



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Skyrizi (ryzankizumab)
we wskazaniu:
Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci
łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.40.2019

Data ukończenia: 4 października 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

AAD-NPF	American Academy of Dermatology- National Psoriasis Foundation
ADA	adalimumab
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASO	antystreptolizyna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BRO	brodalumab
BSA	(ang. Body Surface Area) – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
BSC	(ang. best supportive care) najlepsza terapia podtrzymująca
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CsA	cyklosporyna
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
CZP	certolizumab pegol
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DLQI	(ang. Dermatology Life Quality Index) – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ETA	etanercept
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FSD	French Society of Dermatology
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GUS	guselkumab
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)

IKS	iksekizumab
INF	infliksymbab
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PASI	(ang. Psoriasis Area and Severity Index) – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PBO	placebo
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSS	(ang. Psoriasis Symptom Scale) skala oceniająca jakość życia w łuszczycy
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RIS	ryzankizumab
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SEC	sekukinumab

SMC	Scottish Medicines Consortium
sPGA	(ang. static Physician's Global Assessment) – statyczna globalna ocena lekarza, skala służąca do oceniania aktywności choroby w zakresie redukcji łuszczycowych zmian skórnych
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TIL	tyl drakizumab
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	ustekinumab
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
VDRL	(ang. Veneral Diseases Research Laboratory) test przesiewowy w kierunku kiły
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.1.5. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.5.1. Wyniki analizy skuteczności	27
4.1.5.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
4.1.6. Informacje na podstawie innych źródeł	35
4.1.6.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	36
4.1.6.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	38

4.2.	Komentarz Agencji	38
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	40
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	40
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	41
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	43
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	43
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	44
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	47
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	47
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	48
5.4.	Komentarz Agencji	51
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	52
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	52
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	52
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	52
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	56
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	56
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	57
6.4.	Komentarz Agencji	57
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	58
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	59
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	60
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	62
11.	Kluczowe informacje i wnioski	63
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	66
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	69
14.	Źródła.....	70
15.	Załączniki.....	72

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 31.07.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.925.2019.11.KZ

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Skyrizi, ryzankizumab, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,83 ml, 2 ampułko-strzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem, EAN: 08054083019277
 - Wnioskowane wskazanie:
Program lekowy „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Niemcy

Wnioskodawca

AbbVie Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 21b

02-676 Warszawa

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Skyrizi, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,83 ml, 2 ampulko-strzykawki + 2 gazki nasączone alkoholem, EAN: 08054083019277
Kod ATC	Jeszcze nie przydzielono (grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin)
Substancja czynna	Ryzankizumab
Wnioskowane wskazanie	Program lekowy „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”
Dawkowanie	Produkt leczniczy Skyrizi jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy. Dawkowanie Zalecana dawka to 150 mg (dwa wstrzyknięcia po 75 mg) podawana we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi po 16 tygodniach leczenia. U niektórych pacjentów z początkową częściową odpowiedzią na leczenie może następnie wystąpić poprawa, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni.
Droga podania	Wstrzyknięcia podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ryzankizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 1 immunoglobuliny G (IgG1), które z wysokim powinowactwem selektywnie wiąże się z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny interleukiny 23 (IL-23) bez wiązania się z IL-12 i hamuje jej interakcję z kompleksem receptora dla IL-23. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, ryzankizumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.

Źródło: ChPL Skyrizi

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	26.04.2019, EMA, EU/1/19/1361/001
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Skyrizi jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia ogólnego.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Skyrizi

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Skyrizi nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka*	[REDACTED]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodnie z projektem programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: <ol style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku: 18 lat i powyżej pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej –którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego; pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami: <ol style="list-style-type: none"> PASI większym niż 18 oraz DLQI większym niż 10, oraz BSA większym niż 10; pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej: <ol style="list-style-type: none"> leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15mg/tydzień oceniane po trzech miesiącach, leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach, leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach, leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA), oceniane po trzech miesiącach - lub pacjenci, u których występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej, przy czym przeciwwskazania do stosowania terapii ogólnej muszą być oparte na Charakterystyce Produktu Leczniczego lub aktualnej wiedzy medycznej, Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni risankizumabem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed

	<p>rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie.</p> <p>4. W przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia oraz przez:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 21 tygodni od podania ostatniej dawki risankizumabu
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie	<ol style="list-style-type: none"> 1. ciąża lub laktacja; 2. nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą leku; 3. istotna klinicznie czynna postać zakażeń (np. czynna gruźlica)
Kryteria i warunki zmiany terapii	<ol style="list-style-type: none"> 1. u pacjenta będącego w trakcie terapii, u którego występuje adekwatna odpowiedź na zastosowane leczenie, terapię prowadzi się z użyciem substancji czynnej, która wywołała taką odpowiedź; 2. zmiana terapii na leczenie inną substancją czynną wymaga każdorazowo uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej; 3. zamiana terapii możliwa jest tylko w następujących przypadkach: <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze lub 2) wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem substancji czynnej, których uniknięcie jest możliwe po podaniu innej substancji czynnej, lub 3) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniami pacjenta, przeciwwskazań do podawania substancji czynnej leku biologicznego. 4. W ramach programu lekowego nie jest możliwa zmiana terapii jeżeli podczas kwalifikacji pacjent nie spełnił kryterium wartości PASI powyżej 18.
Kryteria zakończenia udziału w programie:	<ol style="list-style-type: none"> 1. brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony w przypadku nieuzyskania poprawy klinicznej to znaczy: zmniejszenia wartości PASI o 75% albo nieuzyskania poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50-75% wraz z jednoczesnym nieuzyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI o minimum 5 punktów lub 2. utrata odpowiedzi na leczenie po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie to znaczy: <ol style="list-style-type: none"> a) PASI większy niż 18; b) BSA większy niż 10, oraz c) DLQI większy niż 10, lub 3. wystąpienie działań niepożądanych takich jak: <ol style="list-style-type: none"> a) reakcja alergiczna na lek; b) zakażenie o ciężkim przebiegu; c) objawy niewydolności nerek, serca, płuc, wątroby; d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna; e) stwierdzenie choroby nowotworowej; f) stwierdzenie wykładników wskazujących na rozwój ciężkiej choroby ogólnoustrojowej o podłożu autoimmunologicznym, jeżeli nie ustąpiły po przerwaniu terapii biologicznej bądź zastosowaniu odpowiedniego leczenia; g) inne, wymienione w przeciwwskazaniach do udziału w programie.
Określenie czasu leczenia w programie:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w opisie przedmiotowego programu, jednak nie dłużej niż: <ol style="list-style-type: none"> 1) do 96 tygodni 2. W uzasadnionych przypadkach potwierdzonych decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, u niektórych pacjentów można zastosować w ramach programu terapię trwającą powyżej: <ol style="list-style-type: none"> a) 96 tygodni - w przypadku terapii risankizumabem przy czym długość trwania takiej terapii określa Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej. 3. Terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie: <ol style="list-style-type: none"> a) po 16 tygodniach od podania pierwszej dawki risankizumabu Decyzja o zakończeniu leczenia zostaje przekazana do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej. 4. Jeśli u chorego zaprzestano podawania leku z powodu uzyskania niskiej aktywności choroby i doszło u niego do nawrotu aktywnej choroby w okresie poniżej 12 tygodni, wtedy decyzja o długości leczenia, dawkowaniu i częstości podawania leku biologicznego po nawrocie i ponownym uzyskaniu niskiej aktywności choroby, należy do lekarza prowadzącego.
Kryteria ponownego włączenia do programu:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią, u którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie, może być ponownie włączony do programu po zakwalifikowaniu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, jeżeli podczas badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby definiowany jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 10, a do dokumentacji dołącza się zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu.

	<p>2. Do programu może być ponownie włączony również pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu a bo 2) z powodu planowanej przerwy w leczeniu. <p>Ponownej kwalifikacji do programu dokonuje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.</p>
Dawkowanie	<p>1. Dorośli:</p> <p>Risankizumab : Zalecana dawka wynosi 150 mg (dwie iniekcje po 75 mg) podawana we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniu 0 i tygodniu 4, a następnie co 12 tygodni.</p>
Badania przy kwalifikacji:	<ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi z rozmazem; 2. badanie ogólne moczu; 3. odczyn Biernackiego OB, 4. aminotransferaza asparaginianowa AspAT; 5. aminotransferaza alaninowa AlAT; 6. kreatynina i mocznik w surowicy; 7. próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 8. RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją); 9. EKG z opisem; 10. obecność antygenu HBS; 11. przeciwciała anti-HCV (w przypadku pozytywnego wyniku należy oznaczyć PCR HCV metodą ilościową); 12. przeciwciała anti-HIV; 13. przeciwciała przeciwko Borrelia burgdorferi; 14. USG jamy brzusznej; 15. ASO; 16. przeciwciała ANA; 17. VDRL; 18. konsultacje lekarskie w kierunku ognisk siejących (laryngologiczna, stomatologiczna, ginekologiczna); 19. wykluczenie ciąży; 20. wykonanie zdjęć miejsc dotkniętych łuszczycą (w celu dołączenia zdjęć-plików *.jpg do dokumentacji przekazywanej do Zespołu Koordynacyjnego); 21. CRP.
Monitorowanie leczenia:	<ol style="list-style-type: none"> 1. Monitorowanie terapii risankizumabem - po 4 oraz 16 tygodniach (+/-7dni) od pierwszego podania leku, a następnie co 12 tygodni (+/-7dni), należy wykonać: <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologię krwi z rozmazem, 2) OB 3) CRP, 4) aminotransferazę alaninową AlAT, 5) aminotransferazę asparaginową AspAT, 6) stężenie kreatyniny w surowicy, 7) ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w skali PASI, DLQI i BSA. Ponadto, w 16 tygodniu od podania pierwszej dawki risankizumabu do dokumentacji dołączyć zdjęcia- pl ki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano adekwatną odpowiedź w 16 tygodniu. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, 8) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych; 2. co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG oraz RTG klatki piersiowej lub test Quantiferon; 3. w przypadku pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność przeciwciał anti-HCV należy co 12 tygodni wykonać oznaczenie PCR HCV metodą ilościową.
Monitorowanie programu:	<ol style="list-style-type: none"> 1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2. uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; 3. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

ASO – antystreptolizyna (miano swoistych przeciwciał przeciwko enzymowi produkowanemu przez paciorkowce, streptolizynie O); BSA (ang. Body Surface Area) – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą; DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index) – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych; PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index) – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi; VDRL (ang. Venereal Diseases Research Laboratory) test przesiewowy w kierunku kiły

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Skyrizi (ryzankizumab) jest zawężone względem wskazania rejestracyjnego, tzn. obejmuje dorosłych pacjentów z ciężką łuszczycą plackowatą, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego, podczas gdy wskazanie zgodne z ChPL dopuszcza stosowanie ryzankizumabu również w leczeniu umiarkowanej łuszczycy u pacjentów kwalifikujących się do leczenia ogólnego.

Grupa limitowa

Wnioskodawca założył, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dotyczącej leku Skyrizi będzie on finansowany w ramach nowej grupy limitowej. Inne technologie medyczne stosowane w ramach PL „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” tworzą każda osobno odrębne grupy limitowe: 1050.1, blokery TNF – adalimumab; 1050.2, blokery TNF – etanercept; 1050.3, blokery TNF – infliksimab; 1184.0, iksekizumab; 1180.0, sekukinumab; 1107.0, ustekinumab. Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym przez wnioskodawcę lek nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji, ze względu na brak tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i tej samej skuteczności w porównaniu to innych refundowanych preparatów. Zdaniem analityków Agencji utworzenie nowej grupy limitowej dla wnioskowanego produktu leczniczego jest uzasadnione.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej produkt leczniczy Skyrizi ma być wydawany pacjentowi bezpłatnie. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 6 ust. 8 Ustawy o refundacji – lek, dla którego wydana została decyzja administracyjna o objęciu refundacją w zakresie nadanej kategorii dostępności refundacyjnej: program lekowy, jest wydawany świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Łuszczyca (ang. *psoriasis*) (ICD-10 L 40.0) jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry (do 2% ogółu populacji w Polsce, Europie i USA) o przewlekłym i nawrotowym przebiegu. Cechuje się zwiększoną proliferacją naskórka, a klinicznie – złuszczać się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia trwałego śladu (żywoczerwone blaszki pokryte srebrzystymi łuskami). Łuszczyca jest chorobą niezakaźną i należy do chorób o wieloczynnikowej etiologii, co oznacza, że za jej ujawnienie się odpowiada współdziałanie wielu genów i czynników środowiskowych. Nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, ale wywiera ogromny wpływ na stan psychiczny, fizyczny i socjalny chorego. Może doprowadzić do kalectwa fizycznego i znacznego obniżenia jakości życia. Najczęstszą postacią łuszczycy jest łuszczyca zwyczajna (plackowata). Ciężkość łuszczycy ocenia się przy zastosowaniu przynajmniej trzech wskaźników: PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*), BSA (ang. *Body Surface Area*) i DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*). Zgodnie z konsensusem europejskim i wytycznymi PTD za łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub dużym uznaje się wszystkie przypadki choroby, dla których PASI wynosi >10 pkt i/lub BSA >10% (obiektywne nasilenie choroby). Łuszczyca o ciężkim przebiegu obejmuje także wszystkie przypadki łuszczycy krostkowej uogólnionej (niezależnie od rozległości choroby) oraz łuszczycę erythrodermiczną (erythrodermię łuszczycową).

Źródło: Jabłońska 2008, PTD 2014, AWA Cosentyx nr OT.4351.7.2016

Etiologia i patogenezę

Przyczyna łuszczycy pozostaje nieznaną. Na ujawnienie choroby wpływają zarówno czynniki genetyczne, immunologiczne, jak i liczne czynniki środowiskowe. Wyróżnia się dwa typy łuszczycy zwykłej. Typ I, dziedziczny, z początkiem choroby przed 40 r.ż., często w dzieciństwie lub w wieku młodzieńcym. Cechuje się występowaniem łuszczycy w rodzinie i ma wyraźny związek z niektórymi antygenami zgodności tkankowej (HLA Cw6 i DR7). Ten typ łuszczycy cechuje się cięższym przebiegiem, w porównaniu z typem II trudniej reaguje na

leczenie, częściej występują nawroty i uogólnianie się zmian skórnych. Typ II to tzw. łuszczyca dorosłych, z pierwszymi objawami po 40 r.ż., ujemnym wywiadem rodzinnym i słabym związkiem z HLA. Łuszczycę charakteryzują trzy główne patomechanizmy: nadmierna proliferacja komórek naskórka, tj. keratynocytów, nieprawidłowe różnicowanie keratynocytów oraz stan zapalny. Ważną rolę w wyzwalaniu i zaostrzaniu objawów łuszczycy odgrywają czynniki endogenne. Wysiewy łuszczycy są często spowodowane zakażeniem różnymi drobnoustrojami, przede wszystkim paciorkowcami i gronkowcami. Do leków zaostrzających łuszczycę zalicza się: leki przeciwmalaryczne, beta-blokery, lit, amiodaron, progesteron, inhibitory acetylocholinesterazy, niesteroidowe leki przeciwzapalne i cymetydynę. Inne czynniki zaostrzające to ciąża i poród, menopauza, urazy skóry, alkohol, palenie papierosów, hipokalcemia oraz stres.

Źródło: *Romańska-Gocka 2009*

Rozpoznanie choroby

Według badania przekrojowego na 210 polskich pacjentach pierwsze objawy łuszczycy występują średnio w wieku 28,5 lat, a chorobę diagnozuje się średnio w wieku 29,5 r.ż. Przebieg łuszczycy zwyczajnej jest przewlekły z epizodami zaostrzeń i stabilności. Zakres zmian chorobowych waha się od lekkich postaci z kilkoma subtelnymi grudkami do ciężkiej choroby pokrywającej prawie całe ciało. Początkowe zmiany mają charakter drobnych grudek do wykwitów (1-2 cm). Zmiany w pełni rozwinięte są większe, wielkości kilku centymetrów i pokryte mocno przylegającymi srebrzystymi łuskami (blaszki łuszczycowe). Powstałe ogniska szerzą się obwodowo, często z tworzeniem obrączek i ustępowaniem w części środkowej. Zmiany, które utrzymują się przez wiele miesięcy i lat są najczęściej zgrubiałe, charakteryzują się nierówną, hiperkeratotyczną powierzchnią. Przebieg łuszczycy jest bardzo różnorodny. W typie I charakterystyczne są rozległe wysiewy, z częstymi nawrotami, natomiast w typie II okresy bezobjawowe trwają miesiącami bądź latami, a zmiany łuszczycowe są mniej rozległe.

Źródło: *AWA Cosentyx nr OT.4351.7.2016*

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Skala PASI pozwala na kompleksową i szczegółową ocenę, która jest pomocna zwłaszcza u pacjentów hospitalizowanych oraz podczas badań farmaceutycznych. Rumień, naciek i złuszczenie są punktowane w czterech miejscach anatomicznych – głowa, kończyny górne, tułów i kończyny dolne. Wskaźnik mieści się w skali od 0 – 72, wyższy wynik oznacza gorszy stan pacjenta. Poprawę względem wyjściowych wartości PASI można ocenić porównując wyjściową wartość wskaźnika PASI z wartością wskaźnika PASI w trakcie lub po leczeniu i przedstawić w formie poprawy procentowej względem stanu wyjściowego. Na przykład PASI 50 oznacza zmniejszenie zmian o 50%, PASI 75 zmniejszenie zmian o 75%. PASI 90 zmniejszenie zmian o 90%. Za minimalną istotną klinicznie różnicę w przedmiotowej skali uznaje się zmniejszenie nasilenia objawów o 75%.

Do codziennej oceny klinicznej używana jest skala PGA (ang. *Psoriasis Global Assessment*). Zaawansowanie łuszczycy oceniane jest w punktach od 1 do 7, gdzie 1-oznacza brak zmian łuszczycowych, 2-pośredni stopień między brakiem zmian, a stopniem następnym, 3-nieznaczny naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, złuszczenie i/lub rumień, 4-stopień pośredni między 3 a 5, 5-umiarkowany naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, złuszczenie i/lub rumień, 6-znaczny naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, 7-najbardziej nasilony naciek w obrębie blaszki łuszczycowej i/lub rumień.

Łuszczyca jest chorobą o zaskakująco negatywnym wpływie na jakość życia. Pacjenci często rezygnują z aktywności fizycznej, ograniczają także aktywność społeczną i seksualną. Dotyczy to głównie typu I choroby, a sytuację dodatkowo może pogorszyć pojawienie się łuszczycowego zapalenia stawów. Łuszczyca to schorzenie ogólnoustrojowe, związane ze zwiększoną częstością występowania: nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, otyłości, dyslipidemii, cukrzycy, incydentów zatorowych, które mogą grozić poważnymi następstwami.

Źródło: *Gliński 2010, Narbutt 2014, Krajewska-Włodarczyk 2012, Palotai 2010, Jabłońska 2009, Komorowska 2014, AWA Cosentyx nr OT.4351.7.2016*

Epidemiologia

Na łuszczycę najczęściej chorują osoby rasy białej, szczególnie w północnych regionach Rosji i Norwegii (5-10% populacji). Umiarkowaną częstość zachorowań obserwuje się w Niemczech, Danii, Stanach Zjednoczonych Ameryki (2–3% populacji), a sporadycznie występuje u Indian Ameryki Północnej i Łacińskiej, u ludności zachodniej Afryki i Dalekiego Wschodu. W Polsce, jak się szacuje, łuszczyca występuje u około 2% populacji. Łuszczyca może się ujawnić w każdym wieku, występuje z taką samą częstością u obu płci. U ok. 2/3 chorych łuszczyca ma przebieg łagodny, u pozostałych rozwijają się jej cięższe postaci. Łuszczyca stawowa może współistnieć z łuszczycą zwykłą w 5-30% przypadków. W 75% przypadków choroba pojawia się przed ukończeniem 45 r.ż. Częstość występowania umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej wynosi ok. 1-1,5%

(wszystkich postaci: 1-3%), natomiast zapadalność wynosi 1000-1500 przypadków rocznie. Ciężka łuszczyca i łuszczyca stawowa są związane ze wzrostem standaryzowanego wskaźnika śmiertelności. W brytyjskim badaniu wykazano, że mężczyźni z ciężką łuszczycą umierali średnio 3,5 lat wcześniej niż mężczyźni bez tej choroby (95% CI: 1,2; 5,8, $p < 0,001$), natomiast kobiety 4,4 lata wcześniej (95% CI: 2,2; 6,6, $p < 0,001$).

