

Пациентите с тежък псориазис имат 50%-но повишение на риска от смъртност. Повишеният риск от смъртност може да се дължи на съпътстващи заболявания (например, сърдечносъдово заболяване - ССЗ, злокачествени заболявания, хронично заболяване на долните дихателни пътища, диабет, деменция, инфекция и бъбречно заболяване), фактори, свързани с начина на живот (например, тютюнопушене и прием на алкохол), на хроничната и кумулативната лекарствена токсичност или на заболяването само по себе си.

Епидемиология

Болестността за псориазис в световен мащаб се очаква да бъде 2 - 4%. Болестността за псориазис в Европа е в диапазона от 0.6% до 6.5%, като се съобщава, че болестността е най-висока сред хората в Северна Европа. В допълнение, процентите за болестност варират в рамките на страните и може да бъдат специфични по региони; затова, може да има регионален вариант, който да е причина за широкия диапазон на болестността, съобщена за цяла Европа.

Епидемиологични проучвания за болестност за умерено тежък до тежък псориазис са по-рядко срещани. Познания за болестността за умерено тежък до тежък псориазис може да се придобият с помощта на проучвания при пациенти.

За България има ограничени данни относно епидемиологията на псориазис. При проведен анализ за страните от Централна и Източна Европа е прието, че болестността за региона е 2% , като средната за Европа е между 0,73% и 2,9% .

Базирайки се на данните на Rencz и колектив от 2015, се приема, че в България болните от псориазис са 145 691 и за коморбидност и степен на тежест на псориазис са подобни със средните за Европа.

По данни на НЗОК, за 3-то тримесечие на 2017 от псориазис се лекуват 840 пациента. За съжаление данните на НЗОК не позволяват да се направи разграничаване на вида на терапията и тежестта на заболяването при тези пациенти.

1.2. Описание на предлаганата здравна технология.

Taltz, ixekizumab , е лекарствен продукт показан за лечение на умерено тежък до тежък плакaten псориазис при възрастни, които са подходящи за системна терапия. Също така е показан, самостоятелно или в комбинация с methotrexate, за лечение на активен псориазисен артрит при възрастни пациенти, които се повлияват недостатъчно или имат непоносимост към една или повече терапии с модифициращи болестта антиревматоидни лекарства (DMARD). Ixekizumab е биологичен продукт, спадащ към фармакотерапевтичната група „Имуносупресори, инхибитори на интерлевкин“ с АТС код: L04AC13

В представеното от притежателя на разрешението за употреба (ПРУ) досие е извършено описание на оценяваната здравна технология(ЗТ) по отношение на показание лечение на умерено тежък до тежък плакaten псориазис при възрастни, които са подходящи за системна терапия.

Предлаганата технология за лечение на псориазис (Taltz, ixekizumab) е нова. Ixekizumab е IgG4 моноклонално антитяло, което се свързва с висок афинитет (< 3 pM) и специфичност към интерлевкин 17A (както IL-17A, така и IL-17A/F). Повишените концентрации на IL-17A участват в патогенезата на псориазиса чрез повишаване на пролиферацията и активирането на кератиноцитите, както и в патогенезата на псориазисния артрит. Неутрализирането на IL-17A от ixekizumab потиска тези действия. Ixekizumab не се свързва с лигандите IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E или IL-17F. Тестове за свързване *in vitro* потвърждават, че ixekizumab не се свързва с човешките Fc рецептори I, IIa и IIIa или с компонента C1q на комплемента.

Продуктът е подходящ за първа и последваща линия на биологична терапия при всички форми на плакaten псориазис, независимо от теглото на пациента.

Taltz показва ефикасност и безопасност независимо от възрастта, пола, расата, телесното тегло, изходната тежест на заболяването по PASI , локализацията на плаките, едновременното присъствие на псориазисен артрит и наличието или отсъствието на предшестващо лечение с биологична терапия. Taltz е ефикасен както при пациенти, които не са получавали системна терапия или биологична терапия, така и при такива, които са имали експозиция на биологична терапия/терапия с анти-TNF или са имали неуспех с биологична терапия/терапия с анти-TNF.

Новата здравна технология Taltz се реимбурсира в повечето страни от ЕС.

Притежател на разрешението за употреба на Taltz /ixekizumab/ е Eli Lilly Nederland B.V., Нидерландия, част от Eli Lilly and Company .

1.3. Описание на други здравни технологии, които се реимбурсират у нас и които могат да бъдат използвани като терапевтична алтернатива или като комбинирана терапия с предлаганата здравна технология

Основните сравнявани технологии, които са включени в представените в текущия анализ препоръки за лечение на умерено тежък до тежък плакетен псориазис при възрастни и са налични в ПЛС в България, които се прилагат като терапевтична алтернатива и биха могли да бъдат изместени при въвеждането на новата технология, са представени в таблица.

2. Избор на основна сравнителна терапевтична алтернатива.

2.1. Описание на други здравни технологии, които се реимбурсират у нас и могат да бъдат използвани като терапевтична алтернатива или като комбинирана терапия с предлаганата здравна технология .

Наличните досегашни опции за лечение на пациенти с псориазис са: ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliximab secukinumab. За сравнение са използвани биологични лекарствени продукти, с одобрено показание псориазис, МКБ L 40.0., реимбурсирани от НЗОК.

