

ОЦЕНКА НА ЗДРАВНАТА ТЕХНОЛОГИЯ IXEKIZUMAB ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПЛАКАТЕН ПСОРИАЗИС В БЪЛГАРИЯ

Дима Цанова¹, Надя Велева², Тони Веков², Живко Колев³, Евгени Григоров³

¹Факултет по обществено здраве, МУ-Плевен

²Факултет по фармация, МУ-Плевен

³Факултет по фармация, МУ-Варна

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT OF IXEKIZUMAB FOR TREATMENT OF PLAQUE PSORIASIS IN BULGARIA

Dima Tsanova¹, Nadia Veleva², Toni Vekov², Jivko Kolev³, Evgeni Grigorov³

¹Faculty of Public health, MU-Pleven

²Faculty of Pharmacy, MU-Pleven

³Faculty of Pharmacy, MU-Varna

РЕЗЮМЕ

Целта на изследването е чрез анализ на публикувани данни от оценки на здравни технологии за лечение на плакатен псориазис (ПП), проведени в други страни, да се моделират разходите и здравните ползи на ixekizumab в сравнение с терапевтичните алтернативи, използвани в българската клинична практика. Косвеното сравнение чрез мрежов метаанализ включва ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliximab. Използваният икономически анализ е разход-ползност. Проучването стига до извода, че Ixekizumab е разходно ефективна терапия за лечение на пациенти с плакатен псориазис, след неуспех със стандартна терапия в България, в сравнение с ustekinumab, adalimumab и infliximab.

Ключови думи: плакатен псориазис, ixekizumab, анализ разход/ползност, разходна ефективност

ABSTRACT

The aim of the study is to analyze the published data from health technology assessments for the treatment of plaque psoriasis (PS) conducted in other countries to model the costs and health benefits of ixekizumab compared to the therapeutic alternatives used in Bulgarian clinical practice. Indirect comparison through network meta-analysis includes ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliximab. The economic analysis used is cost-utility. The study concludes that Ixekizumab is a cost-effective treatment for patients with plaque psoriasis after failure with standard therapy in Bulgaria compared to ustekinumab, adalimumab and infliximab.

Keywords: plaque psoriasis, ixekizumab, cost-utility, analysis, cost effectiveness

ВЪВЕДЕНИЕ

Плакатният псориазис (ПП) е генетично заболяване, което се активизира от фактори на околната среда. Симптомите обикновено се обострят през зимата, както и от приема на някои лекарствени продукти, като бета-блокери и нестероидни противовъзпалителни средства (НПВС).

ПП засяга между 2% и 4% от населението. Скоростта на развитие на заболяването варира в зависимост от възрастта, пола, региона, етническата принадлежност и комбинация от екологични и генетични фактори, които се считат, че са отговорни за различията в прогресирането на ПП [1].

Заболяването може да възникне във всяка възрастова група, въпреки че най-често се появява за първи път на възраст между 15 и 25 години. Приблизително една трета от пациентите с псориазис са диагностицирани преди 20-годишната си възраст. ПП засяга еднакво и двата пола [2].

Хората с възпалително заболяване на червата, като болест на Крон или улцерозен колит, са изложени на повишен риск от развитие на ПП. Псориазисът е по-често разпространен в северните страни, като популацията от бял европейски произход е с по-висок риск от развитие на заболяването в сравнение с афроамериканската популация [3].

Систематичен преглед на глобалните епидемиологични данни за разпространението и заболяемостта от псориазис, който обхваща 53 научни изследвания, показва, че разпространението при деца варира от 0% (Тайван) до 2,1% (Италия), а при възрастни – от 0,91% (САЩ) до 8,5% (Норвегия) [1]. Болестността в България е приблизително 2-2,5% от населението.

Оценката на заболяемостта при възрастни пациенти в световен мащаб също варира значително от 78,9%/100 000 човекогодина (САЩ) до 230/100 000 човекогодина (Италия). Тези данни потвърждават, че появата на псориазис варира в зависимост от възрастта и географския регион, като по-често се среща в страни, по-отдалечени от екватора. Данните също варират по отношение на демографските характеристики на целевата популация [1].

Проучванията върху разпространението и заболяемостта от псориазис са допринесли за по-доброто разбиране на тежестта на заболяването. Въпреки това са необходими последващи изследвания, за да бъдат попълнени съществуващите пропуски в разбирането на епидемиологията на псориазиса и тенденциите на заболяемостта в течение на времето.

Ixekizumab (IXE) е една от терапевтичните възможности за лечение на ПП. Представява IgG4 моноклонално антитяло, което се свързва с висок афинитет ($< 3\text{pM}$) и специфичност към интерлевкин 17A (IL-17A, IL-7A/F) [5]. Повишените концентрации на IL-17A участват в патогенезата на псориазиса чрез повишаване на пролиферацията и активирането на кератиноцитите. Неутрализирането на IL-17A от IXE потиска тези механизми. IXE не се свързва с лигандите – IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E или IL-17F [4].