Źródło: Łuczowska 2005, NFZ 89/2013/DSOZ, SIGN 2010, AWA Cosentyx nr OT.4351.7.2016

Aktualne postępowanie medyczne

Obecnie w terapii łuszczycy rekomendowane są zarówno klasyczne leki przeciwłuszczycowe (metotreksat, cyklosporyna, acytretyna), leki biologiczne hamujące TNF- α (adalimumab, etanercept, infliksymab), interleukiny 12 i 23 (ustekinumab), jak i nowe leki – inhibitory interleukiny 17 (sekukinumab, iksekizumab) i nowe inhibitory interleukiny 23 (guselkumab, tildrakizumab). Rekomenduje się także nowe substancje drobnocząsteczkowe: apremilast i ester dimetylowy kwasu fumarowego. W części łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego uzasadnione jest wykorzystanie fototerapii lub fotochemoterapii. Szczegółowe informacje dotyczące aktualnego postępowania medycznego przedstawione zostały w rozdz. 3.4.1 AWA.

Źródło: PTD 2018

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Liczba pacjentów	2016	2017	2018
liczba pacjentów \geq 18 r.ż. z rozpoznaniem ICD.10: L40.0	66 343	65 011	63 279
liczba pacjentów \geq 18 r.ż. włączonych do PL „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”	542	670	817
liczba nowych pacjentów \geq 18 r.ż. rozpoczynających leczenie w PL „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”	159	201	208

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Parametr	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	
	Pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej	Pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego
Obecna liczba chorych w Polsce	<i>W programie lekowy, B.47 ok. 1000 chorych</i>	<i>Ok. 20-25% w powyższej grupie (w grupie pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej – przyp. Agencji)</i>
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	<i>Trudno oszacować rocznie. Do programu włączanych jest ok. 200 nowych chorych.</i>	-
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	5-10%	5-10%

Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej dane NFZ oraz opinię eksperta klinicznego można stwierdzić, że oszacowania wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji docelowej są wiarygodne (rozdz. 6.1.2 oraz 6.2).

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);

- d) Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- e) National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- f) Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- g) Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- h) New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- i) Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- j) strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnoświatowych towarzystw naukowych:
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD), <http://www.ptderm.pl/>
 - European Dermatology Forum (EDF), <https://www.euroderm.org/home>
 - European Academy of Dermatology and Venerology (EADV), <https://www.eadv.org/>
 - International League of Dermatological Societies (ILDS), <https://ilds.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.08.2019 r. Ze względu na fakt, że oceniana interwencja jest nową technologią, zarejestrowaną przez EMA 24.04.2019 (a przez FDA 23.04.2019), uwzględniono jedynie najnowsze wytyczne kliniczne - opublikowane w latach 2018-2019. Odnaleziono cztery wytyczne: polskie PTD 2018, francuskie FSD 2018, brytyjskie NICE 2019 i amerykańskie AAD-NPF 2019. Spośród odnalezionych wytycznych jedynie wytyczne NICE 2019 i AAD-NPF 2019 odniosły się do ryzankizumabu, co prawdopodobnie wynika z faktu jego niedawnej rejestracji. Wytyczne NICE zalecają ryzankizumab jako opcję terapeutyczną stosowaną w trzeciej linii leczenia łuszczycy u osób dorosłych z ciężką postacią łuszczycy, definiowaną jako PASI ≥ 10 i DLQI ≥ 10 , przy braku odpowiedzi na inne leczenie ogólne, w tym cyklosporynę, metotreksat i fototerapię lub przeciwwskazania lub nietolerancję innych metod leczenia ogólnego. W wytycznych AAD-NPF 2019 ryzankizumab został wymieniony jako lek oczekujący na rejestrację FDA (obecnie jest już zarejestrowany – przyp. analityka), którego skuteczność wykazano w badaniach II i III fazy.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTD 2018 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Łuszczycyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycyca umiarkowana do ciężkiej</u></p> <p><i>Leki biologiczne poprzez celowane działanie na wybrany etap reakcji immunologicznej wywołują bardziej selektywny wpływ terapeutyczny niż klasyczne leki przeciwłuszczycowe. Pozwala to na uzyskanie wysokiej skuteczności leczniczej przy stosunkowo niewielkim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. (...) Do leczenia kwalifikują się pacjenci, u których rozpoznano łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Ze względu na wysoki koszt terapii lekami biologicznymi i nowoczesnymi substancjami drobnocząsteczkowymi leczenie takie stosuje się zazwyczaj u pacjentów, u których stwierdzono nieskuteczność jednej lub dwóch metod klasycznej ogólnej terapii przeciwłuszczycowej, którzy mają przeciwwskazania do takiego leczenia lub u których po takiej terapii wystąpiły objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuowanie.</i></p> <p><i>Leczenie powinno być kontynuowane tak długo, jak długo korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem długoterminowej terapii biologicznej. Decyzję o ewentualnym przerwaniu lub zakończeniu leczenia biologicznego, podobnie jak w przypadku innych metod terapii przeciwłuszczycowej, powinien podejmować lekarz prowadzący leczenie w porozumieniu z pacjentem.</i></p> <p><i>Obecnie w Polsce dostępnych jest 5 różnych leków biologicznych blokujących czynnik martwicy nowotworu α (TNF-α) (w tabeli wymieniono: infliksymab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol – przyp. analityka) oraz leki biopodobne. Dobór danego leku blokującego TNF-α powinien uwzględniać dotychczasowe leczenie, preferencje chorego (np. lek dożylny vs lek podskórny), doświadczenie lekarza prowadzącego oraz specyficzną sytuację pacjenta. (...) Mimo że wszystkie leki hamują TNF-α, ich budowa, mechanizm działania i efektywność kliniczna są odmienne. (...)</i></p> <p><i>Obecnie do leczenia łuszczycy w Europie zostały zarejestrowane dwa przeciwciała monoklonalne blokujące bezpośrednio IL-17 (iksekizumab i sekukinumab) i przeciwciało monoklonalne blokujące receptor dla IL-17 (brodalumab) (...). Skuteczność terapii tą grupą leków wyrażona współczynnikiem PASI-75 wynosi ok. 80–90%. Ponadto ok. 70% chorych uzyskuje poprawę PASI-90. Obecnie leki blokujące IL-17 stanowią statystycznie najskuteczniejszą opcję terapeutyczną. (...)</i></p> <p><i>Leki blokujące interleukiny 12 i 23: Dotychczas w tej grupie leków stosowany był jedynie ustekinumab (...) Ustekinumab cechuje się dużą skutecznością (...) Podobnie jak w przypadku innych leków biologicznych stosowanych w łuszczycy terapia ustekinumabem ma bardzo korzystny profil bezpieczeństwa.</i></p> <p><i>Rekomendowanymi lekami blokującymi IL-23 zarejestrowanymi w innych krajach, które prawdopodobnie w najbliższym czasie trafią do lecznictwa w Polsce, są guselkumab i tildrakizumab. Zarówno guselkumab, jak i</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>tildrakizumab cechują się bardzo dużą skutecznością: PASI-75 po 12 tygodniach terapii uzyskuje ponad 70% chorych (...).</i></p> <p><i>Obecne wytyczne zostały opracowane w celu ułatwienia polskim dermatologom-wenerologom kwalifikacji pacjentów z łuszczycą zwykłą do leczenia oraz monitorowania bezpieczeństwa stosowania poszczególnych leków. W każdym jednak przypadku o postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym decyduje lekarz, po szczegółowej analizie wywiadu, obrazu klinicznego oraz wyników badań dodatkowych. Przedstawione w tym opracowaniu rozwiązania terapeutyczne nie stanowią rekomendacji żadnego konkretnego produktu lub producenta.</i></p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do ryzankizumabu (należącego do leków blokujących IL-23).</p> <p>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych i siły rekomendacji.</p>
<p>FSD 2018 (Francja)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Część autorów zadeklarowała występowanie potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia systemowego umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy u pacjentów dorosłych</u></p> <p>W przypadku niepowodzenia dwóch metod terapii systemowej, w tym MTX, CsA lub fototerapii, lub wystąpienia przeciwwskazań, zalecany jest adalimumab lub ustekinumab. Przy niepowodzeniu tej terapii zaleca się zmianę ustekinumabu na adalimumab lub zastosowanie etanerceptu lub infliksymabu lub leki anty-IL17 (iksekizumab, sekukinumab).</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do ryzankizumabu.</p> <p>W wytycznych przy ogólnych zaleceniach dotyczących tego, czy dany lek powinien być stosowany, nie podano poziomu dowodów naukowych i siły rekomendacji.</p>
<p>NICE Pathways - psoriasis 2019 (UK)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Brak*</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące ścieżki terapeutycznej w łuszczycy</u></p> <p>Leczenie pierwszej linii: tradycyjne środki stosowane miejscowo (takie jak kortykosteroidy, witamina D, analogi witaminy D, preparaty ditranolu i smoły).</p> <p>Leczenie drugiej linii: fototerapia (wąskim spektrum UVB oraz szerokopasmowym UVB i PUVA) i leczenie systemowe lekami niebiologicznymi takimi jak cyklosporyna, metotreksat i acytretyna.</p> <p>Leczenie trzeciej linii: leczenie systemowe lekami biologicznymi: adalimumab, brodalumab, certolizumab pegol, etanercept, guselkumab, iksekizumab, ryzankizumab, sekukinumab, tildrakizumab, ustekinumab.</p> <p><u>Wytyczne dotyczące leków biologicznych w terapii systemowej łuszczycy</u></p> <p>Ryzankizumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, jedynie w przypadku gdy są spełnione następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ciężka postać łuszczycy definiowana jako PASI ≥ 10 i DLQI ≥ 10; - brak odpowiedzi na inne leczenie ogólne, w tym cyklosporynę, metotreksat i fototerapię lub przeciwwskazania lub nietolerancja innych metod leczenia ogólnego; - podmiot odpowiedzialny dostarczy lek po cenie uwzględniającej uzgodniony instrument dzielenia ryzyka. <p>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych i siły rekomendacji.</p>
<p>AAD-NPF 2019 (USA)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Część autorów zadeklarowała występowanie potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia łuszczycy lekami biologicznymi</u></p> <p>W wytycznych ryzankizumab został wymieniony jako lek oczekujący na rejestrację FDA (obecnie jest już zarejestrowany – przyp. analityka), którego skuteczność wykazano w badaniach II i III fazy.</p> <p>W wytycznych przy informacji dotyczącej ryzankizumabu nie podano poziomu dowodów naukowych i siły rekomendacji</p>

* członkowie komitetu przygotowującego wytyczne są proszeni o zadeklarowanie potencjalnego konfliktu interesów. W przypadku uznania, że konflikt występuje są wykluczani z dalszej oceny (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta596/chapter/5-Appraisal-committee-members-and-NICE-project-team>).

** ryzankizumab (Skyrizi) został zarejestrowany przez FDA 23.04.2019 r. w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia ogólnego lub fototerapii. (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varAppNo=761105>)

AAD-NPF - American Academy of Dermatology - National Psoriasis Foundation; CsA – cyklosporyna; DLQI - (ang. Dermatology Life Quality Index) – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych; FDA - Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration); FSD - French Society of Dermatology; MTX – metotreksat; NICE - National Institute for Health and Care Excellence; PASI - (ang. Psoriasis Area and Severity Index) – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi; PTD - Polskie Towarzystwo Dermatologiczne; PUVA - (ang. Psoralen Ultra-Violet A) metoda fotochemioterapii z zastosowaniem psoralenu

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano 1 opinię eksperta klinicznego, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<i>Infliksimab, adalimumab, etanercept, ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab</i>
Technologia najtańsza	<i>Infliksimab, adalimumab, etanercept</i>
Technologia najskuteczniejsza	<i>Wszystkie technologie są bardzo skuteczne i uzyskują bardzo wysoki % chorych mających poprawę PASI 75.</i>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>- trudny dostęp do programu - trudne kryteria włączenia - krótki czas trwania programu - niedoszacowana wycena świadczeń diagnostycznych w programie</i>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Rozwiązanie problemów przedstawionych w punkcie 5. (wiersz powyżej – przyp. Agencji).</i>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Nie widzę.</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<i>Nie widzę.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Pacjenci, którzy przestali reagować na poprzednie technologie, tj. inhibitory TNFα, IL 12/23 i IL 17.</i>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<i>W przypadku nadwrażliwości na substancję czynną.</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 65), obecnie ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” finansowane są:

- Adalimumab (1050.1, blokery TNF – adalimumab);
- Etanercept (1050.2, blokery TNF – etanercept);
- Infliksimab (1050.3, blokery TNF – infliksimab);
- Iksekizumab (1184.0, Iksekizumab);
- Sekukinumab (1180.0, Sekukinumab);
- Ustekinumab (1107.0, Ustekinumab).

W związku z faktem, iż wszystkie powyższe technologie medyczne finansowane są w ramach programu lekowego, wydawane są pacjentom bezpłatnie. Zgodnie z danymi NFZ otrzymanymi przez Agencję najczęściej stosowane są adalimumab, ustekinumab oraz infliksimab – szczegółoly przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi finansowanymi w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”

Substancja czynna	Liczba leczonych pacjentów		
	2016	2017	2018
Liczba pacjentów ≥ 18 r.ż. włączonych do PL			
adalimumab	266	302	390
etanercept	7	5	2
infliksymab	54	110	167
ustekinumab	226	270	282
iksekizumab*	0	0	1
sekukinumab*	0	0	0
Liczba nowych pacjentów ≥ 18 r.ż. rozpoczynających leczenie w PL w danym roku			
adalimumab	80	94	123
etanercept	5	3	0
infliksymab	47	61	58
ustekinumab	31	49	30
iksekizumab*	0	0	1
sekukinumab*	0	0	0

* iksekizumab (Taltz) i sekukinumab (Cosentyx) refundowane są od 1.11.2018 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Infl ksymbab Adalimumab Etanercept Ustekinumab Sekukinumab Iksekizumab	<i>Obecnie w ramach programu lekowego „Leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, stanowiącego praktykę kliniczną leczenia łuszczycy w Polsce finansowane są następujące leki biologiczne: infliksymab (umiarkowana lub ciężka postać choroby), adalimumab (ciężka postać choroby), etanercept (ciężka postać choroby), ustekinumab (ciężka postać choroby), sekukinumab (ciężka postać choroby), iksekizumab (ciężka postać choroby). Ryzankizumab, jako kolejny lek biologiczny, mógłby stanowić dla nich alternatywę i, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, zostać wpisany do wspomnianego programu lekowego. Ze względu na fakt, iż populację wnioskowaną stanowią chorzy na łuszczycę o nasileniu ciężkim, potencjalnymi komparatorami dla ryzankizumabu są wszystkie wymienione powyżej leki biologiczne jako również stosowane w tej grupie chorych.</i>	Wybór komparatora prawidłowy.

Technologie medyczne wybrane przez wnioskodawcę jako komparatory uznano za prawidłowe, gdyż wszystkie stosowane są w ramach istniejącego programu lekowego. Zostały one uwzględnione w analizie klinicznej oraz analizie wpływu na budżet, natomiast w analizie ekonomicznej uwzględniono jedynie ustekinumab. Agencja zwróciła uwagę na niezgodność komparatorów w przedłożonych analizach, jednak wnioskodawca nie uwzględnił wspomnianej uwagi i pozostał przy porównaniu ryzankizumabu wyłącznie z ustekinumabem. W związku z powyższym analitycy Agencji zestawili koszty wnioskowanej technologii medycznej z kosztami pozostałych komparatorów, a wyniki przedstawione zostały w rozdziale 5.3.4 AWA.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli; • łuszczyca o nasileniu ciężkim; • chorzy, którzy: <ul style="list-style-type: none"> - przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) - lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod, - lub u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie, - lub którzy nie tolerują innych metod leczenia ogólnego. <p>W pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. łuszczyca plackowata o łagodnym nasileniu, łuszczyca inna niż plackowata	Brak uwag
Interwencja	Ryzankizumab w dawce 150 mg (dwa wstrzyknięcia po 75 mg) podawana we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni (zgodnie z ChPL Skyrizi)	Inna niż wyżej wymieniona.	Brak uwag
Komparatory	<p>Leki biologiczne finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Infliksymab: 5 mg/kg masy ciała należy podawać w infuzji dożylniej w tygodniach 0,2,6, a następnie co 8 tygodni. 2) Adalimumab: dawka początkowa adalimumabu u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej stosuje się dawkę 40 mg podskórnie co drugi tydzień. 3) Etanercept: 25 mg podawać dwa razy w tygodniu podskórnie lub 50 mg raz w tygodniu. W uzasadnionych przypadkach można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie w przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. 4) Sekukinumab: Zalecana dawka to 300 mg sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4, a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg. 5) Ustekinumab: Dawkę początkową 45 mg podać podskórnie, następnie 45 mg po 4 tygodniach, a potem 45 mg co 12 tygodni. U pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórnie, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. 	Niezgodny z założonymi	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	6) Iksekizumab: zalecana dawka to 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca		
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: - jakość życia; - odpowiedź na leczenie; - aktywność choroby; - zdarzenia niepożądane.	Niezgodne z założonymi	Brak uwag
Typ badań	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) Publikacje pełnotekstowe Publikacje w językach: polskim i angielskim	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe. Publ kacje inne niż opublikowane w pełnym tekście. Publ kacje w językach innych niż polski lub angielski.	Przy kryterium „publikacje pełnotekstowe” wnioskodawca wykazał się pewną niekonsekwencją. Z jednej strony pominięto badanie RCT porównujące ryzankizumab z adalimumabem – badanie IMMvent (Reich 2019), ponieważ badanie to w momencie składania wniosku nie było dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej (patrz rozdz. 4.1.4), przy czym warto zauważyć, że równocześnie wnioskodawca włączył do przeglądu inne dowody nieopublikowane w postaci pełnego tekstu, tj. metaanalizy [redacted] (dostępne w postaci plakatów konferencyjnych i abstraktów konferencyjnych) ze strony internetowej firmy.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 7.01.2019.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 20.09.2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami i metaanalizami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego: metaanalizę sieciową Sawyer 2019 oraz pełnotekstową publikację wyników badania RCT IMMvent (Reich 2019) – główne wyniki przedstawiono w rozdz. 4.2.2.1 AWA.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa pierwotne badania z randomizacją:

- badanie UltIMMa-1 oraz badanie UltIMMa-2 (publikacja Gordon 2018), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ryzankizumabu 150 mg względem ustekinumabu.

Ponadto przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej (NMA):

Zgodnie z AKL wnioskodawcy:

(AKL s. 9)

W przypadku metaanaliz sieciowych w niniejszym opracowaniu omówiono jedynie wyniki dotyczące ocenianej interwencji, tj. ryzankizumabu (RIS) i leków finansowanych obecnie w ramach programu lekowego „Leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, tj.: infliksymab (INF), adalimumab (ADA), etanercept (ETA), ustekinumab (UST), sekukinumab (SEK), iksekizumab (IKS).