2.1.1. Най-често предписваната реимбурсирана здравна технология със същата или еквивалентна терапевтична индикация

Основният компаратор на Taltz (ixekizumab) за целите на този анализ е Stellara (Ustekinumab), защото:

- Водещото показание на продукта е псориазис. Продуктът има и разрешено показани псориазисен артрит, което показва насочеността му към лечение на псориазис и неговите усложнения.

- Продуктът е утвърден в практиката при лечение на псориазис и псориаатичен артрит.
- Фирмата има данни от клинично проучване за пряко сравнение на Ixekizumab и ustekinumab - IXORA-S - (LY2439821)
- По механизъм на действие Stellara е 12 и 23 инхибитор, докато повечето от останалите биологични продукти са TNF alfa инхибитори.

Ixekizumab има проведени преки сравнителни проучвания спрямо Etanercept – най-дългогодишният представител на биологичното лечение на псориазис и приет като стандарт по отношение на ефикасност и безопасност от европейските ръководства.

Infliximab на българският пазар е представен само от биоподобни продукти и се прилага венозно само в болнични условия, поради което не е включен в анализа.

Достъпните данни от НЗОК не позволяват пълен анализ на разходите, които се правят с обществени средства за лечение на псориазис, защото се предоставят данни за разходи по тримесечие или месец на заболяване, без да се предоставя справка за разход за лечение на заболяване с конкретен INN.

2.1.2. Нелекарствени терапии и нелечение, когато това е най-често използвано в терапевтичната практика или когато няма други алтернативи за лечение .

Няма такива.

2.1.3. Изборът на основната сравнителна терапевтична алтернатива е съобразен с националната клинична практика, национални консенсуси и фармакотерапевтичните ръководства .

Изборът на основната сравнителна терапевтична алтернатива е съобразен с препоръките представени в таблица. 3

Таблица 3. Европейски ръководства за лечение на псориазис.

Страна	институция	препоръки
Europe		
European S3-guidelines: 2015 update.	European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) and	Nast <i>et al.</i> , 2015. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update 2015 - Short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. <i>J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.</i> ; doi: 10.1111/jdv.13354. ⁵⁰

Страна	институция	препоръки
	the International Psoriasis Council (IPC)	<u>Methods Report</u> : Nast <i>et al.</i> , 2015. Methods Report: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - update 2015 - EDF in cooperation with EADV and IPC. <i>J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.</i> ; doi: 10.1111/jdv.13353. ⁵²
Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus	An expert consensus meeting (19 dermatologists from European countries met for a face-to-face discussion and defined items through a four-round Delphi process)	Mrowietz <i>et al.</i> , 2011. <i>Arch. Dermatol. Res.</i> 303(1):1-10. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20857129
Germany		
German S3 – guidelines	German Society of Dermatology /Association of German Dermatologists	Nast <i>et al.</i> 2012. S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. <i>J Dtsch. Dermatol. Ges.</i> 10 Suppl. 2:S1–95.
Spain		
Испански базирани на доказателства ръководства	Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology	Puig <i>et al.</i> 2013. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. <i>Actas. Dermosifiliogr.</i> 104(8):694–709.
United Kingdom		
Псориазис: Оценка и лечение на псориазис	National Institute of health and Care Excellence	National Institute of health and Care Excellence (NICE). Psoriasis: The assessment and management of psoriasis. 2012; https://www.nice.org.uk/guidance/cg153 .
Italy		
Лечение на псориазис при възрастни (Il trattamento della psoriasis nell'adulto)	National Institute of Health (Istituto Superiore di Sanità)	http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_Psoriasi.pdf
Bulgaria		
България	НЗОК	Критерии за лечение на тежък псориазис http://www.nhif.bg

3. Перспектива на оценката – перспективата е на заплащащата институция. Анализи от гледна точка на обществото се използват като допълнителни.

Представената оценка на здравната технология е изготвена от гледна точка на заплащащата институция – Националната здравноосигурителна каса (НЗОК), съгласно изискванията на Наредба №9.

4. Брой на потенциалните пациенти, които ще бъдат подходящи за лечение с новата здравна технология.

Прогнозираният брой пациенти, които ще се лекуват с новата технология, ако тя бъде приета, е направен в бъдещ 5-годишен период. През първата година се очаква броят на пациентите да достигне - XXX души, през втората- XXX, през третата –XXX, през четвъртата - XXX , а през петата броят им да достигне до - XXX души.

Заключение

- Въз основа на извършения преглед на отдел I. Анализ на здравния проблем, работната комисия счита, че предоставените от заявителя данни за здравната технология са обективни и достатъчни, за да бъде извършена адекватна оценка. Лекарственият продукт Ixekizumab е инхибитор на IL-17 A и IL-17A/F, което го прави патогенетично лечение на плакратния псориазис. Явно предимство на Ixekizumab е бързото му начало на действие - на втората седмица, което е предимство за пациента и важна предпоставка за спазване на назначения терапевтичен режим. Инжектиращото устройство е със скрита игла, което намалява стреса за пациента от убождане. Предимство на продукта е , че показва убедителни резултати независимо от теглото на пациента, изходната тежест на заболяването по PASI, едновременното присъствие на псориазис и артрит и наличието или отсъствието на предшестващо лечение с биологична терапия, локализацията на псориазисните лезии и предходните лечения, т.е Taltz е ефикасен както при пациенти, които не са получавали системна терапия или биологична терапия, така и при болни лекувани с биологична терапия/терапия с анти-TNF или са имали неуспех с биологична терапия/терапия с анти-TNF. Taltz се използва успешно в 20 страни от ЕС.