IXE е предназначен за лечение на умерено тежък до тежък ПП при възрастни пациенти, които са подходящи за системна терапия.

ЦЕЛ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Идентифициране и анализ на публикувани данни от оценки на здравни технологии за лечение на ПП, проведени в други страни. Моделиране на разходите и здравните ползи на IXE в сравнение с терапевтичните алтернативи, използвани в българската клинична практика за лечение на ПП.

Косвено сравнение на терапевтичните алтернативи за лечение на ПП относно терапевтична ефикасност и разходна ефективност.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проведено е литературно търсене на публикувани данни от оценки на здравни технологии за лечение на ПП, което обхваща периода 2007-2017 г. Идентифицираните съотносими данни са използвани за мрежов метаанализ с цел установяване на сравнителната разходна ефективност на алтернативните терапии за целевата група пациенти. В мрежовият метаанализ са включени и моделираните данни за здравни ползи и разходи на IXE в сравнение с терапевтичните алтернативи в България. Използван е модел на Марков с четири здравни състояния (терапевтичен отговор $\text{PASI} \geq 75$, терапевтичен отговор $50 \leq \text{PASI} < 75$, липса на задоволителен терапевтичен отговор и абсорбиращо състояние смърт). Времевият хоризонт на модела е доживотен. Разходите и ползите са дисконтирани с 5% годишно. Избраната перспектива е здравна и гледна точка на платеща. Косвеното сравнение чрез мрежов метаанализ включва IXE, secukinumab (SEC), ustekinumab (UST), adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliximab (INF). Използваният икономически анализ е разход/ползност (cost-utility analysis – CUA).

РЕЗУЛТАТИ

Литературното търсене в базите данни MEDLINE, EMBASE, Cochrane library установи 10 съотносими анализа разход/ефективност на здравните технологии за лечение на ПП.

Основните параметри са представени в табл. 1.

Елементите на приложеният модел за прогнозиране на данните за разходи и ползи от използването на IXE в българската клинична практика са представени в табл. 2.

Входящите данни в модела са резултатите за ефикасност и безопасност, получени от многоцентровите рандомизирани контролирани кли-

Таблица 1

Автор, година	Страна	Целева популация	Основни параметри	Алтернативни терапии	Δ QALY	Δ costs	ICER
E. Johansson et al. 2016 [6]	Великобритания	ПП след SoC PAS \geq 10, DLQI > 10	Перспектива: здрава, платец Разходи: преки здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 3,5% Моделирание: Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	IXE vs. SEC	+0,03	-£943	IXE доминира
A. Lee et al., 2015 [7]	Канада	ПП след SoC	Перспектива: здрава, платец Разходи: преки здравни Времеви хоризонт: до живот Дисконтиране: 5,0% Моделирание: Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	SEC vs. SoC	+0,675	+ \$58 974	\$87 368/QALY
A. D'Ausilio et al., 2015 [8]	Италия	ПП след SoC	Перспектива: здрава, платец Разходи: преки здравни Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 3,0% Моделирание: Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	SEC vs. SoC	+0,82	+€34 265	€41 947/QALY
				SEC vs. UST 90 mg	+0,35	+€469	€1322/QALY
				SEC vs. UST 45 mg	+0,35	+€285	€811/QALY
				SEC vs. ADA	+0,45	+€10 396	€22 501/QALY
				SEC vs. ETA	+0,42	+€10 984	€26 081/QALY
				SEC vs. INF	+0,30	-€14 784	SEC доминира
J. Klimes et al., 2015 [9]	Чехия	ПП след SoC	Перспектива: здрава, платец Разходи: преки здравни Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 3,0% Моделирание: Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	SEC vs. UST	+0.05	-€90	SEC доминира
J. Ruano et al., 2013 [10]	Испания	ПП след SoC	Перспектива: обществена Разходи: преки и косвени Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 5,0% Моделирание: Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	ETA vs. ADA	подобна терапевтична ефикасност	-€562	подобна стойност на ICER