Dodatkowo w analizie wnioskodawcy przedstawiono także wyniki przeglądu systematycznego Lee 2018.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
UltiMa-1 (Gordon 2018) <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim oraz AbbVie	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z aktywnym komparatorem (ustekinumab) i grupą kontrolną placebo, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III Hipoteza badawcza: superiority* Okres obserwacji: 52 tyg.: • etap I (od 0. do 16. tyg.): RIS vs UST vs PLC; • etap II (od 16. do 52. tyg.): RIS vs UST (w 16. tyg. chorzy z grupy PLC zostali przeniesieni do grupy RIS); Interwencja badana: RIS s.c. w dawce 150 mg w 0. i 4. tyg. (etap I badania), a następnie w 16., 28. oraz 40. tyg. (etap II badania). Chorzy, którzy w etapie I badania otrzymywali PLC, zostali przypisani do grupy RIS w etapie II badania. Interwencja kontrolna: UST s.c. w dawce 45 mg lub 90 mg (dawka ustalana w oparciu o masę ciała: 45 mg dla chorych o masie ≤100 kg, 90 mg dla chorych o masie ciała >100 kg, zgodnie ze wskazaniem) w 0. i 4. tyg. (etap I badania), a następnie w 16., 28. oraz 40. tyg. (etap II badania). PLC s.c. podawane w 0. i 4. tyg. (etap I badania; w etapie II chorzy z grupy PLC zostali włączeni do grupy RIS i otrzymywali lek zgodnie ze schematem w niej stosowanym).	<u>Kryteria włączenia**:</u> • wiek ≥18. r. ż., • stabilna od co najmniej 6 miesięcy przewlekła postać łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (z lub bez łuszczycowym zapaleniem stawów), BSA ≥ 10%, PASI ≥ 12, sPGA ≥ 3 (warunki konieczne do spełnienia zarówno na etapie rekrutacji do badania, jak i randomizacji); • chorzy będący kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii oraz kwalifikujący się do leczenia UST; • stosowanie wysoce efektywnych środków antykoncepcyjnych przez kobiety w wieku rozrodczym; • pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Liczba pacjentów</u> RIS: 304 UST: 100 PLC: 102	<u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie wnioskodawcy***:</u> • odpowiedź na leczenie PASI 75; • odpowiedź na leczenie PASI 90; • odpowiedź na leczenie PASI 100; • utrzymanie odpowiedzi na leczenie PASI 90 w czasie; • ocena aktywności choroby – osiągnięcie wyn. ku 0 i 0/1 w skali s-PGA; • ocena aktywności choroby – zmiana nasilenia choroby w skali s-PGA; • ocena jakości życia w skali DLQI; • ocena jakości życia w skali PSS; • profil bezpieczeństwa;

1

2

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>UltIMMa-2 (Gordon 2018) Boehringer Ingelheim oraz AbbVie</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, z aktywnym komparatorem (ustekinumab) i grupą kontrolną placebo, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III</p> <p>Hipoteza badawcza: superiority*</p> <p>Okres obserwacji: 52 tyg.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • etap I (od 0. do 16. tyg.): RIS vs UST vs PLC; • etap II (od 16. do 52. tyg.): RIS vs UST (w 16. tyg. chorzy z grupy PLC zostali przeniesieni do grupy RIS); <p>Interwencja badana: RIS s.c. w dawce 150 mg w 0. i 4. tyg. (etap I badania), a następnie w 16., 28. oraz 40. tyg. (etap II badania). Chorzy, którzy w etapie I badania otrzymywali PLC, zostali przypisani do grupy RIS w etapie II badania.</p> <p>Interwencja kontrolna:</p> <p>UST s.c. w dawce 45 mg lub 90 mg (dawka ustalana w oparciu o masę ciała: 45 mg dla chorych o masie ≤100 kg, 90 mg dla chorych o masie ciała >100 kg, zgodnie ze wskazaniem) w 0. i 4. tyg. (etap I badania), a następnie w 16., 28. oraz 40. tyg. (etap II badania).</p> <p>PLC s.c. podawane w 0. i 4. tyg. (etap I badania; w etapie II chorzy z grupy PLC zostali włączeni do grupy RIS i otrzymywali lek zgodnie ze schematem w niej stosowanym).</p>	<p>Kryteria włączenia**:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥18. r.ż., • stabilna od co najmniej 6 miesięcy przewlekła postać łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (z lub bez łuszczycowym zapaleniem stawów), BSA ≥ 10%, PASI ≥ 12, sPGA ≥ 3 (warunki konieczne do spełnienia zarówno na etapie rekrutacji do badania, jak i randomizacji); • chorzy będący kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii oraz kwalifikujący się do leczenia UST; • stosowanie wysoce efektywnych środków antykoncepcyjnych przez kobiety w wieku rozrodczym; • pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>RIS: 294 UST: 99 PLC: 98</p>	<p><u>Punkty końcowe uwzględnione w analizie wnioskodawcy***:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie PASI 75; • odpowiedź na leczenie PASI 90; • odpowiedź na leczenie PASI 100; • utrzymanie odpowiedzi na leczenie PASI 90 w czasie; • ocena aktywności choroby – osiągnięcie wyn. ku 0 i 0/1 w skali s-PGA; • ocena aktywności choroby – zmiana nasilenia choroby w skali s-PGA; • ocena jakości życia w skali DLQI; • ocena jakości życia w skali PSS; • profil bezpieczeństwa;

* badanie miało za zadanie wykazać przewagę RIS zarówno względem PLC jak i UST pod względem osiągnięcia przez chorych PASI 90 i wyniku 0 lub 1 w skali sPGA w 16. tyg. badania

** kryteria wykluczenia przedstawiono w rozdz. 7.7.1 i 7.7.2 AKL wnioskodawcy

*** Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie wnioskodawcy: punkty końcowe nie spełniające kryteriów włączenia do analizy; nie przedstawiono wyników, dla których nie podano miar rozrzutu lub nie było możliwe odczytanie takich danych z wykresu a jednocześnie aktorzy nie przedstawili danych dotyczących istotności statystycznej dla różnicy pomiędzy grupami; wyniki cząstkowe dotyczące okresu obserwacji poniżej 12 tygodnia; wyniki dotyczące porównania z PLC; wyniki dla grupy PLC, w której po 16 tygodniach rozpoczęto leczenie RIS.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań RCT znajduje się w rozdziale 7.7 AKL wnioskodawcy.

Metaanalizy sieciowe (NMA) włączone do przeglądu wnioskodawcy (opis wg rozdz. 3.13 AKL)



Przegląd systematyczny włączony do przeglądu wnioskodawcy

Ponadto do analizy wnioskodawcy włączono przegląd systematyczny Lee 2018, którego celem była ocena opublikowanych danych z badań klinicznych fazy II i III dotyczących inhibitorów IL-17 (iksekizumab i brodalumab), IL-23 (guselkumab, tyltrakizumab i risankizumab) oraz TNF-alfa (certolizumab pegol). W wyniku oceny na podstawie skali AMSTAR 2 wykazano, że jest to przegląd bardzo niskiej jakości. Szczegółowy opis przeglądu systematycznego Lee 2018 znajduje się w rozdziale 7.5 AKL wnioskodawcy

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę badania RCT metodą Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędu (bias), przedstawioną w tabeli poniżej. Ocena badania przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Obszar	UtIMMa-1	UtIMMa-2
Proces randomizacji	N	N
Ukrycie kodu alokacji	N	N
Zaślepienie pacjentów i personelu	N	N
Zaślepienie oceny wyników: skuteczność/bezpieczeństwo	N	N
Kompletność danych	N	N
Selektywne raportowanie wyników	N	N
Inne	N	N

N – niskie ryzyko, NJ – niejasne ryzyko, W – wysokie ryzyko

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (s. 94 AKL):

1. *Przewaga chorych płci męskiej w badaniach włączonych do analizy – negatywny wpływ na wiarygodność zewnętrzną analizy (dane epidemiologiczne nie wskazują na wyższą częstość występowania łuszczycy plackowatej u jednej z płci);*
2. *Populacja w badaniach włączonych do analizy była zbliżona do populacji docelowej, jednak:*

- kryteria włączenia chorych do badań nie wymagały niepowodzenia co najmniej 2 metod klasycznej terapii systemowej (przy czym należy podkreślić, że badania dla leków biologicznych są projektowane dla populacji chorych, która zgodnie z wiedzą kliniczną mogłaby odnieść największe korzyści z zastosowania określonej interwencji, a zapisy Programu lekowego sztucznie zawężają tę populację. Z tego względu dla większości leków biologicznych nie są dostępne badania w pełni odpowiadające zapisom Programu lekowego);
 - część wyników przedstawiono jedynie w postaci skumulowanej (łącznie dla badań UltIMMa-1 i UltIMMa-2). Taki sposób prezentacji danych uniemożliwia wnioskowanie na temat homogeniczności uzyskanych wyników w oparciu o parametr I^2 oraz nie pozwala na przedstawienie wyników również w postaci wykresu typu forest plot (analogicznie do wyników dla punktów końcowych, dla których obliczenia przeprowadzono na podstawie danych z poszczególnych badań włączonych);
3. Brak wyników w okresie obserwacji powyżej 52 tygodni (chorzy mieli możliwość kontynuowania terapii po zakończeniu etapu II badania, w związku z czym wyniki dotyczące długookresowego stosowania RIS będą dostępne w późniejszym terminie).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Wyniki z metaanaliz sieciowych włączone do przeglądu wnioskodawcy [redacted] są dostępne jedynie w postaci plakatów konferencyjnych (i abstraktów konferencyjnych), co zmniejsza ich wiarygodność.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (s. 94 AKL)::

1. Brak badań dla bezpośredniego porównania RIS względem pozostałych leków biologicznych wskazanych jako komparatory;

Komentarz analityków Agencji:

W przypadku komparatora jakim jest adalimumab (ADA) istnieje badanie RCT bezpośrednio porównujące go z ryzankizumabem (RIS) – badanie IMMvent (Reich 2019). Badanie to nie spełniało kryteriów przeglądu systematycznego Wnioskodawcy „w związku z brakiem wiarygodnej publikacji pełnotekstowej”⁴ (przy czym warto zauważyć, że do analizy wnioskodawca włączył jednak również inne badania nieopublikowane w postaci pełnego tekstu - [redacted]), a jego wyniki przywołane zostały tylko skrótowo w ramach opisu wyników przeglądu systematycznego Lee 2018. Należy jednak zwrócić uwagę, że badanie IMMvent sponsorowane było przez podmiot odpowiedzialny dla ryzankizumabu, a wyniki zostały przedstawione na stronie internetowej firmy w 2017 i 2018 roku, co pozwala przypuszczać, że na dzień złożenia wniosku Wnioskodawca mógł mieć dostęp do wiarygodnych wyników badania IMMvent. W analizach wnioskodawcy odniesiono się do tego badania w kontekście opisu wyników przeglądu systematycznego Lee 2018, w którym przedstawiono wstępne wyniki badania IMMvent w oparciu o dane pochodzące ze strony internetowej firmy⁵.

W opinii wnioskodawcy w przeglądzie Lee 2018 „wnioski dotyczące porównania RIS względem ADA przedstawiono na podstawie badania IMMvent, które na dzień złożenia wniosku było badaniem nieopublikowanym w pełnym tekście. Istotnym jest natomiast, iż z punktu widzenia oceny klinicznej wysoce bardziej wartościowe jest przedstawienie danych dla porównania z UST, jako leku z podobnej grupy terapeutycznej, niż względem ADA, który jest przedstawicielem leków z grupy anty-TNF. Co istotne, badanie IMMvent zostało przeprowadzone w taki sposób, aby w okresie obserwacji powyżej 16 tygodnia umożliwić ocenę zmiany terapii na RIS. Konstrukcja badania uniemożliwia zatem wykonanie w ramach analizy klinicznej porównania w pełni analogicznego do tego, które zaprezentowano dla porównania RIS względem UST, niemniej należy podkreślić, że przedstawione wyniki świadczą o istotnej statystycznie przewadze RIS nad ADA w zakresie głównych punktów końcowych stosowanych w badaniach dotyczących chorych na łuszczycę, tj. PASI 100, PASI 90, PASI 75, sPGA 0 oraz sPGA 0/1” (AKL rozdz. 6).

⁴ Cytat pochodzi ze w. 94 AKL wnioskodawcy wersja 1.1, tj. wersji analiz przed uzupełnieniem wymagań minimalnych

⁵ Risankizumab. AbbVie Inc website. <https://www.abbvie.com/our-science/pipeline/risankizumab.html>. Accessed January 29, 2018.

Risankizumab meets all co-primary and ranked secondary endpoints, achieving significantly greater efficacy versus standard biologic therapies in three pivotal phase 3 psoriasis studies [news release]. North Chicago, IL: AbbVie Inc; October 26, 2017. <https://news.abbvie.com/news/risankizumab-meets-all-co-primary-and-ranked-secondary-endpoints-achieving-significantly-greater-efficacy-versus-standard-biologic-therapies-in-three-pivotal-phase-3-psoriasis-studies.htm>. Accessed January 29, 2018

Biorąc pod uwagę, że zgodnie z danymi przedstawionymi w BIA wnioskodawcy „*najczęściej stosowanym lekiem w programie B.47 jest ADA*” (s. 17 BIA), szczególnie wskazane wydaje się uwzględnienie w AKL wyników badania bezpośrednio porównującego ocenianą interwencję z ADA.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Wnioski dotyczące metaanalizy sieciowej

sformułowane zostały przez autorów analizy wnioskodawcy w oparciu o wykres przedstawiony na plakacie konferencyjnym, natomiast nie pojawiają się w samym tekście plakatu konferencyjnego, czy też w treści opublikowanego abstraktu konferencyjnego odnalezionego przez analityków Agencji. Konkluzją autorów metaanalizy

4.1.5. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.5.1. Wyniki analizy skuteczności

Metaanaliza sieciowa

Rysunek 1.

ADA – adalimumab; BRO – brodalumab; CZP - certolizumab pegol; ETA – etanercept; GUS – guselkumab; IKS – ksekizumab; INF – infliksymab; MTX – metotreksat; PBO – placebo; RIS – ryzankizumab; SEC – sekukinumab; TIL – tyldrakizumab; UST – ustekinumab;



- **Armstrong 2019**



Porównanie bezpośrednie RIS vs UST**Jakość życia****Tabela 14. Wyniki oceny jakości życia w badaniach RCT UltIMMa-1 i UltIMMa-2 - odsetek chorych z odpowiedzią wg skali DLQI i wg skali PSS (Gordon 2018)**

Punkt końcowy	Badanie	OBS [tyg.]	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N			
Wynik 0/1 w skali DLQI*	UltIMMa-1	16.	200 (65,8)	304	43 (43,0)	100	2,55 (1,61; 4,04)	0,23 (0,12; 0,34)	5 (3; 9)
	UltIMMa-2		196 (66,7)	294	46 (46,5)	99	2,30 (1,45; 3,66)	0,20 (0,09; 0,31)	5 (4; 12)
	Wynik metaanalizy		396 (66,2)	598	89 (44,7)	199	2,42 (1,75; 3,36)	0,22 (0,14; 0,29)	5 (4; 8)
	UltIMMa-1	52.	228 (75,0)	304	47 (47,0)	100	3,38 (2,11; 5,42)	0,28 (0,17; 0,39)	4 (3; 6)
	UltIMMa-2		209 (71,1)	294	44 (44,4)	99	3,07 (1,92; 4,92)	0,27 (0,16; 0,38)	4 (3; 7)
	Wynik metaanalizy		437 (73,1)	598	91 (45,7)	199	3,22 (2,31; 4,49)	0,27 (0,20; 0,35)	4 (3; 5)
Wynik 0 w skali PSS**	UltIMMa-1	16.	89 (29,3)	304	15 (15,0)	100	2,35 (1,28; 4,28)	0,14 (0,06; 0,23)	8 (5; 17)
	UltIMMa-2		92 (31,3)	294	15 (15,2)	99	2,55 (1,40; 4,66)	0,16 (0,07; 0,25)	7 (4; 15)
	Wynik metaanalizy		181 (30,3)	598	30 (15,1)	199	2,45 (1,60; 3,74)	0,15 (0,09; 0,21)	7 (5; 12)
	UltIMMa-1	52.	173 (56,9)	304	30 (30,0)	100	3,08 (1,90; 5,00)	0,27 (0,16; 0,37)	4 (3; 7)
	UltIMMa-2		159 (54,1)	294	30 (30,3)	99	2,71 (1,67; 4,40)	0,24 (0,13; 0,34)	5 (3; 8)
	Wynik metaanalizy		332 (55,5)	598	60 (30,1)	199	2,89 (2,05; 4,07)	0,25 (0,18; 0,33)	4 (4; 6)

Tabela 15. Wyniki oceny jakości życia w badaniach RCT UltIMMa-1 i UltIMMa-2 – zmiana wg skali PSS (Gordon 2018)

Punkt końcowy	Badanie	OBS [tyg.]	RIS		UST		MD (95% CI)
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali PSS**	UltIMMa-1	16.	-5,6 (3,49)	304	-4,4 (3,0)	100	-1,20 (-1,91; -0,49)
	UltIMMa-2		-6,4 (3,43)	294	-5,6 (2,98)	99	-0,80 (-1,51; -0,09)
	Wynik metaanalizy		n/d	598	n/d	199	-1,00 (-1,50; -0,50)

* Skala DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index) jest najpowszechniejszym sposobem oceniania jakości życia związanej z chorobą skóry. Składa się ona z 10 pytań, które obejmują 6 stref życia, w których przejawiają się objawy łuszczycy (objawy i uczucia, codzienna aktywność, czas wolny, praca i szkoła, stosunki osobiste, uciążliwość leczenia łuszczycy). Na każde z pytań można odpowiedzieć, podając ocenę w skali od 0 (brak wpływu) do 3 (bardzo duży wpływ), co daje całkowity wynik w zakresie od 0 do 30, gdzie mniejsza suma punktów odpowiada lepszej jakości życia chorego [Feldman 2005]. Im niższy wynik w skali DLQI, tym większa skuteczność leczenia (AKL wnioskodawcy s.34-35)

** Skala PSS (ang. Psoriasis Symptom Scale) składa się z 4 pytań, które pozwalają ocenić wpływ jaki niosą ze sobą poszczególne objawy łuszczycy na życie chorego (uporczywość bólu, swędzenia, zaczerwienienia i uczucia pieczenia) w czasie ostatnich 24 godzin. Na każde z pytań można odpowiedzieć nadając poszczególnym objawom ocenę opisującą nasilenie w zakresie od 0 do 5: 0=brak, 1=lekkie, 2=umiarkowane, 3=ciężkie, 4=bardzo ciężkie nasilenie [Rentz 2017]. Ujemna wartość zmiany wyniku w skali PSS względem wartości początkowych oznacza poprawę (skuteczność leczenia) (AKL wnioskodawcy s. 35-36)

n/d – nie dotyczy; OBS – okres obserwacji; RIS – ryzankizumab; UST – ustekinumab

W badaniach RCT UltIMMa-1 i UltIMMa-2 dla porównania RIS vs UST zaobserwowano statystycznie istotną poprawę jakości życia wg skali DLQI i wg skali PSS.

Odpowiedź na leczenie

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności badań RCT UItIMMa-1 i UItIMMa-2 - odsetek chorych z odpowiedzią wg skali PASI (Gordon 2018)

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N			
PASI 100 *	UItIMMa-1	16.	109 (35,9)	304	12 (12,0)	100	4,10 (2,15; 7,83)	0,24 (0,16; 0,32)	5 (4; 7)
	UItIMMa-2		149 (50,7)	294	24 (24,2)	99	3,21 (1,92; 5,37)	0,26 (0,16; 0,37)	4 (3; 7)
	Wynik metaanalizy		258 (43,1)	598	36 (18,1)	199	3,56 (2,38; 5,32)	0,25 (0,19; 0,32)	4 (4; 6)
	UItIMMa-1	52.	171 (56,3)	304	21 (21,0)	100	4,84 (2,84; 8,23)	0,35 (0,26; 0,45)	3 (3; 4)
	UItIMMa-2		175 (59,5)	294	30 (30,3)	99	3,38 (2,08; 5,51)	0,29 (0,19; 0,40)	4 (3; 6)
	Wynik metaanalizy		346 (57,9)	598	51 (25,6)	199	4,01 (2,80; 5,74)	0,32 (0,25; 0,39)	4 (3; 4)
PASI 90	UItIMMa-1	16.	229 (75,3)	304	42 (42,0)	100	4,22 (2,62; 6,78)	0,33 (0,23; 0,44)	4 (3; 5)
	UItIMMa-2		220 (74,8)	294	47 (47,5)	99	3,29 (2,05; 5,29)	0,27 (0,16; 0,38)	4 (3; 7)
	Wynik metaanalizy		449 (75,1)	598	89 (44,7)	199	3,72 (2,66; 5,21)	0,30 (0,23; 0,38)	4 (3; 5)
	UItIMMa-1	52.	249 (81,9)	304	44 (44,0)	100	5,76 (3,53; 9,42)	0,38 (0,27; 0,49)	3 (3; 4)
	UItIMMa-2		237 (80,6)	294	50 (50,5)	99	4,07 (2,50; 6,64)	0,30 (0,19; 0,41)	4 (3; 6)
	Wynik metaanalizy		486 (81,3)	598	94 (47,2)	199	4,84 (3,42; 6,84)	0,34 (0,26; 0,42)	3 (3; 4)
PASI 75	UItIMMa-1	16.	271 (89,1)	304	76 (76,0)	100	2,59 (1,45; 4,65)	0,13 (0,04; 0,22)	8 (5; 25)
	UItIMMa-2		268 (91,2)	294	69 (69,7)	99	4,48 (2,49; 8,07)	0,21 (0,12; 0,31)	5 (4; 9)
	Wynik metaanalizy		539 (90,1)	598	145 (72,9)	199	3,39 (2,25; 5,12)	0,17 (0,11; 0,24)	6 (5; 10)
	UItIMMa-1	52.	279 (91,8)	304	70 (70,0)	100	4,78 (2,65; 8,64)	0,22 (0,12; 0,31)	5 (4; 9)
	UItIMMa-2		270 (91,8)	294	76 (76,8)	99	3,40 (1,82; 6,37)	0,15 (0,06; 0,24)	7 (5; 17)
	Wynik metaanalizy		549 (91,8)	598	146 (73,4)	199	4,07 (2,65; 6,25)	0,18 (0,12; 0,25)	6 (4; 9)

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności badań RCT UItIMMa-1 i UItIMMa-2 – zmiana w skali PASI (Gordon 2018)

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	RIS		UST		IS
			Średnia	N	Średnia	N	
Zmiana w skali PASI* względem wartości początkowych [%]	UItIMMa-1	16.	89,0	b/d	79,0	b/d	p<0,0001
	UItIMMa-2		92,0	b/d	78,0	b/d	p<0,0001
	UItIMMa-1	52.	93,0	b/d	82,0	b/d	p<0,0001
	UItIMMa-2		95,0	b/d	84,0	b/d	p<0,0001

* Wskaźnik PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index) – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi. Uwzględnia średnie nasilenie zaczerwienienia, nacieczenia i złuszczenia zmian (oceniane w zakresie od 0 do 4) zgodnie z przypisaną im wagą (nadawaną według obszaru ciała na jakim występują). Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI, tym większa skuteczność leczenia.

Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej: PASI 75 - o co najmniej 75%, PASI 90 - o co najmniej 90%, PASI 100 - całkowite wyleczenie zmian łuszczycowych. (AKL wnioskodawcy s. 32)

b/d – brak danych; OBS – okres obserwacji; RIS – ryzankizumab; UST – ustekinumab

W badaniach RCT UItIMMa-1 i UItIMMa-2 dla porównania RIS vs UST zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie PASI 100, PASI 90 i PASI 75 oraz statystycznie istotną zmianę na korzyść RIS w skali PASI względem wartości początkowych.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności badań RCT UItIMMa-1 i UItIMMa-2 – aktywność choroby wg skali sPGA (Gordon 2018)

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N			
Wynik 0 w skali sPGA*	UItIMMa-1	16.	112 (36,8)	304	14 (14,0)	100	3,58 (1,94; 6,60)	0,23 (0,14; 0,32)	5 (4; 8)
	UItIMMa-2		150 (51,0)	294	25 (25,3)	99	3,08 (1,86; 5,12)	0,26 (0,15; 0,36)	4 (3; 7)
	Wynik metaanalizy		262 (43,8)	598	39 (19,6)	199	3,29 (2,23; 4,87)	0,24 (0,18; 0,31)	5 (4; 6)
	UItIMMa-1	52.	175 (57,6)	304	21 (21,0)	100	5,10 (3,00; 8,69)	0,37 (0,27; 0,46)	3 (3; 4)

Punkt końcowy	Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N			
	UltIMMa-2		175 (59,5)	294	30 (30,3)	99	3,38 (2,08; 5,51)	0,29 (0,19; 0,40)	4 (3; 6)
	Wynik metaanalizy		350 (58,5)	598	51 (25,6)	199	4,11 (2,87; 5,88)	0,33 (0,26; 0,40)	4 (3; 4)
Wynik 0/1 w skali sPGA*	UltIMMa-1	16.	267 (87,8)	304	63 (63,0)	100	4,24 (2,49; 7,21)	0,25 (0,15; 0,35)	4 (3; 7)
	UltIMMa-2		246 (83,7)	294	61 (61,6)	99	3,19 (1,92; 5,31)	0,22 (0,12; 0,33)	5 (4; 9)
	Wynik metaanalizy		513 (85,8)	598	124 (62,3)	199	3,65 (2,53; 5,27)	0,23 (0,16; 0,31)	5 (4; 7)
	UltIMMa-1	52.	261 (85,9)	304	54 (54,0)	100	5,17 (3,11; 8,60)	0,32 (0,21; 0,42)	4 (3; 5)
	UltIMMa-2		245 (83,3)	294	54 (54,5)	99	4,17 (2,53; 6,87)	0,29 (0,18; 0,39)	4 (3; 5)

* sPGA (ang. *static Physician's Global Assessment*) – statyczna globalna ocena lekarza, skala służąca do oceniania aktywności choroby w zakresie redukcji tłuszczowych zmian skórnych, wynik sPGA=0 oznacza całkowite wyeliminowanie tłuszczowych zmian skórnych, wynik sPGA=0/1 - obecność wyłącznie minimalnych objawów skórnych.

OBS – okres obserwacji; RIS – ryzankizumab; UST – ustekinumab

W badaniach RCT UltIMMa-1 i UltIMMa-2 dla porównania RIS vs UST zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z mniejszym nasileniem choroby wg skali sPGA.

Przegląd systematyczny Lee 2018

Główne wnioski przeglądu odnoszące się do ruzankizumabu (wg rozdz. 7.5 AKL wnioskodawcy)

- W badaniu IMMvent RIS okazał się bardziej skuteczny w osiągnięciu odpowiedzi PASI 75 względem ADA (odpowiednio: 72,0% i 47,0%) oraz odpowiedzi w skali PGA (osiągnięcie wyniku 0 lub 1), która dla RIS wynosiła 84,0%, a dla ADA 60,0%;
- W badaniach ultIMMa-1 i ultIMMa-2, w 16. tyg., odpowiednio 75,0% i 75,0% chorych otrzymujących RIS 150 mg osiągnęło odpowiedź PASI 90, w porównaniu z 42,0% i 48,0% (ustekinumab) oraz 5,0% i 2,0% chorych otrzymujących PLC;
- W badaniach ultIMMa-1 i ultIMMa-2, 88,0% i 84,0% chorych otrzymujący RIS, osiągnęło odpowiedź PGA (odpowiednio 0 lub 1), w porównaniu z ustekinumabem (63,0% i 62,0%) i PLC (8,0% i 5,0%) w 16. tyg. badania;
- Zdarzenia niepożądane zgłaszano z podobną częstością we wszystkich grupach;
- W badaniach ultIMMa-1 i ultIMMa-2, w 16. tyg. badania, po 2,0% chorych stosujących RIS zgłosiło wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego, w porównaniu z 8,0% i 3,0% chorych stosujących ustekinumab i 3,0% i 1,0% chorych stosujących PLC;
- W badaniu IMMvent, w 16. tyg. badania, 3,0% chorych stosujących RIS zgłosiło wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego, w porównaniu z 3,0% chorych stosujących ADA. W grupie chorych przyjmujących RIS, nastąpił jeden zgon z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego;

4.1.5.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie RIS vs UST

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa badań RCT UltIMMa-1 i UltIMMa-2 – zgony (Gordon 2018)

Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		n (%)	N	n (%)	N		
UltIMMa-1	16.	0 (0,0)	304	0 (0,0)	100	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)
UltIMMa-2		1 (0,3)	294	0 (0,0)	99	3,81 (0,04; 347, 81)	0,00 (-0,01; 0,02)
Wynik metaanalizy		1 (0,2)	598	0 (0,0)	199	3,81 (0,04; 347, 81)	0,00 (-0,01; 0,01)
UltIMMa-1	16.-52.	0 (0,0)	297	0 (0,0)	99	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)
UltIMMa-2		1 (0,3)	291	0 (0,0)	94	3,75 (0,04; 359,77)	0,00 (-0,01; 0,02)
Wynik metaanalizy		1 (0,2)	588	0 (0,0)	193	3,75 (0,04; 359,77)	0,00 (-0,01; 0,01)

b/d – brak danych; OBS – okres obserwacji; RIS – ryzankizumab; UST – ustekinumab

W badaniach UltIMMa-1 i UltIMMa-2 dla porównania RIS vs UST nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpił zgon (w badaniu UltIMMa-1 nie odnotowano zgonów, w badaniu UltIMMa-2 wystąpił 1 zgon – w grupie RIS).

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa badań UltIMMa-1 i UltIMMa-2 – ciężkie zdarzenia niepożądane (Gordon 2018)

Zdarzenie niepożądane	Badanie (publikacja)	OBS [tyg.]	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	UltIMMa-1	16.	7 (2,3)	304	8 (8,0)	100	0,27 (0,10; 0,77)	-0,06 (-0,11; -0,001)	17 (10; 1 000)
	UltIMMa-2		6 (2,0)	294	3 (3,0)	99	0,67 (0,16; 2,72)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d
	Wynik metaanalizy		13 (2,2)	598	11 (5,6)	199	0,38 (0,17; 0,86)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d
	UltIMMa-1	16.-52.	16 (5,4)	297	4 (4,0)	99	1,35 (0,44; 4,14)	0,01 (-0,03; 0,06)	n/d
	UltIMMa-2		13 (4,5)	291	4 (4,3)	94	1,05 (0,33; 3,31)	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d
	Wynik metaanalizy		29 (4,9)	588	8 (4,1)	193	1,20 (0,54; 2,67)	0,01 (-0,03; 0,04)	n/d
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze	UltIMMa-1	16.	1 (0,3)	304	3 (3,0)	100	0,11 (0,01; 1,04)	-0,03 (-0,06; 0,01)	n/d
	UltIMMa-2		3 (1,0)	294	1 (1,0)	99	1,01 (0,10; 9,83)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d
	Wynik metaanalizy		4 (0,7)	598	4 (2,0)	199	0,33 (0,08; 1,33)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d
	UltIMMa-1	16.-52.	2 (0,7)	297	1 (1,0)	99	0,66 (0,06; 7,41)	-0,00 (-0,03; 0,02)	n/d
	UltIMMa-2		2 (0,7)	291	0 (0,0)	94	3,77 (0,15; 95,28)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d
	Wynik metaanalizy		4 (0,7)	588	1 (0,5)	193	0,99 (0,15; 6,32)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d
Zapalenie zatok	UltIMMa-1	16	0 (0,0)	304	1 (1,0)	100	0,02 (0,00; 1,65)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d
Zapalenie płuc	UltIMMa-2	16.-52.	2 (0,7)	291	0 (0,0)	94	3,77 (0,15; 95,28)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d
Posocznica	UltIMMa-2	16.	1 (0,3)	294	0 (0,0)	99	3,81 (0,04; 347,81)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d
	UltIMMa-1	16.-52.	1 (0,3)	297	0 (0,0)	99	3,79 (0,04; 350,61)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d
Półpasiec	UltIMMa-2	16.	1 (0,3)	294	1 (1,1)	99	0,33 (0,02; 5,40)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d
Nerwoból wywołany półpaścem	UltIMMa-1	16.	0 (0,0)	304	1 (1,0)	100	0,02 (0,00; 1,65)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d
Zapalenie kości i szpiku	UltIMMa-2	16.	1 (0,3)	294	0 (0,0)	99	3,81 (0,04; 347,81)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d
	UltIMMa-1	16.-52.	0 (0,0)	297	0 (0,0)	99	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
Zapalenie tkanki łącznej	UltIMMa-1	16.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	100	3,78 (0,04; 354,38)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d
	UltIMMa-2		1 (0,3)	294	0 (0,0)	99	3,81 (0,04; 347,81)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d
	Wynik metaanalizy		2 (0,3)	598	0 (0,0)	199	3,79 (0,15; 93,20)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	UltIMMa-1	16.-52.	0 (0,0)	297	0 (0,0)	99	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
Zapalenie uchyłka jelit	UltIMMa-2	16.	1 (0,3)	294	0 (0,0)	99	3,81 (0,04; 347,81)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d
Ropień odbytu	UltIMMa-1	16.	0 (0,0)	304	1 (1,0)	100	0,02 (0,00; 1,65)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d
Zapalenie żołądka i jelit	UltIMMa-1	16.-52.	1 (0,3)	297	0 (0,0)	99	3,79 (0,04; 350,61)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d
Odmiedniczkowe zapalenie nerek			1 (0,3)	297	0 (0,0)	99	3,79 (0,04; 350,61)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d
Zapalenie migdałków			0 (0,0)	297	1 (1,0)	99	0,02 (0,00; 1,69)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d
Zaburzenia układu immunologicznego - Nadwrażliwość			UltIMMa-1	16.	0 (0,0)	304	0 (0,0)	100	n/o
	UltIMMa-2	0 (0,0)	294		0 (0,0)	99	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	Wynik metaanalizy		0 (0,0)	598	0 (0,0)	199	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	UltIMMa-1	16.-52.	0 (0,0)	297	0 (0,0)	99	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	UltIMMa-2		0 (0,0)	291	0 (0,0)	94	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d
	Wynik metaanalizy		0 (0,0)	588	0 (0,0)	193	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d

W badaniu UltIMMa-1 dla porównania RIS vs UST w okresie obserwacji wynoszącym 16 tyg. zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, natomiast w badaniu UltIMMa-2 nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic. Dla okresu obserwacji 52 tyg. również nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa badań RCT UltIMMa-1 i UltIMMa-2 – zdarzenia niepożądane (Gordon 2018)

Punkt końcowy	Badanie	OBS [tyg.]	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N			
Zdarzenia niepożądane, które pojawiły się podczas leczenia - ogółem	UltIMMa-1	16.	151 (49,7)	304	50 (50,0)	100	0,99 (0,63; 1,55)	-0,00 (-0,12; 0,11)	n/d
	UltIMMa-2		134 (45,6)	294	53 (53,5)	99	0,73 (0,46; 1,15)	-0,08 (-0,19; 0,03)	n/d
	Wynik metaanalizy		285 (47,7)	598	103 (51,8)	199	0,85 (0,62; 1,17)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d
	UltIMMa-1	16.-52.	182 (61,3)	297	66 (66,7)	99	0,79 (0,49; 1,28)	-0,05 (-0,16; 0,05)	n/d
	UltIMMa-2		162 (55,7)	291	70 (74,5)	94	0,43 (0,26; 0,72)	-0,19 (-0,29; -0,08)	NNT=6 (4; 13)
	Wynik metaanalizy		344 (58,5)	588	136 (70,5)	193	0,59 (0,32; 1,07)	-0,12 (-0,25; 0,01)	n/d
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	UltIMMa-1	16.	75 (24,7)	304	20 (20,0)	100	1,31 (0,75; 2,28)	0,05 (-0,05; 0,14)	n/d
	UltIMMa-2		56 (19,1)	294	20 (20,2)	99	0,93 (0,53; 1,64)	-0,01 (-0,10; 0,08)	n/d
	Wynik metaanalizy		131 (21,9)	598	40 (20,1)	199	1,11 (0,75; 1,66)	0,02 (-0,05; 0,08)	n/d
	UltIMMa-1	16.-52.	112 (37,7)	297	41 (41,4)	99	0,86 (0,54; 1,36)	-0,04 (-0,15; 0,07)	n/d
	UltIMMa-2		101 (34,7)	291	46 (48,9)	94	0,55 (0,35; 0,89)	-0,14 (-0,26; -0,03)	NNT=8 (4; 34)
	Wynik metaanalizy		213 (36,2)	588	87 (45,1)	193	0,69 (0,50; 0,96)	-0,09 (-0,17; -0,01)	NNT=12 (6; 100)
Aktywna gruźlica	UltIMMa-1	16.	0 (0,0)	304	0 (0,0)	100	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	UltIMMa-2		0 (0,0)	294	0 (0,0)	99	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	Wynik metaanalizy		0 (0,0)	598	0 (0,0)	199	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	UltIMMa-1	16.-52.	0 (0,0)	297	0 (0,0)	99	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	UltIMMa-2		0 (0,0)	291	0 (0,0)	94	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d
	Wynik metaanalizy		0 (0,0)	588	0 (0,0)	193	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
Utajona gruźlica	UltIMMa-1	16.	0 (0,0)	304	0 (0,0)	100	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	UltIMMa-2		0 (0,0)	294	0 (0,0)	99	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	Wynik metaanalizy		0 (0,0)	598	0 (0,0)	199	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	UltIMMa-1	16.-52.	1 (0,3)	297	0 (0,0)	99	3,79 (0,04; 350,61)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d
	UltIMMa-2		1 (0,3)	291	0 (0,0)	94	3,75 (0,04; 359,77)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d
	Wynik metaanalizy		2 (0,3)	588	0 (0,0)	193	3,77 (0,15; 93,83)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d
Klinicznie istotne infekcje oportunistyczne	UltIMMa-1	16.	0 (0,0)	304	0 (0,0)	100	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	UltIMMa-2		0 (0,0)	294	0 (0,0)	99	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	Wynik metaanalizy		0 (0,0)	598	0 (0,0)	199	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	UltIMMa-1	16.-52.	0 (0,0)	297	0 (0,0)	99	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	UltIMMa-2		0 (0,0)	291	0 (0,0)	94	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d
	Wynik metaanalizy		0 (0,0)	588	0 (0,0)	193	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
Stwierdzone poważne zaburzenia sercowo – naczyniowe	UltIMMa-1	16.	0 (0,0)	304	0 (0,0)	100	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	UltIMMa-2		0 (0,0)	294	0 (0,0)	99	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	Wynik metaanalizy		0 (0,0)	598	0 (0,0)	199	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	UltIMMa-1	16.-52.	0 (0,0)	297	0 (0,0)	99	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	UltIMMa-2		2 (0,7)	291	0 (0,0)	94	3,77 (0,15; 95,28)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d
	Wynik metaanalizy		2 (0,3)	588	0 (0,0)	193	3,77 (0,15; 95,28)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
Zawał mięśnia sercowego	UltIMMa-2	16.-52.	1 (0,3)	291	0 (0,0)	94	3,75 (0,04; 359,77)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d

Punkt końcowy	Badanie	OBS [tyg.]	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N			
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) - ogółem	<i>UtiIMMa-1</i>	16.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	100	3,78 (0,04;354,38)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d
	<i>UtiIMMa-2</i>		1 (0,3)	294	0 (0,0)	99	3,81 (0,04;347,81)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d
	Wynik metaanalizy		2 (0,3)	598	0 (0,0)	199	3,79 (0,15; 93,20)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	<i>UtiIMMa-1</i>	16.- 52.	0 (0,0)	297	0 (0,0)	99	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	<i>UtiIMMa-2</i>		1 (0,3)	291	1 (1,1)	94	0,32 (0,02; 5,18)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d
	Wynik metaanalizy		1 (0,2)	588	1 (0,5)	193	0,32 (0,02; 5,18)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d
Nowotwory złośliwe z wykluczeniem nie-czerniakowego raka skóry	<i>UtiIMMa-1</i>	16.	0 (0,0)	304	0 (0,0)	100	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	<i>UtiIMMa-2</i>		0 (0,0)	294	0 (0,0)	99	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	Wynik metaanalizy		0 (0,0)	595	0 (0,0)	199	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	<i>UtiIMMa-1</i>	16.- 52.	0 (0,0)	297	0 (0,0)	99	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	<i>UtiIMMa-2</i>		0 (0,0)	291	1 (1,1)	94	0,11 (0,00; 2,65)	-0,01(-0,04; 0,01)	n/d
	Wynik metaanalizy		0 (0,0)	588	1 (0,5)	193	0,02 (0,00; 1,59)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d
Rak piersi	<i>UtiIMMa-2</i>	16.- 52.	0 (0,0)	291	0 (0,0)	94	n/o	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d
Rak podstawno-komórkowy	<i>UtiIMMa-2</i>	16.	1 (0,3)	294	0 (0,0)	99	3,81 (0,04;347,81)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d
	<i>UtiIMMa-1</i>	16.- 52.	0 (0,0)	297	0 (0,0)	99	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
	<i>UtiIMMa-2</i>		1 (0,3)	291	0 (0,0)	94	3,57 (0,04;359,77)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d
	Wynik metaanalizy	1 (0,2)	588	0 (0,0)	193	3,57 (0,04;359,77)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	
Rak prostaty	<i>UtiIMMa-2</i>	16.- 52.	0 (0,0)	291	1 (1,1)	94	0,02 (0,00; 1,59)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d
Rak kolczysto-komórkowy (płasko-nabłonkowy) skóry	<i>UtiIMMa-1</i>	16.	1 (0,3)	304	0 (0,0)	100	3,78 (0,04;354,38)	0,00 (-0,01; 0,02)	n/d
		16.- 52.	0 (0,0)	297	0 (0,0)	99	n/o	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d
Ból głowy	<i>UtiIMMa-1</i>	16.- 52.	5 (1,7)	297	5 (5,1)	99	0,32 (0,09; 1,14)	-0,03 (-0,08; 0,01)	n/d
	<i>UtiIMMa-2</i>		7 (2,4)	291	3 (3,2)	94	0,75 (0,19; 2,95)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d
	Wynik metaanalizy		12 (2,0)	588	8 (4,1)	193	0,48 (0,19; 1,20)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d
Wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	<i>UtiIMMa-1</i>	16.	20 (6,6)	304	6 (6,0)	100	1,10 (0,43; 2,83)	0,01 (-0,05; 0,06)	n/d
	<i>UtiIMMa-2</i>		10 (3,4)	294	5 (5,1)	99	0,66 (0,22; 1,99)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d
	Wynik metaanalizy		30 (5,0)	598	11 (5,6)	199	0,90 (0,44; 1,83)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d
	<i>UtiIMMa-1</i>	16.- 52.	40 (13,5)	297	18 (18,2)	99	0,70 (0,38; 1,29)	-0,05 (-0,13; 0,04)	n/d
	<i>UtiIMMa-2</i>		34 (11,7)	291	17 (18,1)	94	0,60 (0,32; 1,13)	-0,06 (-0,15; 0,02)	n/d
	Wynik metaanalizy		74 (12,6)	588	35 (18,1)	193	0,65 (0,42; 1,01)	-0,06 (-0,12; 0,01)	n/d
Zakażenie górnych dróg oddechowych	<i>UtiIMMa-1</i>	16.	17 (5,6)	304	6 (6,0)	100	0,93 (0,36; 2,42)	-0,00 (-0,06; 0,05)	n/d
	<i>UtiIMMa-2</i>		11 (3,7)	294	4 (4,0)	99	0,92 (0,29; 2,97)	-0,00 (-0,05; 0,04)	n/d
	Wynik metaanalizy		28 (4,7)	598	10 (5,0)	199	0,93 (0,44; 1,94)	-0,00 (-0,04; 0,03)	n/d
	<i>UtiIMMa-1</i>	16.- 52.	30 (10,1)	297	11 (11,1)	99	0,90 (0,43; 1,87)	-0,01 (-0,08; 0,06)	n/d
	<i>UtiIMMa-2</i>		24 (8,3)	291	9 (9,6)	94	0,85 (0,38; 1,90)	-0,01 (-0,08; 0,05)	n/d
	Wynik metaanalizy		54 (9,2)	588	20 (10,4)	193	0,88 (0,51; 1,51)	-0,01 (-0,06; 0,04)	n/d
Grypa	<i>UtiIMMa-1</i>	16.- 52.	6 (2,0)	297	2 (2,0)	99	1,00 (0,20; 5,04)	0,00 (-0,03; 0,03)	n/d
	<i>UtiIMMa-2</i>		4 (1,4)	291	2 (2,1)	94	0,64 (0,12; 3,56)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d
	Wynik metaanalizy		10 (1,7)	588	4 (2,1)	193	0,82 (0,25; 2,64)	-0,00 (-0,03; 0,02)	n/d
Biegunka	<i>UtiIMMa-1</i>	16.	3 (1,0)	304	2 (2,0)	100	0,49 (0,08; 2,97)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d
	<i>UtiIMMa-2</i>		3 (1,0)	294	5 (5,1)	99	0,19 (0,05; 0,83)	-0,04 (-0,08; 0,00)	n/d