II. Сравнителен анализ на терапевтичната ефикасност/ефективност и безопасност.

1. Здравни резултати:

1.1. Анализът оценява здравните резултати, които представляват клинично значими крайни резултати и имат важна роля при разглеждания здравен проблем.

Ixekizumab е IgG4 моноклонално антитяло, което се свързва с висок афинитет (< 3 pM) и специфичност към интерлевкин 17A (както IL-17A, така и IL-17A/F). Повишените концентрации на IL-17A участват в патогенезата на псориазиса чрез повишаване на пролиферацията и активирането на кератиноцитите, както и в патогенезата на псориазиса артрита. Неутрализирането на IL-17A от ixekizumab потиска тези действия. Ixekizumab не се свързва с лигандите IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E или IL-17F.

В проведени клинични проучвания ixekizumab демонстрира висока ефикасност и благоприятен профил на безопасност при всички подпопулации от пациенти независимо от възраст, пол, тегло, тежест на заболяването на изходно ниво, местоположение на плаките или експозиция на предишни системни или биотерапии.

1.2. Клинични крайни резултати:

1.2.1. Разглеждат се клинично значими дълготрайни резултати, които сами по себе си представляват или характеризират съответните здравни резултати;

При анализирани и обобщени резултати от проведените клинични проучвания и метаанализ се достига до следните изводи:

- 40% пациентите на лечение с ixekizumab постигат пълен резултат; 70% от пациентите постигат отговор PASI 90
- При лечение с ixekizumab броят на пациентите без отговор е по-малък в сравнение с другите биологични средства
- Ixekizumab показва висока степен на ефикасност, независимо от предходното биологично лечение и теглото, както и при пациенти без отговор към etanercept

- Ixekizumab е ефикасен в трудните за лечение и чувствителни зони (скалп, лице, длани).
- Ixekizumab намалява тежестта на сърбеж в сравнение с etanercept
- Ixekizumab подобрява депресивните симптоми при пациенти с умерена до тежка депресия в началото
- Инжектиращото устройство е със скрита игла, което се асоциира с по-малък стрес за пациента при убождане
- Резултатите от мрежовия метаанализ предполагат, че ixekizumab 80 mg Q2W е по-ефикасна и също толкова добре понасяна терапия, както останалите биологични терапии

2. При сравнителния анализ е проведен систематичен преглед за:

2.1. Сравнение с най-малко една реимбурсирана терапевтична алтернатива, а когато няма такава в момента – с друга алтернативна технология;

Клиничната програма на ixekizumab включва:

- SPIRIT-P1 - мултицентрово, рандомизирано двойно сляпо активно и плацебо контролирано 24-седмично проучване, последвано от продължителна оценка на безопасността и ефикасността на ixekizumab при 417 пациенти с псориатичен артрит, които не се получавали биологично лечение.
- COAST-V - мултицентрово, рандомизирано двойно сляпо активно и плацебо контролирано 16-седмично проучване, последвано от продължителна оценка на ефикасността и безопасността на ixekizumab при 320 пациенти с рентгенографски потвърден аксиален спондилоартрит, които не се получавали bDMARD лечение.
- COAST-W - мултицентрово, рандомизирано двойно сляпо плацебо контролирано 16-седмично проучване, последвано от продължителна оценка на безопасността и ефикасността на ixekizumab при 300 пациенти с рентгенографски потвърден аксиален спондилоартрит, които се получавали TNFi лечение.
- IXORA-P - мултицентрово, рандомизирано двойно сляпо проучване, сравняващо ефикасността и безопасността на различни дозови режими ixekizumab при 1227 пациенти с умерено тежък до тежък плакатен псориазис.

- SPIRIT-P2 - мултицентрово, рандомизирано двойно сляпо, плацебо и контролирано 24-седмично проучване, последвано от продължителна оценка на безопасността и ефикасността на ixekizumab при 360 пациенти с активен псориатичен артрит, които са получавали биологично лечение.
- COAST-X – 52-седмично, мултицентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано проучване за оценка на безопасността и ефикасността на ixekizumab при 300 пациенти със спондилоартрит.
- A Study of the Early Activity of Ixekizumab (LY2439821) in Moderate-to-Severe Psoriasis – рандомизирано, отворено проучване, изследващо ранното начало на клинично подобрене с ixekizumab при 20 пациенти с умерено тежък до тежък плакатен псориазис.
- SPIRIT P3 - фаза 3, мултицентрово 36-седмично проучване с отворен период, последвано от рандомизиран двойно сляп период на оттегляне (withdrawal), за оценка на дългосрочна ефикасност и безопасност на ixekizumab 80 mg на всеки 2 седмици при 400 пациенти с псориатичен артрит, които не се получавали биологично лечение.
- IXORA-Q - мултицентрово, рандомизирано двойно сляпо проучване, сравняващо безопасността и ефикасността на ixekizumab спрямо плацебо при 146 пациенти с умерено тежък до тежък генитален псориазис.
- IXORA-S – 52-седмично, мултицентрово, рандомизирано, сляпо проучване с паралелни групи, сравняващо ефикасността и безопасността на ixekizumab спрямо ustekinumab при 300 пациенти с умерен до тежък плакатен псориазис.
- Проучване за ixekizumab при пациенти с умерено тежък до тежък плакатен псориазис, които не са получавали системно лечение – 24-седмично, мултицентрово, рандомизирано, отворено, проучване с паралелни групи, сравняващо ефикасността и безопасността на ixekizumab спрямо естери на фумаровата киселина и methotrexate (включва 162 пациенти).
- UNCOVER-2 - мултицентрово, рандомизирано двойно сляпо, плацебо контролирано 24-седмично проучване, сравняващо безопасността и ефикасността на ixekizumab спрямо etanercept и плацебо при 1225 пациенти с умерено тежък до тежък плакатен псориазис.
- UNCOVER-3 – 12-седмично, мултицентрово, рандомизирано двойно сляпо, плацебо контролирано проучване, сравняващо ефикасността и безопасността на ixekizumab спрямо etanercept и плацебо при 1346 пациенти с умерен до тежък плакатен псориазис с продължителен период на екстензия.