C. Knight et al., 2012 [11]	Швеция	ПП след SoC	Перспектива: обществена Разходи: преки и косвени Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 5,0% Моделирание: Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	ADA vs. ETA	+0,18	+€29 667	€164 816/QALY
F. Spandonaro et al., 2014 [12]	Италия	ПП след SoC	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки здравни Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: няма Моделирание: Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	ETA vs. SoC	+0,469	+€12 129	€25 840/QALY
				ADA vs. SoC	+0,424	+€12 425	€29 289/QALY
				IFN vs. SoC	+0,146	+€22 252	€53 525/QALY
F. Riveres et al., 2014 [13]	Бразилия	ПП след SoC	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки здравни Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 5,0% Моделирание: Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	INF vs. ADA	-0,337	+\$10 391	ADA доминира
				UST vs. ADA	+0,0664	+\$11 240	€152 350/QALY
				ETA vs. ADA	-0,0141	+\$52 256	ADA доминира
X. Caporis et al., 2007 [14]	Великобритания	ПП след SoC	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки здравни Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 5,0% Моделирание: Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	ETA vs. SoC	+0,088	+€1902	£21 250/QALY
				IFN vs. SoC	+0,072	+€1562	£28 353/QALY
F. Pan et al., 2011 [15]	Канада	ПП след SoC	Перспектива: здравна, платец Разходи: преки здравни Времеви хоризонт: 10 години Дисконтиране: 5,0% Моделирание: Модел на Марков Анализ на чувствителността: PSA	UST vs. ETA	+0,42	-\$2718	UST доминира

Забележка: **IXE** – ixekizumab; **SEC** – cecukinumab; **UST** – ustekinumab; **ADA** – adalimumab; **ETA** – etanercept; **INF** – infliximab; **SoC** – standard of care; **QALY** – quality adjusted life year; **ICER** – incremental cost-effectiveness ratio; **PSA** – probabilistic sensitivity analysis; **ПП** – плакатен нсопуазис

нични изпитвания UNCOVER-1, UNCOVER-2 и UNCOVER-3.

Моделиранияте резултати за разходна ефективност на IXE са включени в мрежов метаанализ, сравняващ данните за разходна ефективност на терапевтичните алтернативи в България към април 2017 г. Структурата на мрежовия метаанализ е представена на фиг. 1.

Моделиранияте данни за здравни ползи от приложението на алтернативни терапии за лечение на ПП в България са изразени в QALY (quality-adjusted life year) и са представени в табл. 3.

В модела са включени разходите за лекарствени терапии IXE, SEC, UST, ADA, ETA, INF. Други болнични или извънболнични здравни разходи не са включени, защото те са идентични при различните лекарствени алтернативи, поради което са

Таблица 2. Основни елементи на приложения модел

Елементи на анализа	Параметри
Сравнителна алтернатива	SEC, UST, ADA, ETA, INF
Анализ на перспективата	Перспектива на платеца НЗОК
Времеви хоризонт	До живот
Метод на анализа	CUA
Ползи за здравето	QALY
Метод за личностна оценка на ползите за здравето	EQ-5D, NRS score
Включване на производствени въздействия	Не са приложими с избраната перспектива
Дисконтиране	5% годишно за разходите и ползите
Метод за оценка на несигурността	PSA

Използвани съкращения: SEC – secukinumab, UST – ustekinumab, ADA – adalimumab, ETA – etanercept, INF – infliximab, НЗОК – Национална здравноосигурителна каса, CUA – cost/utility analysis, QALY – quality adjusted life year, EQ-5D – EuroQol-5 Dimension, PSA – probabilistic sensitivity analysis.



Фиг. 1. Структура на мрежов метаанализ при пациенти с ПП в България, април 2017

Таблица 3. Сравнителна ефикасност на IXE спрямо терапевтични алтернативи за лечение на ПП

Терапевтични алтернативи	Δ QALY
IXE vs. SEC	+0,03
IXE vs. UST	+0,38
IXE vs. ADA	+0,48
IXE vs. ETA	+0,45
IXE vs. INF	+0,33

пренебрегнати за нуждите на настоящата оценка на здравната технология.

Разходите за сравняваните лекарствени терапии (табл. 4) са изчислени на база регистрирани дозови режими и референтни цени в Позитивен лекарствен списък (ПЛС) в България към април 2017г. Цените на лекарствените продукти, които не са включени в ПЛС, са представени от притежателите на разрешението за употреба.

ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от анализа разход/ползност са представени като инкрементално съотношение на допълнителни разходи и здравни ползи на оценяваната здравна технология IXE в сравнение с алтернативните терапии за лечение на ПП. Данните са представени в табл.5.

IXE е разходно ефективна терапия за лечение на пациенти с ПП в България в сравнение с UST (ICER 23 092 лв./QALY), с ADA (ICER 36 800 лв./QALY) и с INF (ICER 38 052 лв./QALY).

При провеждане на еднопосочен анализ на чувствителността с вариране на параметрите за разходи и ползи в доверителен интервал ± 20% около средната стойност на всеки параметър резултатите за ICER на IXE спрямо алтернативните терапии се запазват в границите на приемливата разходна ефективност.

Резултатите от настоящата оценка на здравната технология IXE се потвърждават от оценките на същата здравна технология, проведени във Великобритания и Канада.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ixekizumab е разходно ефективна терапия за лечение на пациенти с плакaten псориазис, след неуспех със стандартна терапия в България, в сравнение с ustekinumab, adalimumab и infliximab.