Punkt końcowy	Badanie	OBS [tyg.]	RIS		UST		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
			n (%)	N	n (%)	N			
	Wynik metaanalizy		6 (1,0)	598	7 (3,5)	199	0,28 (0,09; 0,84)	-0,03 (-0,05; 0,00)	n/d
Łuszczyca	UtiIMMa-1	16.	0 (0,0)	304	1 (1,0)	100	0,02 (0,00; 1,65)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d
	UtiIMMa-2		0 (0,0)	294	1 (1,0)	99	0,02 (0,00; 1,72)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d
	Wynik metaanalizy		0 (0,0)	598	2 (1,0)	199	0,02 (0,00; 0,45)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d
Zakażenie dróg moczowych	UtiIMMa-1	16.-52.	3 (1,0)	297	5 (5,1)	99	0,19 (0,04; 0,82)	-0,04 (-0,09; 0,00)	n/d
	UtiIMMa-2		6 (2,1)	291	1 (1,1)	94	1,96 (0,23; 16,47)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d
	Wynik metaanalizy		9 (1,6)	588	6 (3,1)	193	0,54 (0,05; 5,34)	-0,01 (-0,07; 0,04)	n/d
Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu, które pojawiły się podczas leczenia Ogółem	UtiIMMa-1	16.	6 (2,0)	304	3 (3,0)	100	0,65 (0,16; 2,65)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d
	UtiIMMa-2		7 (2,4)	294	6 (6,1)	99	0,38 (0,12; 1,15)	-0,04 (-0,09; 0,01)	n/d
	Wynik metaanalizy		13 (2,2)	598	9 (4,5)	199	0,47 (0,20; 1,12)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d
	UtiIMMa-1	16.-52.	13 (4,4)	297	1 (1,0)	99	4,49 (0,58; 34,74)	0,03 (0,003; 0,06)	NNH=33 (16;333)
	UtiIMMa-2		5 (1,7)	291	1 (1,1)	94	1,63 (0,19; 14,09)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d
	Wynik metaanalizy		18 (3,1)	588	2 (1,0)	193	3,03 (0,70; 13,15)	0,02 (0,00; 0,04)	NNH=50 (n/o 25)

n/d – nie dotyczy; n/o – niemożliwe do oszacowania; OBS – okres obserwacji; RIS – ryzankizumab; UST – ustekinumab

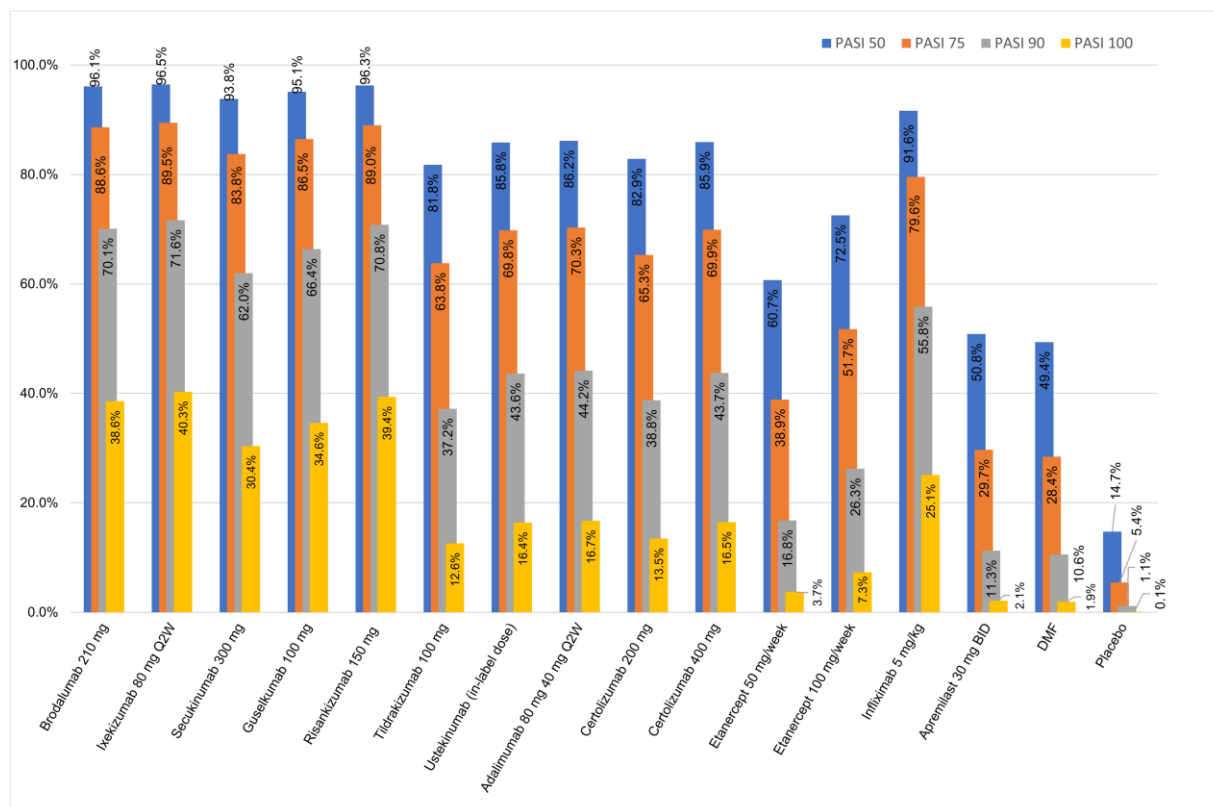
W badaniu UtiIMMa-1 w okresie obserwacji wynoszącym 16 tyg. zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla okresu obserwacji 52 tyg. W badaniu UtiIMMa-2 w obu okresach obserwacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w tym zakresie.

W badaniu UtiIMMa-2 w okresie obserwacji wynoszącym 52 tyg. zaobserwowano statystycznie istotny niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

4.1.6. Informacje na podstawie innych źródeł

4.1.6.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Sawyer 2019 (metaanaliza sieciowa)



Rysunek 4. Odpowiedź PASI na leczenie do końca fazy indukcji (wg Sawyer 2019)

Według metaanalizy sieciowej Sawyer 2019 obejmującej 77 badań RCT (łącznie 34 816 pacjentów), w tym 4 badania dotyczące ryzankizumabu: IMMhance (RIS vs PLC)⁶, IMMvent (RIS vs ADA)⁷, UltiMMa-1 i UltiMMa-2 (RIS vs PLC vs UST)⁸, RIS pod względem odpowiedzi wg skali PASI wykazuje większą skuteczność od SEK, UST, ADA, ETA, INF. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między RIS a IKS.

⁶ W metaanalizie Sawyer 2019 uwzględniono wyniki badania IMMhance przedstawione w publikacjach:

Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of risankizumab, an interleukin-23 inhibitor, in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: 16-week results from the phase III IMMhance trial. *British Journal of Dermatology*. 2017; 177 (5):e248.

Blauvelt A, et al. Risankizumab efficacy/ safety in moderate-to-severe plaque psoriasis: 16-week results from immhance. *Acta Dermato-Venereologica*. 2018; 98 (Supplement 219):30.

⁷ W metaanalizie Sawyer 2019 uwzględniono wstępne wyniki badania IMMvent przedstawione na stronie internetowej podmiotu odpowiedzialnego:

Risankizumab Meets All Primary Endpoints Reporting Positive Results in Fourth Pivotal Phase 3 Psoriasis Study [Internet]. Abbvie; 2017; DECEMBER 4, 2017 [cited 11.04.2018]. Available from: <https://news.abbvie.com/news/press-releases/risankizumab-meets-all-primary-endpoints-reporting-positive-results-in-fourth-pivotal-phase-3-psoriasis-study.htm>

Risankizumab Meets All Co-Primary and Ranked Secondary Endpoints, Achieving Significantly Greater Efficacy Versus Standard Biologic Therapies in Three Pivotal Phase 3 Psoriasis Studies [Internet]. Abbvie; 2017 [cited 11.04.2018]. Available from: <https://news.abbvie.com/news/press-releases/risankizumab-meets-all-co-primary-and-ranked-secondary-endpoints-achieving-significantly-greater-efficacy-versus-standard-biologic-therapies-in-three-pivotal-phase-3-psoriasis-studies.htm>

⁸ W metaanalizie Sawyer 2019 uwzględniono wyniki badań UltiMMa-1 i UltiMMa-2 przedstawione w publikacjach: Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of risankizumab: Results from two double-blind, placebo-and ustekinumab-controlled, phase 3 trials in moderate-to-severe plaque psoriasis. *Acta Dermato-Venereologica*. 2018; 98 (Supplement 219):28–9.

Gordon KB, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltiMMa-1 and UltiMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *The Lancet*. 2018; 392(10148):650–61.

IMMvent (Reich 2019)

Wieloośrodkowe badanie randomizowane fazy III, podwójnie zaślepienie, porównujące ryzankizumab (N=301) z adalimumabem (N=304), hipoteza badawcza: superiority. Badanie składało się z 16 tyg. podwójnie zaślepionej fazy A, po której pacjenci z pośrednią odpowiedzią na ADA, byli ponownie randomizowani w celu kontynuacji ADA lub zmiany leczenia na RIS (faza B trwająca od 16. do 44. tygodnia). Pierwszorzędownymi punktami końcowymi w fazie A były PASI 90 i sPGA=0/1 w 16. tygodniu obserwacji, w fazie B – PASI 90 w 44. tyg.

Pacjenci otrzymywali RIS s.c. w dawce 150 mg w 0. i 4. tyg. (faza A badania), a następnie w 16., 28. 40. tyg. (faza B) w przypadku pacjentów pozostających na RIS; ADA sc. w dawce 80 mg w tyg. 0, a następnie 40 mg co drugi tydzień w tyg. 1-15 (faza A), i co drugi tydzień od tyg. 17 do 41. (faza B). Pacjenci, którzy zmienili leczenie ADA na RIS (faza B) otrzymywali RIS w tygodniu 16, 20, i 32.

W 16. tyg. obserwacji odpowiedź na leczenie PASI 90 została osiągnięta u 72% pacjentów przyjmujących RIS i u 47% pacjentów przyjmujących ADA ($p<0,0001$), sPGA=0/1 u 84% pacjentów RIS i 60% pacjentów ADA ($p<0,0001$).

Zdarzenia niepożądane ogółem w fazie A odnotowano u 56% pacjentów RIS i 57% pacjentów ADA, w fazie B: u 75% pacjentów, którzy przeszli na leczenie RIS oraz u 66% pacjentów kontynuujących ADA.

4.1.6.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Skyrizi

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych, które wystąpiły u 13% pacjentów. Zdarzenia niepożądane zgłaszane często: zakażenia grzybicze skóry, bóle głowy, świąd, uczucie zmęczenia, odczyny w miejscu wstrzyknięcia.

FDA, URPL

Na stronach FDA, URPL, EMA nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa.

WHO UMC

Tabela 20. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie WHO UMC u chorych leczonych produktem leczniczym Skyrizi

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1 (w tym: otyłość)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 (w tym rak podstawnomórkowy)
Zaburzenia serca	1 (w tym: kołatanie serca)
Zaburzenia żołądka i jelit	2 (w tym: tkliwość brzucha (1), biegunka (1), wrzód dwunastnicy (1), hematochezja (1), przepuklina pachwinowa (1))
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 (w tym: stenozą)
Badania diagnostyczne	1 (w tym: spadek hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby czerwonych krwinek)

4.2. Komentarz Agencji

Analiza wnioskodawcy opiera się głównie o wyniki badań RCT UltIMMa-1 i UltIMMa-2 porównujących ryzankizumab z ustekinumabem. Badania te wykazały wyższość ryzankizumabu zarówno w zakresie odpowiedzi na leczenie jak i poprawy jakości życia. Ponadto w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej porównującej ryzankizumab z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu łuszczycy. Należy jednak zauważyć, że metaanalizy te dostępne są tylko w postaci plakatów konferencyjnych (i abstraktów konferencyjnych), co znacznie zmniejsza ich wiarygodność. Zatem wnioski płynące z metaanalizy sieciowej

należy traktować z dużą ostrożnością. Należy przy tym

zwrócić uwagę, że wnioski te sformułowane zostały przez autorów analizy wnioskodawcy w oparciu o wykres przedstawiony na plakacie konferencyjnym, natomiast nie pojawiają się w samym tekście plakatu konferencyjnego, czy też w treści opublikowanego abstraktu konferencyjnego, odnalezionego przez analityków Agencji. Konkluzją autorów metaanalizy [REDACTED]

Według drugiej przedstawionej przez wnioskodawcę metaanalizy sieciowej – [REDACTED]

Również odnaleziona przez analityków metaanaliza sieciowa Sawyer 2019 wskazuje na wyższość RIS nad ADA, ETA, INF, UST, SEK i porównywalną skuteczność RIS i IKS, podobnie metaanaliza wykonanej na potrzeby kanadyjskiego procesu refundacji (CADTH 2019 – patrz rozdz. 9 niniejszej AWA). Należy przy tym zwrócić uwagę, że porównania przeprowadzone w metaanalizach w większości dotyczą krótkiego okresu obserwacji, 10-16 tygodniowego w zależności od leku. Jedynie w metaanalizie [REDACTED] przedstawiono także wyniki dla dłuższego okresu obserwacji, wynoszącego [REDACTED].

Niepewność związana z dowodzeniem wyższej skuteczności ryzankizumabu względem innych leków biologicznych w oparciu o wyniki porównania pośredniego została podniesiona m.in. w rekomendacji refundacyjnej CADTH 2019. Ze względu na niedawną rejestrację ryzankizumab pojawia się w nielicznych wytycznych klinicznych i refundacyjnych, ale w tych w których jest wymieniany, zalecany jest na równi z pozostałymi lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu łuszczycy.

Wymienione wyżej metaanalizy nie pozwalają na wysnucie wniosków odnośnie bezpieczeństwa ryzankizumabu względem pozostałych leków biologicznych. W metaanalizie [REDACTED]

[REDACTED], nie odniesiono się do częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych. W pozostałych metaanalizach bezpieczeństwo terapii nie było przedmiotem oceny.

Wg wyników badań RCT porównujących RIS vs UST profil bezpieczeństwa RIS wydaje się być akceptowalny. Wyniki badania UltIMMa-1 sugerują, że u pacjentów przyjmujących RIS w porównaniu do pacjentów przyjmujących UST w okresie obserwacji wynoszącym 16 tyg. ciężkie zdarzeń niepożądane ogółem występują rzadziej, ale wyniki badania UltIMMa-2 i metaanalizy tych badań przeprowadzonej przez wnioskodawcę, nie potwierdzają tych różnic. W badaniu UltIMMa-1 różnica w odsetku ciężkich zdarzeń niepożądane ogółem nie utrzymuje się także dla dłuższego, 52-tygodniowego okresu obserwacji. Zdarzenie niepożądane ogółem w okresie obserwacji 16 tyg. wystąpiły u około połowy pacjentów niezależnie od przyjmowanego leczenia. Dla 52 tyg. okresu obserwacji w badaniu UltIMMa-1 w dalszym ciągu nie obserwowano różnic między grupami - odsetek ten wzrósł do ponad 60% w obu grupach, natomiast w badaniu UltIMMa-2 zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść RIS (56% vs 75%).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było *określenie opłacalności stosowania w Polsce ryzankizumabu (Skyrizi) w leczeniu chorych na ciężką postać łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego B.47 Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L.40.0).*

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA), analiza efektywności kosztów (CEA)

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z terapią ustekinumabem (UST), stosowaną w ramach programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L.40.0)”.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ + pacjent).

Horyzont czasowy

5-letni.

Dyskontowanie

W analizie przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

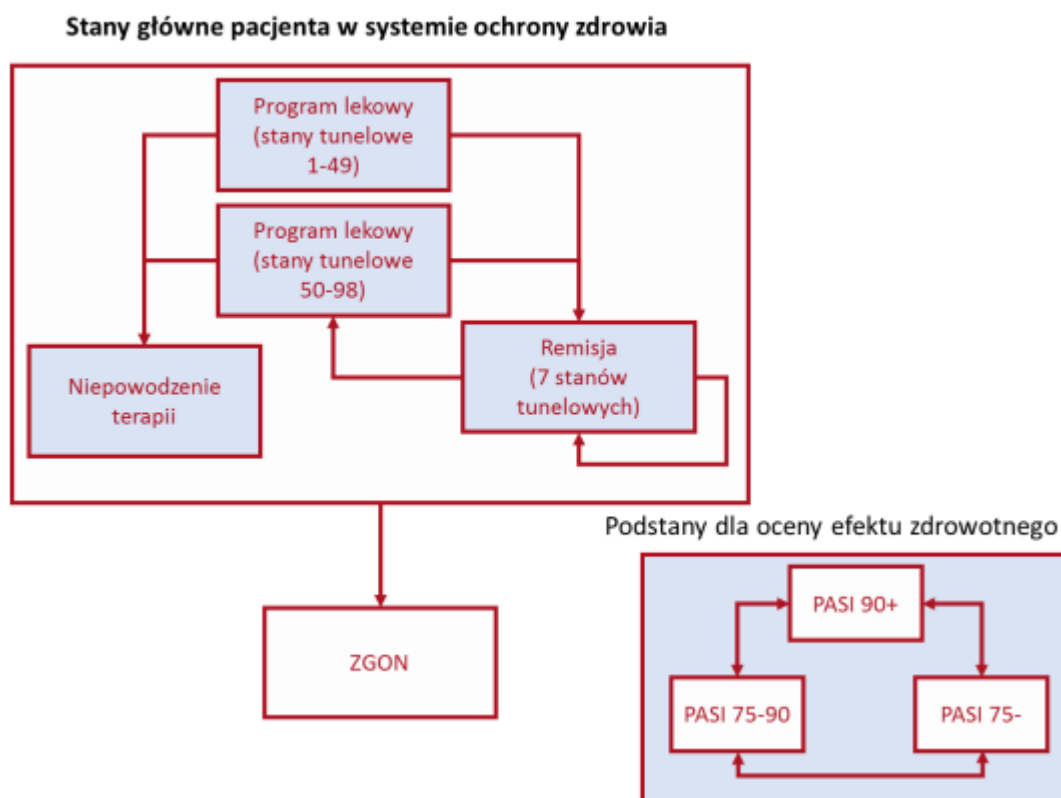
W analizie wykorzystano model Markova opracowany *de novo* w programie MS Excel. W modelu wyodrębnione zostały 4 główne stany:

- „Program lekowy”, podzielony dodatkowo na 98 stanów tunelowych (w tym: „pierwsza kwalifikacja” dla stanów tunelowych 1-49 i „powtórne leczenie” dla stanów tunelowych 50-98)
- „Remisja”, podzielony dodatkowo na 7 stanów tunelowych
- „Niepowodzenie terapii”
- „Zgon”

Stany tunelowe, to stany w których pacjent przebywa maksymalnie 1 cykl, tzn. opuszcza je w następnym cyklu bezpośrednio po wejściu do stanu. Wykorzystano je w celu odwzorowania zdarzeń zachodzących w określonych momentach w czasie, takich jak okresowa ocena odpowiedzi na leczenie i osiągnięcie maksymalnego czasu leczenia, oraz do zmiany ryzyka nawrotu choroby w czasie.