- UNCOVER-J - мултицентрово, отворено, продължително проучване за проследяване на безопасността и ефикасността на ixekizumab при 90 пациенти с умерен до тежък псориазис в Япония.
- UNCOVER-1 - мултицентрово, рандомизирано двойно сляпо, плацебо контролирано проучване по време на периода на индукция и последваща рандомизация по време на периода с поддържаща доза и продължителен период на екстензия, за оценка на ефикасността и безопасността на ixekizumab при пациенти с умерено тежък до тежък плакетен псориазис. Брой пациенти, включени в проучването – 1296.

Резултатите от UNCOVER-1, UNCOVER-2 и UNCOVER-3 демонстрират високата ефикасност на ixekizumab, която се изразява в значително подобрене в PASI 75.

2.2. Идентифициране на всички клинични изпитвания, касаещи ефикасност, ефективност и безопасност;

За осъществяване на сравнителен анализ на терапевтичната ефикасност/ефективност и безопасност на новата здравна технология са използвани базите данни MedLine, Web of Science, Cochrane Library, PubMed и ClinicalTrials.gov

2.3. Описание на стратегията на търсене в библиографските бази данни;

Използваната стратегия за търсене на клинични проучвания е широка, с цел да обхване всички завършили, текущи и в процес на подготовка клинични проучвания. В базите данни не са въведени ограничения относно фаза, крайни резултати, статус и вид проучвания, локация и демографски характеристики на пациентите. Намерените проучвания са анализирани спрямо предварително зададените критерии за включване и изключване.

Критерии за избор на проучвания:

- Проучвания, включващи оценяваната здравна технология
- Проучвания, проведени с пациенти със съответната индикация
- Проучвания с официално индексирани резултати
- Проучвания с публикации в пълен текст
- Завършили и текущи проучвания

- Проучвания с пълна информация за тяхната достоверност
- Проучвания с описан дизайн и демографски характеристики на пациентите
- Многоцентрови проучвания

2.4. Описание на процеса на подбор на данните и аргументация на изключените данни;

За оценка на терапевтичната ефикасност и безопасност на новата здравна технология Ixekizumab са анализирани и обобщени резултати от:

- Фаза 3 проучвания (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3), сравняващи директно новата здравна технология ixekizumab спрямо плацебо. Две от проучванията (UNCOVER-2 и UNCOVER-3) включват също etanercept като активен компаратор
- Клинично проучване, сравняващи директно новата здравна технология спрямо ustekinumab
- Мрежов метаанализ с основни компаратори secukinumab, ustekinumab, adalimumab, etanercept и infliximab

2.5. Характеристики на всяко клинично изпитване с цел доказване на превъзходство, еквивалентност или по-малка ефикасност на здравната технология са представени в таблица.

2.5.5. Информация за броя участници, които са прекратили участието си в клиничното изпитване преди неговото завършване с цел обективизиране на ефикасността и безопасността;

Цялостният профил на безопасност на ixekizumab и общите нежелани реакции, записани в седмица 12 в изпитванията UNCOVER-1, -2 и -3, са сравними с etanercept. Повечето нежелани реакции, свързани с терапията (TEAE), са леки или умерени по тежест. Реакциите на мястото на инжектиране са сред най-често докладваните нежелани реакции при лечение с ixekizumab; честотата им обаче е подобна на докладваната от приемащите etanercept. Освен това реакциите са леки или умерени по тежест, а по-голямата част от случаите не води до прекъсване на лечението (само 6 пациенти

прекъсват лечението с ixekizumab поради реакции на мястото на инжектиране от общо докладвани такива реакции 346). Честотата на такива реакции на мястото на инжектиране също е по-ниска по време на поддържащата доза. Инфекциите с *Candida* също са по-чести след лечение с ixekizumab спрямо плацебо или etanercept. Те обаче са сравнително редки, по принцип лечими и съвместими с известния механизъм на действие на ixekizumab. Някоя от тези инфекции не е инвазивна и никоя не води до прекъсване на лечението. Няма записани конкретни значими сериозни нежелани реакции (SAE), като никоя конкретна SAE не се проявява с честота > 1%. Подобна честота на сериозни инфекции, злокачествени заболявания или големи нежелани сърдечносъдови реакции са докладвани от пациенти, приемащи ixekizumab или плацебо. Честотата на SAE или на прекъсване на лечението поради нежелани реакции също е подобна между ixekizumab и съответните плацебо групи в периода на поддържащо лечение.

