



## Rekomendacja nr 90/2019

z dnia 16 października 2019 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Skyrizi (ryzankizumab) we wskazaniu: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produkt leczniczy Skyrizi (ryzankizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” **pod warunkiem** pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

W ramach analizy klinicznej uwzględniono 2 badania randomizowane z grupami kontrolnymi (UltIMMa-1 oraz UltIMMa-2) gdzie porównana została wnioskowana technologia lekowa z ustekinumabem (UST). Pozostałymi komparatorami uwzględnionymi w ramach analizy są: infliksymab (INF), adalimumab (ADA), etanercept (ETA), sekukinumab (SEK) oraz iksekizumab (IKS). Dowodami naukowymi odnoszącymi się do porównań ryzankizumabu z powyższymi lekami są metaanalizy sieciowe

co stanowi ograniczenie analizy klinicznej.

Dowody naukowe odnoszące się do porównania z UST wskazują na wyższą skuteczność ryzankizumabu oraz zbliżony profil bezpieczeństwa. Odnotowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii lekowej zarówno w odniesieniu do skal oceniającej jakość życia pacjenta (DLQI, PSS), jak i poprawy w zakresie objawów łuszczycy (skale: PASI, sPGA).



Wnioski autorów metaanalizy

Wyniki pochodzące z analizy bezpieczeństwa dla porównania RIS vs UST wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa wnioskowanych terapii. W metaanalizie nie odniesiono się do częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Brak jest zatem możliwości oceny profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii z pozostałymi komparatorami.

Wytyczne kliniczne National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2019) wskazują na możliwość zastosowania RIS w ramach III linii leczenia łuszczycy plackowatej. Wytyczne American Academy of Dermatology- National Psoriasis Foundation (AAD-NPF 2019) wymieniając ryzankizumab jako lek oczekujący na rejestrację FDA (aktualnie lek już został zarejestrowany), którego skuteczność wykazano w badaniach II i III fazy.

W ramach analizy ekonomicznej możliwa była do przeprowadzenia analiza użyteczności kosztów dla porównania RIS vs UST. Uwzględniając zaproponowany instrument dzielenia ryzyka, RIS . Należy jednak wskazać, że nie wykonano w ramach analizy ekonomicznej porównania dla pozostałych leków dostępnych w ramach programu lekowego B.47. Wiąże się to ze znacznym ograniczeniem,

W związku z powyższym instrument dzielenia ryzyka zaproponowany przez wnioskodawcę powinien zostać pogłębiony, ponieważ nie ma pewności, że wnioskowana technologia zachowa efektywność kosztową dla porównań z pozostałymi komparatorami. Warto również zauważyć, że zgodnie z obliczeniami Agencji, koszt RIS od UST, spośród wszystkich dostępnych w ramach programu lekowego produktów leczniczych (koszty leczenia dla 96 tygodnia terapii).

Analiza wpływu na budżet, po uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka zakłada kosztów dla płatnika publicznego o około w pierwszym roku finansowania RIS oraz około w drugim roku finansowania.

## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Skyrizi (ryzankizumab), roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,83 ml, 1, 2 amp.-strzyk. + gaziki nasączone alkoholem, EAN: 08054083019277; cena zbytu netto: [REDACTED].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie w ramach nowej grupy limitowej. Wniosek zawiera instrument dzielenia ryzyka.

## Problem zdrowotny

Łuszczyca (ang. *psoriasis*) 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). Nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, ale wywiera znaczny wpływ na stan psychiczny, fizyczny i socjalny chorego. Może doprowadzić do kalectwa fizycznego i znacznego obniżenia jakości życia.

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. Ciężkość łuszczycy ocenia się przy zastosowaniu m.in. wskaźnika: PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*). Do codziennej oceny klinicznej używana jest skala PGA (ang. *Psoriasis Global Assessment*).

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.

Szacuje się, że u 70–80% pacjentów zmiany skórne mają niewielkie nasilenie i wymagają jedynie stosowania leków miejscowych. U pozostałych pacjentów nasilenie zmian jest większe i konieczne bywa wdrożenie fototerapii, a nierzadko także leczenia ogólnego. Ocenia się, że u ok. 5–30% pacjentów z łuszczycą występuje łuszczycowe zapalenie stawów, przy czym choroba stawów może pojawić się zarówno u pacjentów z nasilonymi zmianami skórnymi, jak i u tych chorych, u których widoczne są jedynie pojedyncze ogniska łuszczycy na skórze i/lub paznokciach.

## Alternatywna technologia medyczna

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej zalecają rozpoczęcie terapii lekami biologicznym po niepowodzeniu terapii lekami z wcześniejszych linii leczenia.

W ramach analiz jako komparatory dla wnioskowanej technologii wskazano infliksymab (INF), adalimumab (ADA), etanercept (ETA), ustekinumab (UST), sekukinumab (SEK) oraz iksekizumab (IKS). Są to leki biologiczne aktualnie dostępne w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”.

## Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Produkt Skyrizi jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia ogólnego.