Dodatkowo, w ramach stanów „Program lekowy”, „Remisja” i „Niepowodzenie terapii”, wyodrębnione zostały 3 podstany, opisujące stan zdrowia pacjenta – PASI 90+, PASI 75-90 i PASI 75-, dzięki czemu możliwe było modelowanie odpowiedzi chorych na zastosowane leczenie, w oparciu o którą podejmowana jest decyzja o kontynuacji bądź zaprzestaniu leczenia (szczegóły: AE wnioskodawcy s.20-23). Struktura modelu została przedstawiona na poniższym rysunku.

Rysunek 6. Struktura modelu ekonomicznego



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Podstawowym źródłem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa były randomizowane badania UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (publikacja *Gordon 2018*). Wyniki badań wskazują, że w populacji wnioskowanej, tj. populacji pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej zastosowanie ryzankizumabu w miejsce ustekinumabu prowadzi do istotnie statystycznie częstszego uzyskania odpowiedzi PASI 100, PASI 90 i PASI 75 (szczegółowe wyniki: AKL wnioskodawcy s. 50-54).

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały następujące kategorie kosztów (AE wnioskodawcy rozdz. 8, s. 47-54):

- koszty nabycia substancji czynnych,
- koszty przepisania i podania leków,
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia wspomagającego (BSC).

Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 22. Koszty preparatu Skyrizi (ryzankizumab)

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO
Skyrizi 2x75 mg (roztw. do wstrz. w amp.-strz.)					
Skyrizi 2x75 mg (roztw. do wstrz. w amp.-strz.)					

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności

Tabela 23. Pozostałe koszty uwzględnione w modelu wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria kosztów	Substancja czynna		Źródło		
	RIS	UST			
1 mg substancji czynnej		206,11	RIS: wniosek o objęcie refundacją UST: Komun kat DGL NFZ (styczeń-marzec 2019)		
Przepisanie i wydanie leków	108,16 ^a		Zarządzenie Prezesa NFZ nr 30/2019/DGL		
Diagnostyka, monitorowanie i ocena skuteczności leczenia	29,95 ^b	32,45 ^b	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 30/2019/DGL		
Leczenia zdarzeń niepożądanych	do 16 tyg.	4 106,00 ^c	Badania UltIMMA-1 i UltIMMa-2 Zarządzenie Prezesa NFZ nr 77/2019/DGL		
	od 16 do 52 tyg.	4 119,40 ^c			
BSC	Leki	Niepowodzenie leczenia	Fonia 2010 Komun katy DGL NFZ		
		Remisja		49,83 ^b	
	Fototerapia	Niepowodzenie leczenia		Fonia 2010 Gordon 1999 Zarządzenie Prezesa NFZ nr 88/2019/DSOZ	
		Remisja			1,52 ^b
	Monitorowanie	Niepowodzenie leczenia			Vollenbroek 2018 Zarządzenie Prezesa NFZ nr 88/2019/DSOZ
		Remisja			
		110,23 ^b			
		15,74 ^b			
		17,94 ^b			
		17,94 ^b			

RIS – ryzankizumab, UST – ustekinumab, BSC – najlepsza terapia podtrzymująca (ang. best supportive care)

^a koszt raz na 3 miesiące

^b koszt na cykl; oszacowany jako średnia kosztów leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych (zapalenie zatok, zapalenie płuc, posocznica, półpasiec, nerwoból wywołany półpaścem, zapalenie szpiku, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie uchyłka jelit, ropień odbytu, zapalenie szpiku kostnego, zapalenie żołądka i jelit, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie migdałków) ważona odsetkiem pacjentów, u których zostały odnotowane w badaniach UltIMMA-1 i UltIMMa-2 – szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 7.2 (s. 28-29) i rozdz. 8.2.3 (s. 49-50)

^c koszt leczenia 1 zdarzenia niepożądanego

Użyteczności stanów zdrowia

– szczegóły przedstawia poniższa tabela.

[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej

[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ryzankizumabu w miejsce ustekinumabu jest [REDACTED]. Oszacowany ICUR dla porównania RIS vs UST z perspektywy NFZ [REDACTED]. Wartość ta znajduje się [REDACTED] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki analizy przeprowadzonej w perspektywie wspólnej (NFZ+pacjent) są [REDACTED] – ICUR [REDACTED].

Wnioskodawca przeprowadził dodatkowo analizę efektywności kosztów – ICER [REDACTED].

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy

wysokości progu⁹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto [redacted]

W związku z przedstawieniem wyników badań UltIMMA-1 i UltIMMa-2, w których wykazano wyższość RIS nad UST w zakresie częstszego uzyskania odpowiedzi PASI 100, PASI 90 i PASI 75, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała zarówno analizę jednokierunkową, jak i analizę probabilistyczną.

Analiza jednokierunkowa

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Analiza probabilistyczna

[redacted]

⁹ 139 953 zł

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki modelu sekwencyjnego

[Redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	Komparator w AE jest spójny z komparatorem w APD i AKL wnioskodawcy. W analizie jako komparator przyjęto ustekinumab – lek obecnie refundowany w ramach programu lekowego B47. Analitycy uznają powyższy wybór za zasadny. Jednocześnie w analizie nieuwzględniono wszystkich technologii opcjonalnych refundowanych w ramach przedmiotowego programu B47, tj. adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, ksazomibu oraz sekukinumabu, co w ocenie Agencji stanowi podejście niewystarczające. Szczegóły dotyczące wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.5.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo wykonano analizę efektywności kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto horyzont 5-letni. W opinii analityków Agencji długość horyzontu czasowego analizy jest wystarczająca – w analizach ekonomicznych dla pozostałych leków refundowanych w programie lekowym B.47 horyzont wynosił od 5 lat (dla sekukinumabu) do horyzontu dożywotniego (dla ksekizumabu, infl ksimumabu i ustekinumabu). Biorąc jednak pod uwagę, że łuszczyca jest chorobą przewlekłą Agencja zwróciła się do wnioskodawcy o uzupełnienie analizy wrażliwości o dodatkowy scenariusz, testujący dożywni horyzont czasowy. W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca testował w analizie wrażliwości horyzont czasowy wynoszący [redacted], który ma odpowiadać horyzontowi dożywni. Należy przy tym zauważyć, że we wspomnianych powyżej analizach ekonomicznych, w których wykorzystano horyzont dożywni, był on dłuższy niż [redacted]. Jednak ze względu na [redacted] oraz uzasadnienie wnioskodawcy (AE wnioskodawcy s. 89), 5 lat modelowania przyjęte przez wnioskodawcę można uznać za wystarczające.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono dane niepubl kowane uzyskane od wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości () oraz analizę probabilistyczną. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywną budowę modelu, uwzględniającą kolejne linie leczenia biologicznego (tzw. model „sekwencyjny”).

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

1. W modelu przyjęto uproszczony model terapeutyczny, w którym chorzy mają w każdym ramieniu dostępny tylko jeden lek biologiczny. Nie uwzględniono możliwości zmiany leku biologicznego na inny, pomimo że Program lekowy dopuszcza zmianę leku na inny (...) zgodnie z Programem lekowym każda zmiana terapii wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej natomiast w protokołach z posiedzeń zespołu pojawiają się tylko nieliczne wzmianki dotyczące pacjentów zmieniających terapie, co świadczy o tym, że zmiana terapii nie jest częstą praktyką.

W związku z tym, założenie modelu o braku zmiany leczenia biologicznego stanowi stosunkowo dobre przybliżenie rzeczywistości.

Komentarz analityka Agencji:

Należy zwrócić uwagę, że w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy przyjęto, że zmiana leku biologicznego dotyczy ok. [] pacjentów (rozdz. 6.1.2). Jednocześnie w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę opartą na modelu „sekwencyjnym”, który uwzględnia stosowanie kolejnych linii leczenia (szczegóły: rozdz. 5.2.3).

2. Założono, że stwierdzenie nieskuteczności może nastąpić tylko w początkowym okresie podawania leku, w określonym zapisami Programu lekowego tygodniu. Nie jest możliwe wykluczenie pacjenta z powodu nieskuteczności w żadnym innym tygodniu terapii. (...) efekty zdrowotne modelowano za pomocą jednorodnego łańcucha Markowa. Oznacza to, że prawdopodobieństwo przejścia do stanu PASI 75- i braku odpowiedzi jest stałe w każdym cyklu. Innymi słowy, gdyby oceny skuteczności odbywałyby się częściej w modelu za każdym razem z leczenia wypadałby pewien, stały odsetek pacjentów. To stałoby w sprzeczności z wnioskami postawionymi na podstawie analizy protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, z których wynika, że wykluczenie pacjentów z Programu lekowego zdarza się rzadko. (...) Założenie o braku kolejnych ocen skuteczności sprawia, że modelowanie bardziej odpowiada praktyce klinicznej.

Dodatkowe ograniczenia:

W analizie nie uwzględniono wszystkich technologii opcjonalnych refundowanych w ramach przedmiotowego programu B.47, tj. adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, iksazomibu oraz sekukinumabu, co w ocenie analityków Agencji stanowi podejście niewystarczające.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

1. Założono, że prawdopodobieństwo nawrotu w ramieniu UST i RIS będą jednakowe, ze względu na brak danych dla RIS. Wszystkie badania do oceny jakości życia przeprowadzono w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, natomiast w niniejszym problemie decyzyjnym rozpatrywana jest wyłącznie postać ciężka. Należy wziąć pod uwagę, że wzrost użyteczności związany z procentową poprawą PASI jest prawdopodobnie wyższy w grupie chorych z ciężką postacią łuszczycy niż z umiarkowaną postacią łuszczycy, co oznacza, że inkrementalny efekt zdrowotny w analizie może być zaniżony.
2. Długość trwania remisji w modelu może być niższa niż długość trwania przerwy w leczeniu w praktyce klinicznej (omówiono to szczegółowo w rozdziale 13.3).
3. Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, wzrost) dla chorych na podstawie badania Gordon 2018 związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

Komentarz analityka Agencji

W publikacji Gordon 2018, odsetek pacjentów o masie ciała przekraczającej 100 kg wynosił 28%. Należy przy tym zwrócić uwagę, że podobnie jak w AWB (rozdz. 6.3.2), odsetek ten ma

Zależność ta wynika ze sposobu dawkowania komparatora – zgodnie z zapisami programu lekowego B.47 u pacjentów ważących więcej niż 100 kg należy zastosować dawkę wynoszącą 90 mg, tj. dwukrotnie większą niż u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 100 kg. Zgodnie z publikacją Owczarczyk-Saczonek 2017 częstość występowania otyłości u pacjentów z łuszczycą może wynosić od 15,8% do 20,7%. Przyjęcie tych odsetków w modelu wnioskodawcy powoduje (131 569 zł/QALY) (108 485 zł/QALY) i nie przekracza progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca w analizie wskazuje, iż w celu zapewnienia jej wiarygodności przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości kluczowych parametrów modelu. Zweryfikowano również, czy odsetki pacjentów przebywających w poszczególnych stanach w każdym z cykli modelu sumują się do 1 (szczegóły: AE wnioskodawcy s. 84-86).

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania RIS we wnioskowanym wskazaniu. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych analiz spełniających kryteria włączenia do analizy. W związku z tym wnioskodawca przeprowadził porównanie Analiz Weryfikacyjnych Agencji dla pozostałych leków stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej, opublikowanych w BIP Agencji. Pod względem metodyki i modelowania porównano AWA Taltz 2017, AWA Cosentyx 2016, AWA Stelara 2015 i AWA Remsima 2015 (szczegóły: AE wnioskodawcy s. 86-91). Wnioskodawca wskazuje, iż *na podstawie powyższego porównania stwierdzono, że niniejszy model charakteryzuje się podobną strukturą i założeniami do innych modeli ocenianych przez AOTMiT. W każdym modelu uwzględniono stany odpowiadające za: leczenie lekami biologicznymi, remisję i brak leczenia. (...) Wspólnym założeniem wszystkich modeli był brak możliwości sekwencyjnego leczenia lekami biologicznymi w analizie podstawowej. (...) Główną różnicą niniejszej analizy w stosunku do porównywanych analiz jest długość horyzontu czasowego. We wszystkich porównywanych analizach wykonano symulację kohorty pacjentów w dożywotnim horyzoncie czasowym(...)* Zdaniem autorów niniejszej analizy *podejście takie jest oczywiście dopuszczalne, ale nie stanowi o konieczności przyjęcia dożywotniego horyzontu czasowego. Fakt, że analizowany problem zdrowotny dotyczy choroby przewlekłej, nie oznacza automatycznie, że efekty zdrowotne i koszty różniące będą ujawniać się w każdym momencie życia pacjenta po zastosowaniu terapii, bowiem efekty leczenia biologicznego ustępują po zaprzestaniu przyjmowania leków.*

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu wnioskodawcy polegała na sprawdzeniu, czy przygotowany model odzwierciedla dane z badania klinicznego, po uprzednim wprowadzeniu warunków leczenia z tego badania. Na podstawie danych z SMPT otrzymanych od wnioskodawcy zweryfikowano również, czy model odzwierciedla poziom zużycia UST w ramach programu lekowego B.47, a także proporcje pacjentów stosujących leki i przebywających w remisji. Otrzymane wyniki porównano z danymi refundacyjnymi z komunikatów DGL NFZ (szczegóły: AE wnioskodawcy s. 91-97).

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

W piśmie z dn. 26.08.2019 znak OT.4331.40.2019.AKP.4, Agencja zwróciła się do wnioskodawcy o uzupełnienie analiz o porównanie z pozostałymi lekami dostępnymi w ramach programu lekowego B.47, tj. adalimumabem, etanerceptem, iksekizumabem, infliksimabem i sekukinumabem. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że w *analizie klinicznej oraz ekonomicznej zgodnie z art. 4 ust 3 pkt 1 Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań przedstawiono porównanie z co najmniej jedną technologią opcjonalną, tj. ustekinumabem, które zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa pozwala na wnioskowanie w zakresie opłacalności wnioskowanej technologii medycznej*. Mimo powyższej argumentacji oraz biorąc pod uwagę, że wszystkie leki refundowane obecnie w PL leczenia łuszczycy plackowatej stanowią technologie alternatywne dla ocenianej, analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu zestawienia kosztów wszystkich substancji czynnych dostępnych w programie lekowym B.47, w kontekście wyników metaanalizy sieciowej (AKL wnioskodawcy: rozdz. 3.13) przedstawionych na wykresach poniżej. W Tabeli 27 zestawiono koszty ponoszone przez płatnika publicznego do czasu przeprowadzenia oceny skuteczności leczenia oraz do końca maksymalnego okresu stosowania poszczególnych substancji czynnych (pogrubiona czcionka), zgodnie z zapisami programu lekowego B.47, dotyczącymi ich dawkowania oraz maksymalnego czasu ich stosowania i momentu przeprowadzenia oceny skuteczności. W obliczeniach wykorzystano koszt 1 mg poszczególnych substancji czynnych z modelu wnioskodawcy, gdzie ww. koszt wyznaczono w oparciu o komunikat DGL NFZ (za okres styczeń-marzec 2019) i obwieszczenie MZ (weryfikacja modelu wnioskodawcy nie wykazała błędów w obliczeniach). Oszacowano także koszty 96-tygodniowej terapii dla każdej substancji czynnej, w związku z ocenianymi przez Agencję w ostatnim czasie proponowanymi zmianami zapisów programu lekowego B.47 (Raport OT.4320.10.2019), zgodnie z którymi ujednoczeniu miałyby ulec maksymalny czas stosowania każdej z dostępnych substancji czynnych – proponowane zmiany zostały pozytywnie zaopiniowane przez Radę Przejrzystości (Opinia Rady Przejrzystości Nr 212/2019).

Warto dodatkowo zwrócić uwagę, że wybrany przez wnioskodawcę do porównania w analizie ekonomicznej komparator jest najdroższym z leków refundowanych aktualnie we wnioskowanym PL.

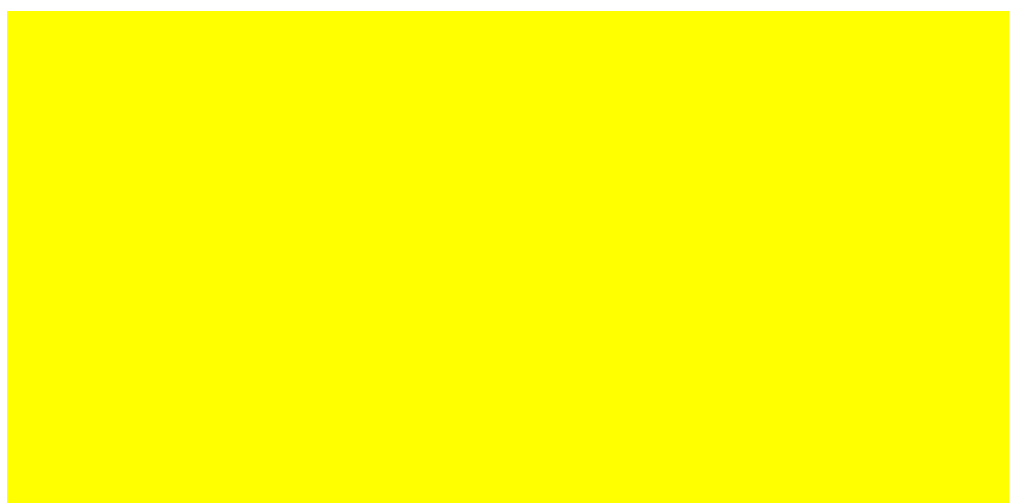


Tabela 27. Zestawienie kosztów substancji czynnych stosowanych w programie lekowym B.47, przypadających na jednego pacjenta [w zł]

Dawkowanie		Substancja czynna								
		ADA	ETA		INF	UST		SEK	IKS	RIS
		80 mg w tyg. 0., po tyg. 40 mg co 2 tyg.	25 mg 2x w tyg. lub 50 mg 1x w tyg.	W uzasadnionych przyp.: 50 mg 2x w tyg. przez 12 tyg., a nast. w przyp. pozytywnej odp. 25 mg 2x w tyg. lub 50 mg 1x w tyg.	5 mg/kg m.c. ^b w tyg. 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni.	45 mg w tyg. 0, nast. 45 mg po 4 tyg., a potem 45 mg co 12 tyg.	U pacjentów z mc. >100 kg 90 mg, nast. 90 mg po 4 tyg., a potem co 12 tyg.		300 mg w tyg. 0., 1., 2., 3. i 4, a nast. comiesięczne dawki podtrzymujące.	160 mg w tyg. 0., nast. 80 mg w tyg. 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a nast. 80 mg 1x na 4 tygodnie.
Ocena skuteczności leczenia ^a	12	-	4 459,00	8 918,00	-	-	-	-	-	-
	14	-	-	-	14 289,75	-	-	-	-	-
	16	4 396,00	-	-	-	-	-	9 888,00	22 492,80	
Maksymalny czas leczenia	24	-	8 575,00	13 034,00	-	-	-	-	-	-
	28	7 033,60 ^a	-	-	-	37 099,80 ^a	74 199,60	13 596,00 ^a	-	-
	48	11 429,60	-	-	-	46 374,75	92 749,50	-	-	-
	96	21 980,00	33 271,00	37 730,00	71 448,75	83 474,55	166 949,10	34 608,00	72 476,80	
Koszt 1 mg ^c [zł]										

ADA – adalimumab, ETA – etanercept, INF – infliksymab, UST – ustekinumab, SEK – sekukinumab, IKS – iksekizumab, RIS – ryzankizumab

^a w przypadku ustekinumabu ocena skuteczności leczenia odbywa się po 28 tygodniach; w przypadku adalimumabu i sekukinumabu ocena skuteczności leczenia dokonywana jest dwa razy: pierwszy raz po 16 tygodniach, drugi raz po 28 tygodniach

^b w oszacowaniach przyjęto masę ciała na podstawie AWA Remsima 2015 (nr AOTMiT-OT-4351-4/2015) równą 87 kg

^c koszt 1 mg przyjęto na podstawie modelu wnioskodawcy

^d koszt z RSS

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując terapię ryzankizumabem z terapią ustekinumabem przy wykorzystaniu CUA. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Skyrizi w miejsce komparatora jest z perspektywy płatnika publicznego [redacted] i nie przekracza wartości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (obecnie 139 953 zł); [redacted]. Wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta) są niemal identyczne względem wyników analizy podstawowej. Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że oceniana interwencja jest opłacalna po uwzględnieniu RSS, co potwierdzają także wyniki analizy probabilistycznej wnioskodawcy, zgodnie z którymi [redacted].