При анализа на безопасността на основния случай в мрежовия метаанализ се установява, че няма статистически значими разлики във вероятността да настъпи поне една нежелана реакция при ixekizumab 80 mg Q2W спрямо secukinumab 300 mg и infliximab 5 mg/kg.

Заключение

Въз основа на извършения преглед на Раздел II. Сравнителен анализ на терапевтичната ефикасност/ефективност и безопасност, работната комисия установи, че терапевтичната ефикасност/ефективност и безопасност на оценяваната здравна технология са изследвани в достатъчен брой клинични изпитвания, които са проведени в съответствие с установените международни изисквания за клинични изследвания, с оптимална методология за клинично изпитване, критерии за подбор на участници, обективен анализ на безопасността и нежеланите лекарствени реакции и т.н. Освен проучвания спрямо плацебо са проведени и достатъчно клинични изпитвания с пряко сравнение с компаратори /adalimumab, etanercept, ustekinumab/, мета-анализ и библиографска справка, които позволяват убедително да се демонстрират предимствата на ixekizumab: бързо начало на действие; подобрение, независимо от изходните стойности на PASI; постигане на пълно изчистване на кожата при повече от 40% от лекуваните пациенти /през седмица 12/, а при 70% се постига PASI 90, подобряване на QoL, повлияване на псориазис в трудно достъпните или чувствителни зони като гениталии, нокти, лице, длани, постигане на ефект независимо от теглото, възрастта и

пола на пациента. Представени са достатъчен брой клинични проучвания в подкрепа на здравните резултати на оценяваната здравна технология, които са напълно достатъчни за целите на доклада. Стратегията за търсене на клиничните проучвания в библиографските бази данни е оптимална.

III. Анализ на фармако-икономическите показатели.

1. Фармако-икономическият анализ включва систематичен преглед на публикувани икономически анализи, съобразени с целевата пациентска популация, и използва някои от следните аналитични техники:

1.1. анализ разход - ефективност;

1.2. анализ разход - полезност;

1.3. анализ разход - полза;

1.4. анализ разход - минимум.

В проведения фармакоикономически анализ са приложени публикувани здравно-икономически анализи от други държави. Цитираните анализи са от типа разход-полезност. Предпочетения метод за оценка на здравната технология е съобразен с публикуваните препоръки, указанията на EUnetHTA и е подходящ за приложение относно начина на измерване на здравните резултати в основните клинични изпитвания на Ixekizumab.

2. Фармако-икономическият анализ взема предвид здравната перспектива за институцията, която заплаща съответното лечение с публични средства, или обществената перспектива.

Моделът използва здравна перспектива и гледна точка на платеща Национална здравноосигурителна каса.

3. Времевият хоризонт на фармако-икономическия анализ е такъв, че да позволява надеждни и обосновани заключения относно оценката на разходите и резултатите в сравнение с алтернативните технологии.

Избраният времеви хоризонт на модела е до живот. Времевият хоризонт е съобразен с прогресирането на заболяването и е достатъчен, за да генерира идентифицирането и измерването на всички важни здравни разходи и ползи.

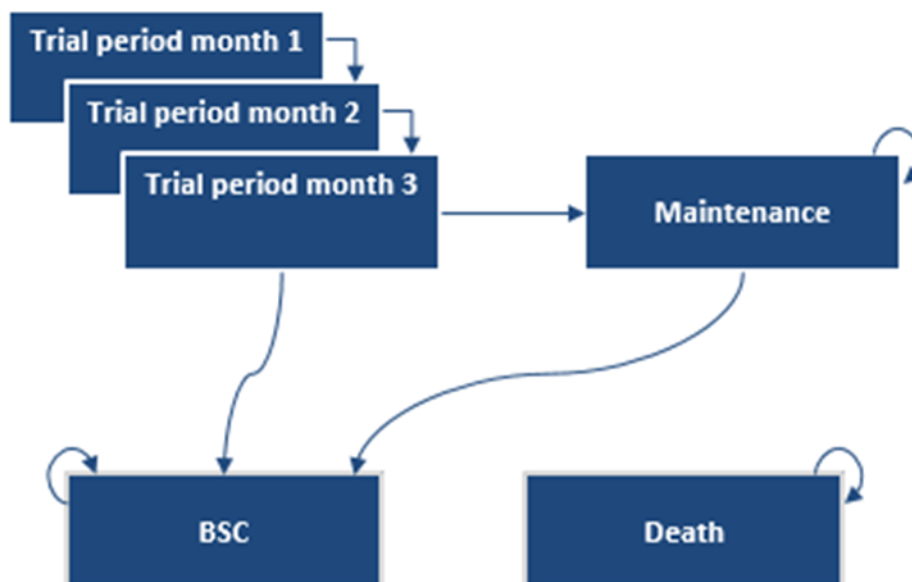
4. Когато е необходимо да се екстраполират резултатите извън времеви хоризонт на клиничните изпитвания, както и за оценка на резултатите в реалната практика се използват различни модели.