Таблица 4. Разходи за лечение на ПП с алтернативни терапии

Лекарствен продукт	Дозировка и начин на приложение	Количество лекарствен продукт за годишен цикъл, mg	Референтна цена, лв./mg	Стойност на разхода за годишна терапия, лв.
IXE	160 mg на седмица 0; 80 mg на 2, 4, 6, 8, 10, 12 и 80 mg на всеки 4 седмици	1440	31,6845	45 652,68
SEC	300 mg на седмица 0, 1, 2, 3 и 300 mg на всеки 4 седмици	5100	6,7795	34 575,96
UST	45 mg на седмица 0, 4 и 45 mg на всеки 12 седмици	270	136,4831	36 850,44
ADA	80 mg на седмица 0 и 40 mg на всеки 2 седмици	1120	24,9660	27 961,92
ETA	50 mg седмично	2400	9,5851	23 004,24
INF	5 mg/kg на седмица 0, 1, 5 и 5 mg/kg на всеки 8 седмици	4050	8,1650	33 068,25

Използвани съкращения: IXE – ixekizumab, SEC – secukinumab, UST – ustekinumab, ADA – adalimumab, ETA – etanercept, INF – infliximab

Таблица 5. Δ QALY, Δ costs, ICER на алтернативните терапии за лечение на ПП в България, април 2017 г.

Терапевтични алтернативи	Δ QALY	Δ costs, лв.	ICER, лв./QALY
IXE vs. SEC	+ 0,03	+ 11 050	368 330 лв./QALY
IXE vs. UST	+ 0,38	+ 8775	23 092 лв./QALY
IXE vs. ADA	+ 0,48	+ 17 664	36 800 лв./QALY
IXE vs. ETA	+ 0,45	+ 22 621	50 269 лв./QALY
IXE vs. INF	+ 0,33	+ 12 557	38 052 лв./QALY

Използвани съкращения: IXE – ixekizumab, SEC – secukinumab, UST – ustekinumab, ADA – adalimumab, ETA – etanercept, INF – infliximab, QALY – quality adjusted life year

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013; 133(2):377-85.
2. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet.* 2007; 370(9583):272-84.
3. Samarasekera EJ, Sawyer L, Wonderling D, et al. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *Br J Dermatol.* 2013; 168(5):954-67.
4. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2016; 375(4):345-56.
5. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015; 386(9993):541-51.
6. Johansson E, Svedbom A, Kumar G et al. Cost-Effectiveness Analysis of Ixekizumab vs. Secukinumab in Sequential Biologic Treatment of Psoriasis in the UK. *Value Health.* 2016; 19(7), A568.
7. Lee A, Gregory V, Gu Q, et al. Cost-effectiveness of secukinumab compared to current treatments for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in Canada. *ISPOR 20th Annual International Meeting Philadelphia, May, 2015, PSS19.*
8. D'Ausilio A, Aiello A, Daniel F et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Secukinumab 300 Mg Vs Current Therapies for The Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis In Italy. *Value Health.* 2015;18(7):A424.
9. Klimes J, Mollon P, Graham C, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Secukinumab Compared to Ustekinumab In The Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis In The Czech Republic. *Value Health.* 2015;18(7):A424.
10. Ruano J, Isla-Tejera B, Jiménez-Puya R, et al. Long-Term Cost-Effectiveness Analysis of Etanercept and Adalimumab for

- Plaque Psoriasis not Associated with Arthritis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2013; 3(2): 131–142.
11. Knight C, Mauskopf J, Ekelund M, et al. Cost-Effectiveness of Treatment With Etanercept for Psoriasis in Sweden. *Eur J Health Econ*. 2011; 13 (2), 145-156.
 12. Spandonaro F, Ayala F, Berardesca E, et al. The cost effectiveness of biologic therapy for the treatment of chronic plaque psoriasis in real practice settings in Italy. *BioDrugs*. 2014; 28(3):285-95.
 13. Riveros BS, Ziegelmann PK, Correr CJ. Cost-Effectiveness of Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: A Brazilian Public Health Service Perspective. *Value Health*. 2014; 32(5):65-72.
 14. Caporis X. Cost-effectiveness analysis of biologics in psoriasis, iHEA 2007, 6th World Congress: Explorations in Health Economics Paper, <https://ssrn.com/abstract=993050>.
 15. Pan F, Brazier NC, Shear NH, et al. Cost utility analysis based on a head-to-head Phase 3 trial comparing ustekinumab and etanercept in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a Canadian perspective. *Value Health*. 2011;14(5):652-6.

✉ Адрес за кореспонденция:
проф. Тони Веков, дмн
Факултет по Фармация
Медицински университет – Плевен
ул. Св. Климент Охридски № 1
5800 Плевен
e-mail: t.vekov.mu.pleven@abv.bg