Analizę przeprowadzono za pomocą przygotowanego *de novo* modelu Markowa, który jest zbliżony strukturą do modeli stosowanych w trakcie oceny pozostałych leków stosowanych w programie lekowym B.47. Model nie uwzględnia możliwości stosowania kolejnych linii leczenia biologicznego, jednak w celu zweryfikowania ich ewentualnego wpływu na wartość ICUR, w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował tzw. model „sekwencyjny” przewidujący ich stosowanie w przypadku niepowodzenia terapii RIS lub UST. Wyniki otrzymane przez wnioskodawcę różnią się od wyników analizy podstawowej [redacted].

W analizie wrażliwości przetestowano łącznie [redacted].

Największy wpływ na wyniki analizy, podobnie jak w AWB (rozdz. 6.3.2), ma [redacted].

W analizie nie uwzględniono wszystkich technologii opcjonalnych refundowanych w ramach przedmiotowego programu lekowego B.47, tj. adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, iksazomibu oraz sekukinumabu, co w ocenie Agencji stanowi podejście niewystarczające. Warto dodatkowo zwrócić uwagę, że wybrany przez wnioskodawcę do porównania w analizie ekonomicznej komparator jest najdroższym z leków refundowanych aktualnie we wnioskowanym PL.

W związku z tym analitycy Agencji zdecydowali o przedstawieniu zestawienia kosztów wszystkich substancji czynnych dostępnych w programie lekowym B.47, ponoszonych przez płatnika publicznego do czasu przeprowadzenia oceny skuteczności leczenia oraz do końca maksymalnego okresu stosowania poszczególnych substancji czynnych. Oszacowano także koszty 96-tygodniowej terapii dla każdej substancji czynnej, w związku z ocenianymi przez Agencję w ostatnim czasie proponowanymi zmianami zapisów programu lekowego B.47 (Raport OT.4320.10.2019), zgodnie z którymi ujednoczeniu miałyby ulec maksymalny czas stosowania każdej z dostępnych substancji czynnych – proponowane zmiany zostały pozytywnie zaopiniowane przez Radę Przejrzystości (Opinia Rady Przejrzystości Nr 212/2019). Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji koszt 96-tygodniowego leczenia wynosi od 21 980 zł dla ADA do 166 949 zł dla UST (stosowanego u pacjentów o masie ciała > 100 kg). [redacted].

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Skyrizi (ryzankizumab, RIS) w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Populację docelową stanowią chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim, kwalifikujący się do leczenia ogólnego

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Skyrizi ze środków publicznych wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Skyrizi we wnioskowanym wskazaniu, w ramach programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” w odrębnej grupie limitowej.

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził analizę wartości skrajnych, w ramach której testowano zmienność parametrów takich jak liczebność populacji, przeciętny wiek chorego, masę ciała czy też medianę czasu do nawrotu choroby.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Założono, że populacja w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, będzie obejmowała chorych z łuszczycą plackowatą rozpoczynających leczenie, a także tych kontynuujących leczenie w programie lekowym, którzy zmieniają lek w trakcie terapii. Oszacowania liczebności populacji oparto na danych [redacted]. Uwzględniono liczbę nowych terapii oraz liczbę zmian terapii wśród pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, dla których ekstrapolowano wyniki na kolejne lata. Dla liczby nowych terapii wykorzystano średnią arytmetyczną, gdyż dostępne dane wskazują na wahania w obrębie tej wartości (cykle wzrostów i spadków), natomiast dla liczby zmian terapii dobrano trend liniowy, gdyż zaobserwowano tendencję wzrostową. Oszacowane wartości zostały zsumowane, dzięki czemu otrzymano liczebność populacji docelowej w 2-letnim horyzoncie czasowym, natomiast populacja pacjentów zmieniająca poszczególne terapie stanowiła [redacted]

Koszty

W AWB uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- Koszty leków;
- Koszty przepisania i podania leków;
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- Koszty leczenia wspomagającego;
- Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Model AWB jest sprzężony z modelem analizy ekonomicznej. Sposób oszacowania i źródła przyjętych kosztów opisano w rozdziale 5.1.2.

Dodatkowo uwzględnione zostały koszty całkowite (koszt podania, koszt zdarzeń niepożądanych, koszt monitorowania) pozostałych komparatorów: infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu, sekukinumabu oraz iksekizumabu. Szczegółowe zestawienie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Koszty komparatorów uwzględnione w AWB wnioskodawcy

Substancja	Średni koszt za 1 mg substancji [zł]	Dawkowanie (na podst. zapisów PL)	Ilość cykli (tyg.)	Koszt całkowity w przeliczeniu na cykl (przedział kosztów od min. do maks.) [zł]	Źródło
Sekukinumab	4,12	300 mg podskórną w tyg. 0., 1., 2., 3. i 4, a następnie comiesięczne dawki podtrzymujące	94	1328,95 – 4132,97	Komunikat DGL (styczeń-marzec 2019 r.)
Iksekizumab	31,24	160 mg podskórną w tyg. 0, następnie 80 mg podawane w tyg. 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca 80 mg podawana raz na 4 tyg.	46	1328,95 – 9157,19	
Infliksymab	6,57	5 mg/kg m.c. w infuzji dożylną w tyg. 0,2,6, a następnie co 8 tyg.	94	1328,95 – 7580,39	Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do czerwca 2019 r.
Adalimumab	10,99	80 mg podskórną, a następnie po 1. tyg. od dawki początkowej stosuje się dawkę 40 mg podskórną co 2. tydz.	46	1770,85 – 2979,33	
Etanercept	6,86	25 mg 2x razy w tyg. podskórną lub 50 mg 1x w tyg. W uzasadnionych przypadkach można stosować dawkę 50 mg 2x w tyg. przez okres do 12 tyg., a następnie w przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie kontynuować podawanie dawki 25 mg 2x w tyg. lub 50 mg 1x w tyg.	22	2049,43 – 2379,09	

Udziały w rynku

W celu określenia udziałów w rynku zastosowano model regresji wielomianowej logit (ang. *multinomial logit*).

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [tys. zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Koszty sumaryczne	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■■■■	■■■■	■■	■■■■
Koszty pozostałe	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Koszty sumaryczne	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■■■■	■■■■	■■	■■■■
Koszty pozostałe	■■	■■■■	■■	■■■■
Koszty sumaryczne	■■	■■■■	■■	■■■■

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wskazał, że 2-letni horyzont czasowy jest zgodny z Wytycznymi AOTMiT.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?/TAK	Założenia dotyczące komparatorów są zgodne z analizą kliniczną, natomiast nie są zgodne z analizą ekonomiczną, gdyż porównano się w niej jedynie z ustekinumabem, aczkolwiek prawidłowym podejściem jest uwzględnienie wszystkich komparatorów.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 0
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 0
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przedstawiono analizę wrażliwości dla oszacowania populacji docelowej (wariant minimalny i maksymalny), a także przeprowadzono analizę wartości skrajnych.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

Wnioskodawca nie przedstawił żadnych ograniczeń analizy wpływu na budżet.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

Dane dotyczące masy ciała pacjentów zaczerpnięto z publikacji Gordon 2018 – główna publikacja włączona do analizy klinicznej opisująca badania UltIMMa-1 oraz UltIMMa-2. Zgodnie z nią 28% pacjentów z łuszczycą plackowatą miało masę ciała przekraczającą 100 kg i taką wartość przyjęto na potrzeby AWB, aczkolwiek wartość ta może się różnić w rzeczywistej praktyce. Według publikacji Owczarczyk-Saczonek 2017 opisującej związek łuszczycy z nadwagą częstość występowania otyłości może wynosić od 15,8% do 20,7%, a więc jest to niższy odsetek niż założył wnioskodawca. Warto zwrócić uwagę na analizę wrażliwości przeprowadzoną przez wnioskodawcę, która wykazała że im niższy odsetek pacjentów z nadwagą (>100 kg) tym bardziej wzrastają wydatki płatnika publicznego i jednocześnie jest to parametr mający największy wpływ na wyniki inkrementalne. Należy jednak wskazać, że wariant zakładający 0% pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg, mimo że ma największy wpływ na wynik, powoduje stosunkowo niewielki wzrost wydatków względem scenariusza podstawowego (rozd. 6.3.2).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany liczebności populacji. W wariantach wskazywanych przez wnioskodawcę jako minimalny i maksymalny, populację szacowano w oparciu o takie same dane wyjściowe, jednak z wykorzystaniem innej metodyki (m.in. dostosowanie trendu przy ekstrapolacji danych na kolejne lata). Ponadto wnioskodawca przeprowadził analizę wartości skrajnych testując takie parametry jak przeciętny wiek pacjentów, odsetek kobiet, masa ciała >100 kg, uwzględnienie śmiertelności, wartość HR, medianę czasu do nawrotu choroby oraz długość stosowania ustekinumabu w programie lekowym.

Szczegółowe wyniki dla alternatywnych wariantów oszacowanych przez wnioskodawcę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Koszty inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego dla alternatywnych wariantów AWB w porównaniu z wariantem podstawowym (z uwzględnieniem RSS)

Wariant analizy	Wartość parametru z analizy podstawowej	Testowana wartość parametru	Koszty inkrementalne [tys. zł]		Procentowa zmiana względem scenariusza podstawowego	
			I rok	II rok	I rok	II rok
Podstawowy						
Minimalny						
Maksymalny						
Przeciętny wiek						
Odsetek kobiet						
Masa ciała >100kg						
Uwzględnienie śmiertelności						
Publikacja do oceny HR						
Mediana czasu do nawrotu choroby (tyg.)						
Długość stosowania ustekinumabu w programie lekowym (tyg.)						

Największy wpływ na wyniki ma przyjęcie wariantu, w którym wszyscy pacjenci mają masę ciała powyżej 100 kg

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują

Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki ma przyjęcie wariantu, w którym wszyscy pacjenci mają masę ciała powyżej 100 kg –

W AWB wnioskodawcy nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń, co wynika przede wszystkim z faktu, że większość niepewnych parametrów mogących wpłynąć na wyniki końcowe zostało przetestowanych w ramach analizy wrażliwości, natomiast liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie , co stanowi wiarygodne źródło.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie zakładające, że

Jak wskazano w piśmie w sprawie niespełniania wymagań minimalnych, wnioskodawca nie przedstawił wystarczającego uzasadnienia możliwości wprowadzenia w praktyce zaproponowanego rozwiązania, a także nie odniósł się do tej kwestii w przekazanych do Agencji uzupełnieniach analiz. W związku z powyższym można stwierdzić, że rozwiązanie przedstawione w AR częściowo spełnia wymogi formalne, aczkolwiek najprawdopodobniej nie będzie mieć zastosowania w praktyce.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym, ryzankizumab po objęciu refundacją miałby być włączony do istniejącego programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Przedstawiony przez wnioskodawcę projekt programu lekowego jest zgodny z aktualnie obowiązującym programem, a także jest spójny z ChPL Skyrizi. Jediną różnicą jest zawężenie populacji w kryteriach kwalifikacji do programu, na co zwrócono uwagę w rozdz. 3.1.2.3. Prof. dr hab. Joanna Narbutt w stanowisku przekazanym Agencji nie zgłosiła uwag do PL. W związku z powyższym można uznać, że zapisy proponowanego programu lekowego są prawidłowe.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania ryzankizumabu we wskazaniu: leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 25.09.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *Skyrizi* oraz *risankizumab*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne i 1 rekomendację negatywną – wszystkie z 2019 roku. W rekomendacjach NICE (Wlk. Brytania) i CADTH (Kanada) odniesiono się pozytywnie do finansowania ryzankizumabu, jednak po spełnieniu szczegółowo określonych warunków. W rekomendacji negatywnej NCPE (Irlandia) odniesiono się do zaproponowanej ceny ryzankizumabu, przy której refundacja leku nie jest uzasadniona. Dodatkowo odnaleziono raport IQWiG, w którym ogólny wniosek dotyczący skuteczności wnioskowanej technologii medycznej był pozytywny – zastosowanie leku może wnieść dodatkową korzyść w analizowanej populacji, aczkolwiek proces wydawania rekomendacji przez G-BA jest w toku.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla Skyrizi (ryzankizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2019	Leczenie łuszczycy plackowatej u dorosłych	<p>Stanowisko: pozytywne warunkowe Uzasadnienie: Finansowanie ryzankizumabu ze środków publicznych jest rekomendowane w leczeniu łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów po spełnieniu następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choroba ma postać ciężką definiowaną jako wskaźnik PASI ≥ 10 oraz DLQI > 10 • Brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat i fototerapię, lub obecność przeciwwskazań lub nietolerancji na leczenie • Podmiot odpowiedzialny dostarczy lek zgodnie z umową handlową (wynegocjowaną ceną leku). <p>Wyniki pochodzące z badań klinicznych wskazują, iż ryzankizumab wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z ustekinumabem i adalimumabem. Wyniki porównań pośrednich sugerują, że podczas terapii ryzankizumabem obserwuje się lepszą odpowiedź PASI w porównaniu z wieloma innymi lekami biologicznymi.</p> <p>W rekomendacji zalecono także, aby przerwać terapię ryzankizumabem, jeżeli po 16 tygodniach leczenia nie zaobserwowano odpowiedniej odpowiedzi na leczenie (prawidłowa odpowiedź na leczenie została zdefiniowana jako uzyskanie 75% redukcji wyniku PASI 75 względem wartości początkowej lub 50% redukcja wyniku PASI 50 i 5-punktowa redukcja wyniku DLQI względem wartości początkowym).</p> <p>Jeśli chorzy i ich lekarze prowadzący rozważają terapię ryzankizumabem za najbardziej odpowiednią spośród dostępnych opcji terapeutycznych, do których można zaliczyć guselkumab, sekukinumab i iksekizumab, powinni wybrać najtańszą terapię (biorąc pod uwagę koszty podawania, dawkowanie, cenę za dawkę i ustalenia handlowe).</p>
NCPE 2019	Leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego	<p>Stanowisko: negatywne Uzasadnienie: NCPE rekomenduje nier refundowanie ryzankizumabu przy zaproponowanej cenie. Jednocześnie zaznaczono, że pełen raport HTA nie jest wymagany.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2019	Leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów	<p>Stanowisko: pozytywne warunkowe</p> <p>Uzasadnienie: Finansowanie ryzankizumabu ze środków publicznych jest rekomendowane w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów po spełnieniu następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • finansowanie ryzankizumabu odbędzie się na podobnych zasadach jak innych refundowanych leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; • leczenie należy przerwać, jeśli odpowiedź na ryzankizumab nie została wykazana przez 16 tygodni terapii; • koszt leczenia ryzankizumabem nie powinien przekraczać kosztów zastosowania najtańszej terapii obejmującej leki biologiczne refundowane w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. <p>Wyniki przedstawionych badań wskazują na statystycznie i klinicznie istotną przewagę ryzankizumabu nad placebo, ustekinumabem i adalimumabem w czasie 16 tyg. leczenia względem oceny wyniku PASI 90 oraz jakości życia chorych. Wyniki porównania pośredniego wskazują na porównywalną skuteczność ryzankizumabu i ksekizumabu, brodalumabu, guselkumabu oraz przewagę względem placebo, apremilastu, etanerceptu adalimumabu, ustekinumabu, infliksymabu oraz sekukinumabu w czasie 10-16 tyg. leczenia w odniesieniu do oceny wyniku PASI 75 i PASI 90. Biorąc pod uwagę niepewność dotyczącą skuteczności ryzankizumabu w porównaniu z innymi lekami biologicznymi, które mogą być refundowane w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej oraz ograniczenia modelu analizy kosztów-użyteczności, nie ma wystarczających dowodów uzasadniających ponoszenie wyższych kosztów w stosunku do innych najmniej kosztownych terapii refundowanych w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 31.07.2019, znak PLR.4600.925.2019.11.KZ (data wpływu do AOTMiT 31.07.2019), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Skyrizi (ryzankizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej dla ocenianego leku oraz przedstawił propozycję RSS.

Produkt leczniczy Skyrizi nie był dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT.

Problem zdrowotny

Łuszczyca (ang. *psoriasis*) (ICD-10 L 40.0) jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry (do 2% ogółu populacji w Polsce, Europie i USA) o przewlekłym i nawrotowym przebiegu. Cechuje się zwiększoną proliferacją naskórka, a klinicznie – złuszczać się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia trwałego śladu. Łuszczyca jest chorobą niezakaźną i należy do chorób o wieloczynnikowej etiologii, co oznacza, że za jej ujawnienie się odpowiada współdziałanie wielu genów i czynników środowiskowych. Zgodnie z konsensusem europejskim i wytycznymi PTD za łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub dużym uznaje się wszystkie przypadki choroby, dla których PASI wynosi >10 pkt i/lub BSA $>10\%$ (obiektywne nasilenie choroby). Łuszczyca o ciężkim przebiegu obejmuje także wszystkie przypadki łuszczycy krostkowej uogólnionej oraz łuszczycę erythrodermiczną. Według badania przekrojowego na 210 polskich pacjentach pierwsze objawy łuszczycy występują średnio w wieku 28,5 lat, a chorobę diagnozuje się średnio w 29,5 r.ż. Przebieg łuszczycy zwyczajnej jest przewlekły z epizodami zaostrzeń i stabilności. Na łuszczycę najczęściej chorują osoby rasy białej. W Polsce, jak się szacuje, łuszczyca występuje u około 2% populacji. Łuszczyca może się ujawnić w każdym wieku, występuje z taką samą częstością u obu płci. U ok. 2/3 chorych łuszczyca ma przebieg łagodny, u pozostałych rozwijają się jej cięższe postaci. Częstość występowania umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej wynosi ok. 1-1,5% (wszystkich postaci: 1-3%), natomiast zapadalność wynosi 1000-1500 przypadków rocznie. Obecnie w terapii łuszczycy rekomendowane są zarówno klasyczne leki przeciwłuszczycowe (metotreksat, cyklosporyna, acytretyna), leki biologiczne hamujące TNF- α (adalimumab, etanercept, infliksymab), interleukiny 12 i 23 (ustekinumab), jak i nowe leki – inhibitory interleukiny 17 (sekukinumab, iksekizumab) i nowe inhibitory interleukiny 23 (guselkumab, tildrakizumab). Rekomenduje się także nowe substancje drobnocząsteczkowe: apremilast i ester dimetylowy kwasu fumarowego. W części łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego uzasadnione jest wykorzystanie fototerapii lub fotochemoterapii.

Alternatywne technologie medyczne

Technologie medyczne wybrane przez wnioskodawcę jako komparatory uznano za prawidłowe, gdyż wszystkie stosowane są w ramach istniejącego programu lekowego B.47: infliksimab, adalimumab, etanercept, ustekinumab, sekukinumab oraz iksekizumab. Również ekspert kliniczny, prof. dr hab. Joanna Narbutt wskazała te leki jako aktualnie stosowane terapie. Jednak nie zachowano spójności wyboru komparatorów dla każdej z analiz (w analizie ekonomicznej do porównania wybrano jedynie ustekinumab).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa pierwotne badania z randomizacją UltIMMa-1 oraz UltIMMa-2 (publikacja Gordon 2018), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ryzankizumabu (RIS) względem ustekinumabu (UST). Ponadto przedstawiono wyniki metaanaliz sieciowych [redacted], dostępne w postaci plakatów konferencyjnych.

W badaniach RCT UltIMMa-1 i UltIMMa-2 dla porównania RIS vs UST zaobserwowano statystycznie istotną poprawę jakości życia wg skali DLQI i wg skali PSS. Według metaanalizy badań UltIMMa-1 i UltIMMa-2 wynik 0/1 w skali DLQI w 16-tyg. okresie obserwacji osiągnęło 66% vs 45% pacjentów, OR=2,42 (1,75; 3,36), w 52-tyg. okresie obserwacji 73% vs 46%, OR=3,22 (2,31; 4,49), natomiast wynik 0 w skali PSS w 16-tyg. okresie obserwacji osiągnęło 30% vs 15% pacjentów, OR=2,45 (1,60; 3,74), w 52-tyg. okresie obserwacji 56% vs 30%, OR=2,89 (2,05; 4,07).