Структурата на анализа включва моделиране на здравните ползи и разходи на Ixekizumab при целевата група пациенти. Входящите данни в модела са резултатите, регистрирани в две рандомизирани, двойнослепи, фаза III, плацебо-контролирани проучвания UNCOVER (UNCOVER-2 и UNCOVER-3). Времеви хоризонт използван в модела е доживотен.

Приложен е модел на Марков, който улеснява анализите на различните линии на лечение.

За всяка терапия (с изключение на най-добра поддържаща грижа- BSC) има две здравни състояния, свързани с лечението: Период на лечение с тестова терапия (период на „лечение“) и Поддържащо лечение.

Концептуалната структура на една линия на лечение е показана на фигурата по-долу.



Фигура 3. Структура на приложения модел

5. Когато анализът е от гледна точка на обществото, се включват както директните медицински разходи, така и индиректните.

Проведеният фармакоикономически анализ използва здравна перспектива и гледна точка на платеща.

6. Дисконтират се бъдещите разходи и резултати съответно с 5 %.

Съгласно препоръките на българското законодателство за фармакоикономически проучвания, дисконтовият процент, използван за разходите и ползите, екстраполирани за дадения времеви хоризонт е 5%.

7. Представят се ползите от здравната технология като крайни здравни резултати, както следва:

7.1. спечелена година живот (LYG);

7.2. година живот, съобразена с качеството (QALY);

7.3. при липса на данни за крайни резултати се предоставят междинни такива.

Здравните ползи за пациентите в приложения модел са измерени като спечелени години живот с добро качество (quality-adjusted life years, QALY). Предпочетената мерна единица е съобразена с терапевтичния цикъл и времеви хоризонт (до живот).

8. Провежда се анализ на чувствителността и се тества устойчивостта на резултатите.

Проведен е PSA (вероятностен анализ на чувствителността) с 1000 вероятностни симулации (итерации) за различните двойки сравнения в основния случай. Резултатите от PSA са представени чрез графики на инкременталната разходна ефективност (scatterplot) и криви на приемливата разходна ефективност (CEAC). Графиките на инкременталната разходна ефективност изобразяват допълнителните разходи и ползи, произтичащи от PSA. CEAC показват вероятността лечението да бъде разходно

ефективно при предварително зададен праг на благоприятна разходна ефективност от 37 000лв/QALY (3 пъти БВП на глава от населението).

9. Използва се стандартизиращият инструмент за измерване на здравни състояния (ползи) EQ-5D. Допустими са и директни методи за измерване на качеството на живот сред българската популация - "стандартна лотария" или "визуална аналогова скала".

Здравните ползи в модела са оценени на базата на здравните състояния (период на „лечение“, период на „поддържащо лечение“, BSC и смърт). Придобитите здравни ползи са стратифицирани според PASI терапевтичния отговор и не са зависими от лечението. Общите придобити здравни ползи, за цикъл в съответно терапевтично рамо, е сума от здравните ползи, придобити от стратификацията на отговор PASI, която се постига за всички пациенти въз основа на отговора на лечението в края на периода на лечение с тестовата терапия.

В проучванията за ixekizumab са приложени EQ-5D-5L въпросници, а също и EQ-5D-5L въпросници, с допълнителни въпроси за самото заболяване. Данните от тези проучвания са използвани за извличане на нови връзки между PASI категориите и придобитите здравни ползи. За този модел е използван EQ-5D-3L сет със стойности на здравните състояния за Испания. В табл. 6 е представено обобщение на включените здравни ползи от изпитвания с ixekizumab, както и предишни данни.

Стойности за качество на живот са събрани от клиничната програма UNCOVER, използвайки EQ-5D-5L въпросник. Резултатите от подгрупата пациенти с DLQI > 10 са използвани в основния случай, за да отразят локалните изисквания за биологични терапии.

QALYs се изчисляват като се умножат годините живот по определено здравно състояние, измерено като здравни ползи, отразяващо качеството на живот. Стойността на здравните ползи обикновено варира между 0 (смърт) и 1 (пълно здраве).

13. Представят се всички данни в табличен или графичен вид.

Информация за разходите и ползите на оценяваните терапии, както и тяхното графично изражение са представени в следващата точка.

14. Представят се всички резултати от анализа на ефикасността/терапевтичната ефективност и безопасността и всички разходи между сравняваните здравни технологии, както и инкременталното съотношение разход - ефективност (ICER).

Използван е директен анализ на данните за терапевтична ефикасност, идентифицирани и измерени като терапевтичен отговор в рандомизираните клинични изпитвания UNCOVER-2 и UNCOVER-3.

Използван е и косвен анализ на данни за терапевтичната ефикасност на компараторите за лечение на псориазис, базиран на мрежови метаанализ.

Параметрите на ефикасността за процента на пациентите, постигнали съответните PASI нива, са получени от мрежовия метаанализ (ММА) и стойностите са представени в таблица 3. Моделът позволява да се избере между четири различни критерии за отговор: PASI50, PASI75, PASI90 и PASI100, като PASI75 е критерият за отговор в основния случай. Респондерите са класифицирани като такива на база дали са достигнали основния параметър - PASI75 терапевтичен отговор. Пациентите без отговор към терапията, са тези, които не достигат минималния терапевтичен отговор PASI75 и в края на периода на лечение с тестовата терапия преминават към тестовия период на следващата линия на терапия (от терапевтичната последователност) или към BSC, като последна възможност на лечение. Предполага се, че нивото на PASI отговора ще бъде постоянно по време на поддържащото лечение и BSC периода.

Оценките за ефикасност на включените в модела алтернативи са получени от мрежовия метаанализ.

Използваният цикъл в модела е едномесечен, съобразен е с продължителността на терапията и времето за терапевтичен отговор.

Разходите за сравняваните лекарствени терапии са изчислени на база регистрирани дозови режими и референтни цени в позитивен лекарствен списък (ПЛС) в България към юли 2018 г. на всички лекарствени продукти. Цените на лекарствените продукти, които не са включени в ПЛС са представени от притежателите на разрешението за употреба.

Медицинските услуги за България, по периоди на лечение с тестовата терапия и поддържащо лечение, са представени в таблици. Данните за честотата и стойността на медицински услуги се основават на експертно мнение и Национален рамков договор, 2018г.

Анализът разход-полезност представя общия разход за периода на лечение с тестовата терапия и общия годишен разход (т. е за за периода на поддържащо лечение), разделени по ценови категории

Инкрементално съотношение ICER

Представени са допълнителните разходи (Δ costs), допълнителните здравни ползи (Δ QALY) и инкременталното им съотношение (ICER) на Ixekizumab в сравнение с компараторите.

Заключение:

От проведения анализ разход-полезност се установява, че терапията с Ixekizumab доминира.

Проведен е анализ на чувствителността при предварително зададения праг на благоприятна разходна ефективност от ICER= 37,000лв./QALY.

IV. Анализ на бюджетното въздействие.

1. Анализът на бюджетното въздействие включва следните основни компоненти:

1.1. епидемиология и терапия на заболяването, клинично въздействие, икономическо въздействие.

Епидемиологията е разгледана подробно в Раздел I, т.1.1. Описание на здравния проблем, базиран на преглед на научни и епидемиологични данни на настоящия доклад. За България има ограничени данни относно епидемиологията на псориазис. Данните от проучвания при пациенти с псориазис за България показват, че в страната популацията наброява около 145 691 души, от които 55% са с лека форма на заболяване, 25% са с умерена, а 20% - с тежка форма на псориазис.

По данни на НЗОК, за 3-то тримесечие на 2017 от псориазис се лекуват 840 пациента. За съжаление данните на НЗОК не позволяват да се направи разграничаване на вида на терапията и тежестта на заболяването при тези пациенти.

За сравнение в представения от ПРУ анализ са използвани биологични лекарствени продукти, с одобрено показание псориазис, МКБ L 40.0., реимбурсирани от НЗОК.

1.2. Дизайн на анализа и методи: пациентска популация, терапевтичен микс, времеви хоризонт, перспектива, описание на аналитичната рамка, входящи данни, събиране и източници на данни, анализи, оценка на несигурността

Настоящото финансово въздействие върху бюджета се определя, като от допълнителните разходи, т.е. общата стойност на разходите от въвеждане на новата технология, се извадят общите разходи, ако тази технология не се въведе. Тези изчисления са предназначени за национално ниво. Бюджетните изчисления на регионално или местно ниво трябва да се направят на регионално или местно равнище с данни от това ниво.

Поради ограничените публични данни и липсата на регистри за проследяване на ефективността и стойността на лечение на болните с псориазис, заявителя е приел, че болните с тежък псориазис на биологично лечение се лекуват със Stellara (Ustekinumab) и по тази причина медикамента е приет за основен компаратор.

В доклада, заявителя надлежно е посочил методиката за определяне на цената на придобиване на здравната технология, която е обобщена в таблица

Таблично е представено и сравнение между годишната и месечната цена на придобиване на Taltz (оценяваната здравна технология) и основния компаратор.

Анализът на бюджетното въздействие е извършен за времеви хоризонт от пет години, което е в унисон с нормативните изисквания.

В таблица от анализа е изведена стойността на всички допълнителни разходи за лечение на псориазис, която се основава на предвидените в НРД 2018 цени и предположения на заявителя за честотата на използване на различните медицински грижи.

В доклада са изведени очакванията на заявителя за икономия на разходи за НЗОК и за пациента.

Изведени са и някои от основните фактори, с които здравната технология ще доведе до намаление на разходите за лечение на пациента. Същите не са остойностени, понеже това не се изисква нормативно за целите на настоящия анализ.

Посочено е, че се очаква намаление на разходите и за обществото като цяло, което се обуславя най-вече от очакваното намаление на случаите на:

- Нетрудоспособност поради заболяване
- Инвалидизация при настъпили усложнения

1.3. Оценка на годишния брой на целевата популация;

Пациентската популация варира през петте години на анализа. В представения от ПРУ анализ са предоставени и данни за прогнозни пазарни дялове на кандидатстващата здравна технология и алтернативите.

Целевата популация е обоснована.

С цел по-пълна оценка на разходите на НЗОК за лечение на псориазис е изчислен разхода за лечение с биологични продукти за всички достъпни към момента терапии. Стойностите са изчислени при цени от ПЛС валидни към 02 юни 2018.

Прогнозираният брой пациенти, които ще се лекуват с новата технология, ако тя бъде приета, е направен в бъдещ 5-годишен период.