Ponadto dla porównania RIS vs UST zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie:

- PASI 100 – dla 16-tyg. okresu obserwacji wynik metaanalizy badań UltIMMa-1 i UltIMMa-2: 75,1% vs 44,7%, OR=3,56 (2,38; 5,32); dla 52-tyg. okresu obserwacji: 57,9% vs 25,6%, OR=4,01 (2,80; 5,74);
- PASI 90 - dla 16-tyg. okresu obserwacji wynik metaanalizy 43,1% vs 18,1%, OR=3,72 (2,66; 5,21); dla 52-tyg. okresu obserwacji: 81,3% vs 47,2%, OR=4,84 (3,42; 6,84);
- PASI 75 - dla 16-tyg. okresu obserwacji wynik metaanalizy 90,1% vs 72,9%, OR=3,39 (2,25; 5,12); dla 52-tyg. okresu obserwacji: 91,8% vs 73,4%, OR=4,07 (2,65; 6,25).

Według metaanalizy sieciowej

Wnioski te należy jednak traktować z dużą ostrożnością biorąc pod uwagę, że metaanaliza jest dostępna jedynie w postaci plakatu konferencyjnego (i abstraktu konferencyjnego). Druga metaanaliza sieciowa przedstawiona przez wnioskodawcę, również dostępna tylko w postaci plakatu konferencyjnego –

Podobne wnioski płyną z odnalezionej przez analityków metaanalizy sieciowa Sawyer 2019 oraz metaanalizy wykonanej na potrzeby kanadyjskiego procesu refundacji (CADTH 2019). Należy przy tym zwrócić uwagę, że porównania przeprowadzone w metaanalizach w większości dotyczą krótkiego, 10-16 tygodniowego w zależności od leku, okresu obserwacji. Jedynie w metaanalizie przedstawiono także wyniki dla dłuższego okresu obserwacji, wynoszącego

Analiza bezpieczeństwa

W badaniach RCT UltIMMa-1 i UltIMMa-2 porównujących RIS vs UST zdarzenie niepożądane ogółem w okresie obserwacji 16 tyg. wystąpiły u około połowy pacjentów niezależnie od przyjmowanego leczenia. Dla 52 tyg. okresu obserwacji w badaniu UltIMMa-1 w dalszym ciągu nie obserwowano różnic między grupami - odsetek ten wzrósł do ponad 60% w obu grupach, natomiast w badaniu UltIMMa-2 zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść RIS (56% vs 75%).

Wyniki metaanaliz nie pozwalają na wysnucie wniosków odnośnie bezpieczeństwa ryzankizumabu względem pozostałych leków biologicznych. W metaanalizie

nie odniesiono się do częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych. W pozostałych metaanalizach bezpieczeństwo terapii nie było przedmiotem oceny.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną porównując RIS z UST przy wykorzystaniu CUA. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Skyrizi w miejsce komparatora jest z perspektywy płatnika publicznego i nie przekracza wartości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy (obecnie 139 953 zł); Wyniki analizy przeprowadzonej z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta) są niemal identyczne względem wyników analizy podstawowej. Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że oceniana interwencja jest opłacalna po uwzględnieniu RSS, co potwierdzają także wyniki analizy probabilistycznej wnioskodawcy, zgodnie z którymi

Analizę przeprowadzono za pomocą przygotowanego *de novo* modelu Markowa, który jest zbliżony strukturą do modeli stosowanych w trakcie oceny pozostałych leków stosowanych w programie lekowym B.47. Model nie uwzględnia możliwości stosowania kolejnych linii leczenia biologicznego, jednak w celu zweryfikowania ich ewentualnego wpływu na wartość ICUR, w ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował tzw. model „sekwencyjny” przewidujący ich stosowanie w przypadku niepowodzenia terapii RIS lub UST. Wyniki otrzymane przez wnioskodawcę różnią się od wyników analizy podstawowej

W analizie wrażliwości przetestowano łącznie

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progowej¹¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted]. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto [redacted].

W związku z przedstawieniem wyników badań UltIMMA-1 i UltIMMa-2, w których wykazano wyższość RIS nad UST w zakresie częstszego uzyskania odpowiedzi PASI 100, PASI 90 i PASI 75, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują [redacted]

[redacted] Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wyniki ma przyjęcie wariantu, w którym wszyscy pacjenci mają masę ciała powyżej 100 kg – [redacted]

[redacted] W AWB wnioskodawcy nie zidentyfikowano istotnych ograniczeń, co wynika przede wszystkim z faktu, że większość niepewnych parametrów mogących wpłynąć na wyniki końcowe zostało przetestowanych w ramach analizy wrażliwości, natomiast liczebność populacji docelowej została oszacowana na podstawie [redacted], co stanowi wiarygodne źródło.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym, ryzankizumab po objęciu refundacją miałby być włączony do istniejącego programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Przedstawiony przez wnioskodawcę projekt programu lekowego jest zgodny z aktualnie obowiązującym programem, a także jest spójny z ChPL Skyrizi. Prof. dr hab. Joanna Narbutt w stanowisku przekazanym Agencji nie zgłosiła uwag do PL.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne i 1 rekomendację negatywną – wszystkie z 2019 roku. W rekomendacjach NICE (Wlk. Brytania) i CADTH (Kanada) odniesiono się pozytywnie do finansowania ryzankizumabu powołując się na wykazaną w badaniach skuteczność, jednak po spełnieniu szczegółowo określonych warunków (m.in. stosowanie leku w ciężkich postaciach łuszczycy oraz brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie systemowe). W rekomendacji negatywnej NCPE (Irlandia) odniesiono się do zaproponowanej ceny ryzankizumabu, przy której refundacja leku nie jest uzasadniona.

¹¹ 139 953 zł

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego	
Uwaga do całości analiz:			
<p>W analizach nie uwzględniono części komparatorów wskazanych w APD Wnioskodawcy (rozdz. 5.1 APD). Według APD komparatorami dla ryzankizumabu (RIS) są leki finansowane obecnie w ramach programu lekowego „Leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, tj. infl ksymb (INF), adalimumab (ADA), etanercept (ETA), ustekinumab (UST), sekukinumab (SEK), iksekizumab (IKS).</p> <p>W AKL uwzględniono jedynie porównanie z UST. Nie przedstawiono wyników badania porównującego RIS z ADA (patrz pkt 2c niniejszego pisma), nie przeprowadzono porównania pośredniego z pozostałymi lekami, tj. INF, ETA, SEK, IXE. Na możliwość przeprowadzenia takiego porównania wskazuje fakt, że postępowanie refundacyjne w Wielkiej Brytanii – rekomendacja NICE 2019 (https://www.nice.org.uk/guidance/ta596/evidence) oraz w Kanadzie – rekomendacja CADTH 2019 (https://www.cadth.ca/risankizumab), przeprowadzono w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej dostarczonej tam przez podmiot odpowiedzialny.</p> <p>W AE uwzględniono jedynie porównanie z UST. Nie przeprowadzono porównania z pozostałymi lekami, tj. ADA, INF, ETA, SEK, IKS (patrz pkt 4 niniejszego pisma).</p> <p>W BIA wśród komparatorów uwzględniono jedynie UST, SEK, IXE. W szacowaniu kosztu komparatorów pominięto ADA, INF, ETA (patrz pkt 8b niniejszego pisma).</p> <p>Zdaniem Agencji w analizach Wnioskodawcy wskazane jest przyjęcie podobnego podejścia metodologicznego jak miało to miejsce w postępowaniu refundacyjnym NICE i CADTH. W AKL należy przedstawić wyniki metaanalizy sieciowej porównującej ocenianą interwencję z wszystkimi lekami finansowanymi w ramach programu lekowego „Leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. W związku z powyższym w AE należy przeprowadzić odpowiednie analizy opłacalności oparte na wynikach AKL względem wszystkich wybranych komparatorów, a w BIA należy uwzględnić koszt wszystkich komparatorów (oszacowany w oparciu o rzeczywiste ceny komparatorów na podstawie komunikatów DGL, a w przypadku braku takich danych dla któregoś z komparatorów - w oparciu o dane z przetargów publicznych).</p> <p>W przypadku uzasadnionego braku możliwości przyjęcia takiej metodologii w warunkach polskich, powinno to być wyczerpująco uzasadnione, a wszystkie komparatory uwzględnione w analizach: w AKL zestawienie wyników badań dla tych komparatorów, dla których brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego, w AE w przypadku tych komparatorów – analiza kosztów-konsekwencji, w BIA – uwzględnienie kosztów wszystkich komparatorów.</p>	?	<p>Wnioskodawca uwzględnił uwagi odnoszące się do analizy klinicznej oraz analizy wpływu na budżet, jednak nie odniósł się do analizy ekonomicznej (w AE uwzględniono tylko jeden komparator – ustekinumab).</p>	
W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:			
<p>Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia):</p>		TAK	-
	<p>W APD pominięto francuskie wytyczne kliniczne sygnowane przez French Society of Dermatology – Amatore 2019 oraz włoskie wytyczne Gisondi 2017, a także kanadyjską rekomendację efundacyjną dotyczącą ryzankizumabu CADTH 2019 (wstępna rekomendacja CDEC Meeting – 20 marca 2019 r., wersja finalna – 24 maja 2019 r.);</p>	TAK	-
	<p>W analizach pominięto wyniki badania <i>IMMvent</i> porównującego ryzankizumab (RIS) z adalimumabem (ADA). Badanie to nie spełniało kryteriów przeglądu systematycznego Wnioskodawcy „w związku z brakiem</p>	?	<p>Wnioskodawca podtrzymał opinię, że badanie nie może być włączone do analizy, ponieważ w momencie</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
	<p>wiarygodnej publikacji pełnotekstowej" (AKL s. 94), a jego wyniki przywołane zostały tylko skrótowo w ramach opisu wyników przeglądu systematycznego Lee 2018 (AKL s. 125). Należy jednak zwrócić uwagę, że badanie <i>IMMvent</i> sponsorowane było przez podmiot odpowiedzialny dla ryzankizumabu, a wyniki zostały przedstawione na stronie internetowej firmy w 2017 i 2018 roku, co pozwala przypuszczać, że na dzień złożenia wniosku Wnioskodawca mógł mieć dostęp do wiarygodnych wyników badania <i>IMMvent</i>. Biorąc pod uwagę, że zgodnie z danymi przedstawionymi w BIA Wnioskodawcy „najczęściej stosowanym lekiem w programie B.47 jest ADA" (s. 17 BIA), szczególnie wskazane wydaje się uwzględnienie w AKL wyników badania bezpośrednio porównującego ocenianą interwencję z ADA.</p>	składania wniosku badanie nie było dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej.
W ramach analizy klinicznej (AKL):		
<p>AKL nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych (§ 4. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). W AKL nie przedstawiono wyników badania porównującego RIS z ADA – uzasadnienie przedstawione przez Wnioskodawcę (AKL s. 94) jest niewystarczające (patrz pkt 2c niniejszego pisma). Ponadto nie przeprowadzono porównania pośredniego z pozostałymi komparatorami, tj. INF, ETA, SEK, IXE lub w przypadku niemożności jego wykonania – zestawienia wyników badań RCT dotyczących tych komparatorów.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki metaanaliz sieciowych, natomiast nie przedstawił wyników badania RCT porównującego RIS z ADA, jako główny powód podając, że w momencie składania wniosku badanie nie było dostępne w postaci publikacji pełnotekstowej.
W ramach analizy ekonomicznej (AE):		
<p>W AE nie uwzględniono części komparatorów wskazanych w APD (rozdz. 5.1 APD) – nie przeprowadzono analizy opłacalności względem ADA, INF, ETA, SEK, IKS, w związku z czym analizy nie spełniają wymagań określonych: § 5. ust. 2 pkt 1-6 Rozporządzenia.</p>	NIE	Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów-żyteczności jedynie względem ustekinumabu.
<p>Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. ust. 2 pkt 1). Należy przedstawić zestawienie całkowitego kosztu terapii jednego pacjenta, z wyszczególnieniem kosztu leków biologicznych i pozostałych kosztów terapii.</p>	TAK	-
<p>W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji dla następujących komparatorów: infliksymab, iksekizumab sekukinumab, etanercept oraz adalimumab (w przypadku adalimumabu – ze względu na nieuwzględnienie w analizach wyników badania <i>IMMvent</i> – pkt 2c niniejszego pisma), analiza ekonomiczna nie zawiera:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia); b) oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5. ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia); c) kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5. ust. 6 pkt 2 (§ 5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia). <p>W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono RCT dowodzących wyższości analizowanej interwencji nad wszystkimi komparatorami. W związku z tym zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, które wymagają oszacowania urzędowej ceny zbytu w sposób, aby koszt stosowania wnioskowanej interwencji nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej, tj. produktu leczniczego o najkorzystniejszym współczynniku ku uzyskiwanym efektom zdrowotnym do kosztów ich uzyskania (przy uwzględnieniu rzeczywistych cen komparatorów w oparciu o dane DGL, a w przypadku braku takich danych - dane z przetargów publicznych).</p>	TAK	Przedstawiono stosowne uzasadnienie.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia):</p> <p>a) ze względu na fakt, iż łuszczycyca plackowata jest chorobą przewlekłą, w analizie wrażliwości należy uwzględnić wariant z dożywotnim horyzontem czasowym;</p> <p>b) ze względu na potencjalną możliwość zmiany zapisów aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” w zakresie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - „Kryteriów i warunków zmiany terapii”, polegającą na dodaniu zapisu o możliwości zmiany terapii przy stwierdzeniu braku adekwatnej odpowiedzi na lek lub stwierdzeniu utraty odpowiedzi na leczenie (BIP Agencji 122/2019, raport: OT.4320.10.2019, s. 13), - w zakresie „Określenia czasu leczenia w programie”, polegającą na ujednoczeniu czasu leczenia wszystkimi lekami objętymi programem do „nie dłużej niż 96 tygodni” (BIP Agencji 122/2019, raport: OT.4320.10.2019, s. 15), <p>w analizie wrażliwości należy przedstawić wariant, w którym w ramach populacji docelowej uwzględnieni będą nie tylko nowi chorzy włączani do programu lekowego, ale także chorzy obecnie leczeni w programie, a także wariant, w którym uwzględnione będzie odpowiednie wydłużenie czasu leczenia pacjentów.</p>	TAK	-
W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):		
<p>BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w § 6 ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):</p> <p>a) [redacted]</p> <p>b) nie uwzględniono części komparatorów wskazanych w APD (rozdz. 5.1 APD). Argumenty przedstawione w rozdz. 2.4.2 BIA, uzasadniające pominięcie INF, SEK, ETA oraz ADA, zdaniem analityków Agencji są niewystarczające;</p> <p>c) nie opisano wystarczająco założeń dotyczących oszacowania wielkości populacji chorych leczonych technologią wnioskowaną w scenariuszu nowym – nie opisano w jaki sposób oszacowano liczbę pacjentów w Tabeli nr 7 na str. 27, biorąc pod uwagę oszacowania w Tabeli nr 6 na str. 27 BIA;</p> <p>d) brak informacji o uwzględnionej w modelu długości czasu stosowania ryzankizumabu oraz wybranych komparatorów;</p> <p>e) [redacted]</p>	TAK	Wnioskodawca przedłożył analizę wpływu na budżet ze stosownymi uzupełnieniami.
W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR):		
<p>Analiza racjonalizacyjna nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 7 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). Brak wystarczającego uzasadnienia możliwości wprowadzenia w praktyce rozwiązania zaproponowanego w AR.</p>	NIE	Nie odniesiono się do uwagi Agencji.
W ramach wskazania źródeł danych:		
<p>Przedłożone analizy nie zawierają wskazania źródeł informacji zawartych w analizach (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia). [redacted]</p>	TAK	-

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie dotyczy

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy

Analiza kliniczna:

- pominięto badanie IMMvent

Analiza ekonomiczna:

- nie zachowano spójności komparatorów z pozostałymi analizami

Analiza wpływu na budżet:

- nie opisano ograniczeń analizy

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Gordon 2018	Kenneth B Gordon, Bruce Strober, Mark Lebwohl i in.; Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials, Lancet.2018;392(10148):650-661
Lee 2018	Erica B Lee, Mina Amin, Tina Bhutani i in., Emerging therapies in psoriasis: a systematic review.; Cutis.2018;101(3S):5-9
Reich 2019	Reich K, Gooderham M, Taçi D, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. Lancet. 2019 Aug 17;394(10198):576-586. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30952-3. Epub 2019 Jul 4. Erratum in: Lancet. 2019 Jul 16; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31280967
Sawyer 2019	Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, Yasmeen N, Wright E, Sohr A, et al. (2019) Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. PLoS ONE 14(8): e0220868. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220868
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AAD-NPF 2019	Menter A, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. https://www.jaad.org/article/S0190-9622(18)33001-9/fulltext
CADTH 2019	CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Risankizumab (Skyrizi), https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0583%20Skyrizi%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20May%2028%2C%202019_For%20posting.pdf (data dostępu: 27.09.2019 r.)
FSD 2018	Amatore F, et al. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. JEADV 2019, 33, 464–483. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.15340
NCPE 2019	http://www.ncpe.ie/drugs/risankizumab-skyrizi/
NICE Pathways - psoriasis 2019	https://pathways.nice.org.uk/pathways/psoriasis https://pathways.nice.org.uk/pathways/psoriasis#path=view%3A/pathways/psoriasis/systemic-biological-therapy-for-psoriasis.xml&content=view-index (data dostępu: 30.09.2019 r.)
NICE 2019	Risankizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis (ID1398), https://www.nice.org.uk/guidance/ta596/resources/risankizumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-pdf-82607267096773 (data dostępu: 27.09.2019 r.)
PTD 2018	Reich A, et al. Łuszczycza. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycza umiarkowana do ciężkiej. Przegl Dermatol 2018, 105, 329–357. https://www.termedia.pl/Luszczycza-Rekomendacje-diagnostyczno-terapeutyczne-Polskiego-Towarzystwa-Dermatologicznego-Czesc-II-luszczycza-umiarkowana-do-ciezkiej,56,33304,1,0.html
Pozostałe publikacje	
AWA Cosentyx	Wniosek o objęcie refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniu: leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego (raport nr OT.4351.7.2016) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/068/AWA/068_AW_OT_4351_7_Cosentyx_luszczycza_AW_A_2016.04.15.pdf (data dostępu: 27.09.2019 r.)
ChPL Skyrizi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Skyrizi (aktualizacja 29.06.2019 r.)

Gliński 2010	Gliński W. (red.) Braun-Falco. Dermatologia, Tom I, Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2010, str. 526-533
Jabłońska 2005	Jabłońska S., Majewski S., Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2008, str. 205-211
Komorowska 2014	Komorowska OR., et al., Łuszczyca jako czynnik ryzyka rozwoju chorób serca i naczyń, Przegł Dermatol 2014, 101, 500–506
Krajewska-Włodarczyk 2012	Krajewska-Włodarczyk M., Występowanie zespołu metabolicznego i zaburzeń metabolicznych u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów. Rozprawa doktorska. 2012: 24 http://www.wbc.poznan.pl/Content/261891/index.pdf (data dostępu: 27.09.2019 r.)
Łuczowska 2005	Łuczowska M., Żaba R., Łuszczyca, Przew Lek 2005, 7: 38-49
Narbutt 2014	Narbutt J., Tak leczę łuszczycę – Poradnik dla pacjenta.
Owczarczyk-Saczonek 2017	Owczarczyk-Saczonek, A., & Placek, W. (2017). Związki łuszczycy z otyłością i nadwagą. Advances in Hygiene & Experimental Medicine/Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczałnej, 71. https://pdfs.semanticscholar.org/a2fc/128f070da34579959a2f69a38657a127a017.pdf (27.09.2019 r.)
Palotai 2010	Palotai T., et al., A Survey of Disease Severity, Quality of Life, and Treatment Patterns of Biologically Naive Patients with Psoriasis in Central and Eastern Europe. Acta Dermatovenerol Croat 2010;18(3):151-162
PTD 2014	Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G. i wsp. Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczyca umiarkowana do ciężkiej. Przegł Dermatol 2014; 101: 455–472.
Romańska-Gocka 2009	Romańska-Gocka, K. (2009). Farmakoterapia łuszczycy. <i>Farmakologia Polska</i> , 65(9), 647-654. https://ptfarm.pl/pub/File/Farmacja%20Polska/2009/9/10%20%20Farmakoterapia%20luszczycy.pdf (data dostępu: 27.09.2019 r.)