1.5. оценка на актуалните годишни разходи на публични бюджетни средства за лечение на пациентите;

В анализа е представена оценка на актуалните годишни разходи за лечение на пациентската популация. На национално ниво се наблюдават различни алтернативи за лечение на ПсО. Посочените от заявителя компаратори са – etanercept, adalimumab, ustekinumab и secukinumab. На база на основните предположения в модела и цените на компараторите е направена оценка на актуалните разходи на публични бюджетни средства. Изчисленията са подробно описани и обосновани.

В Таблица от доклада е представена цената на лечение със съответния INN , стойността на медицинската услуга по цени на НЗОК за 2018г. , стойността на допълнителното лечение за пациента и общата цена на лечение на псориазис.

В допълнителна колона са представени допълнителните медицински разходи за пациента, които не се покриват от НЗОК.

1.6. оценка на разходите на публични средства за петгодишен период;

Налице са данни за разходите преди и след въвеждане на предлаганата здравна технология, като анализът е направен за пет годишен период.

В анализа са представени два сценария. Сценарий 1 – с въвеждане на Taltz и Сценарий 2 – без неговото въвеждане в ПЛС. Към таблицата, илюстрираща Сценарий 1 е приложено и очакваното разпределение на пазарния дял на новата здравна технология.

1.7. Резултати;

В таблица от доклада е представено бюджетното въздействие от приемането на Taltz за заплащано от НЗОК лечение на псориазис. Вижда се, че ако технологията не се въведе в ПЛС се очаква разходите на НЗОК да превишават тези при въвеждане на технологията.

За да се установи чувствителността на прогнозираните разходи спрямо стохастичните изменения в три основни детерминистични фактора в стойностите на терапевтичната линия с Taltz и да се определи бюджетното въздействие с включен риск, е приложен анализ на чувствителността чрез торнадо диаграма.

Трите основни детерминистични фактора, оказващи влияние върху бюджетното въздействие са: брой на пациентите за период от пет години, средна цена на терапията с компаратори и цена на терапията с Taltz . Цените са изведени от таблицата за нетното бюджетно въздействие на Taltz за лечение на възрастни пациенти със PsO. За добавяне на стохастичен шум, определяме интервали, в които да варират детерминистичните променливи, конвенционално $\pm 5\%$.

1.8. Заключение и ограничения;

Анализът на бюджетното въздействие е обстоен и в голяма степен отговаря на изискванията посочени в Наредба № 9 от 1 Декември 2015 г. За условията и реда за извършване на оценка на здравните технологии и приложимите към нея документи.

Заявителят е посочил основните допускания, които са заложи в модела за оценка на бюджетното въздействие като са посочени източниците, които са използвани за набиране на данните. Данните са актуални и могат да се използват за извършване на качествен анализ.

Направени са оценки на разходите за лечение при използване на предлаганата технология и тези при използване на наличните компаратори. Данните за разходи за лечение на пациент са представени на годишна и месечна база и показват, че новата терапия има по-ниски разходи за лечение на пациент в сравнение с основния компаратор.

В анализа удачно са взети предвид очакванията за намаление на допълнителните разходи, което се очаква да настъпи при въвеждане на новата технология в ПЛС, ведно с остойносттаване на основните фактори, които обуславят тази икономия. Посочено и обосновано е очакването за положителни ефекти и за домакинствата и за обществото от въвеждане на новата технология в ПЛС.

Направена е оценка на годишния брой пациенти, като са посочени източниците за тази прогноза. Заявителя е изчислил предполагаем пазарен дял (целева популация), на която се очаква да се приложи новата технология.

Налице е оценка на разходите на публични бюджетни средства за лечение на пациентите, на база на данни от отчетите на НЗОК.

Направена е проекция на тези разходи за петгодишен период като са приложени два сценария – с приложение на новата технология (върху предполагаемата целева популация) и без приложението ѝ.

Извършен е и анализ на чувствителността на параметрите на модела.

Всички изходни данни и изчисления са представени надлежно в таблична и графична форма.

1.9. графично и таблично представяне на резултатите.

Заявителят е представил графично и таблично резултатите от анализа на бюджетното въздействие.

Заключение:

Направено е сравнение с всички налични компаратори на пазара. Работната комисия счита, че представеният от заявителя Анализ на бюджетното въздействие е пълен, обективен, научно доказан и достоверен, и включването на здравната технология Taltz sol inj 80 mg в системата за реимбурсиране е разходо-ефективно. Анализът показва, че след включване на новата технология в ПЛС, през първата година ще има спестен разход от близо XXX лв. и XXX лв. през година 5. За целия пет-годишен период на анализа се наблюдава положително бюджетно въздействие, като общият спестен разход възлиза на над XXX лв.

V. Препоръка.

Работната комисия препоръчва включване на лекарствения продукт Taltz /ixekizumab/ sol inj 80 mg в Позитивния лекарствен списък като първа линия биологична терапия при възрастни пациенти с умерено тежък до тежък плакетен псориазис. Предлагаме включване на лекарствения продукт Ixekizumab в Позитивния лекарствен списък.

РЕШЕНИЕ

**на Комисията по оценка на здравните технологии от заседание,
проведено на 11.12.2018 г.**

ПРИЕМА проекта на доклад за лекарствен продукт **Taltz 80 mg/ml -1ml sol.inj**, заведен със Заявление вх. № 2716/02.07.2018 г. в НЦОЗА и **ПРЕПОРЪЧВА** включването в Позитивния лекарствен списък.