Wnioskowane wskazanie pokrywa się z rejestracyjnym natomiast jest zawężone poprzez zapisy w programie lekowym. Do programu będą kwalifikować się pacjenci spełniający łącznie kryteria odnoszące się do:

- wieku: 18 lat i powyżej;
- postaci choroby: pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej:
  - którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego;
- oceny nasilenia: pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami:
  - PASI większym niż 18;
  - DLQI większym niż 10;
  - BSA większym niż 10.
- linii leczenia: pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej lub pacjenci którzy mieli przeciwwskazania do stosowania terapii ogólnej.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Do przeglądu oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ryzankizumabu (RIS) włączono:

- badania randomizowane dla porównania RIS vs UST:
  - badanie UltIMMa-1 (publikacja: Gordon 2018): wieloośrodkowe badanie randomizowane podwójnie zaślepienie III fazy:
    - Interwencje:
      - 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 placebo (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  $\leq 100$  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).
- 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);
- Liczba pacjentów: RIS: 304; UST: 100; PLC: 102.
- UltIMMa-2 (publikacja: Gordon 2018): wieloośrodkowe badanie randomizowane podwójnie zaślepienie III fazy:
  - Interwencje:
    - 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  $\leq 100$  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).
  - 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);
  - Liczba pacjentów: RIS: 294; UST: 99; PLC: 98.

Wykonano metaanalizę wyników z obu powyższych badań.

Ocenę ryzyka popełnienia błędu systematycznego w randomizowanych badaniach UltIMMa-1 oraz UltIMMa-2 przeprowadzono za pomocą narzędzia stworzonego przez Cochrane Collaboration. Niskie ryzyko popełnienia błędu zidentyfikowano w obu badaniach we wszystkich ocenianych domenach.

- Metaanalizy sieciowe (NMA):



- Przegląd systematyczny:
  - Lee 2018: celem przeglądu 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.
- Dodatkowe dowody naukowe zidentyfikowane przez Agencję:
  - metaanaliza sieciowa Sawyer 2019 obejmująca 77 badań RCT (łącznie 34 816 pacjentów), w tym 4 badania dotyczące ryzankizumabu: IMMhance (RIS vs PLC), IMMvent (RIS vs ADA), UltiMMa-1 i UltiMMa-2 (RIS vs PLC vs UST);
  - IMMvent (Reich 2019) wieloośrodkowe badanie randomizowane fazy III, podwójnie zaślepienie, porównujące ryzankizumab (N=301) z adalimumabem (N=304). Badanie składało się z 16 tyg. podwójnie zaślepieniej 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).

Parametry oceniane w badaniach:

- Skala PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*): określa się stopień nasilenia zmian łuszczykowych, a także poprawę w leczeniu. Ocenie poddane zostają: głowa, tułów, kończyny dolne oraz górne. Wskaźnik mieści się w skali od 0 – 72, wyższy wynik oznacza wyższe nasilenie zmian u pacjenta. Zmianę nasilenia 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%;
- Skala PSS (ang. *Psoriasis Symptom Scale*): składa się z 4 pytań, które pozwalają ocenić wpływ jaki niosą ze sobą poszczególne objawy łuszczyki 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. Ujemna wartość zmiany wyniku w skali PSS względem wartości początkowych oznacza poprawę (skuteczność leczenia);
- Skala DLQI (wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych (ang. *Dermatology Life Quality Index*)): ocenia jakość życia pacjentów chorujących na łuszczykę oraz to, w jakim stopniu leczenie wpływa na poprawę jakości życia. Skala składa się z 10 pytań dotyczących wpływu choroby na różne sfery życia pacjenta. Odpowiedź na każde pytanie jest punktowana od 0 do 3. Punktacja DLQI: 0-1 pkt. - normalna jakość życia; 2-5 pkt. - nieznacznie obniżona jakość życia; 6-10 pkt. - umiarkowanie obniżona jakość życia; 11-20 pkt. - mocno obniżona jakość życia; 21-30 pkt. - bardzo mocno obniżona jakość życia. Im niższy wynik w skali DLQI, tym większa skuteczność leczenia;

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

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyk;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans;
- MD – ang. *mean difference*, różnica średnich.

### Skuteczność

#### Porównanie bezpośrednie RIS vs. UST

Metaanaliza wyników badań UltIMMa-1 oraz UltIMMa-2

odnotowano istotnie statystycznie różnice na korzyść grupy stosującej RIS w porównaniu do grupy stosującej UST w ramach wystąpienia:

- wyniku w skali DLQI o wartości od 0 do 1 (normalna jakość życia) w okresach obserwacji:
  - 16 tygodni: blisko 2,5-krotnie wyższą szansę: OR=2,42 (95% CI: 1,75; 3,36), RD=0,22 (95% CI: 0,14; 0,29), NNT=5 (95% CI: 4; 8);
  - 52 tygodnie: ponad 3-krotnie wyższą szansę: OR=3,22 (95% CI: 2,31; 4,49), RD=0,27 (95% CI: 0,20; 0,35), NNT=4 (95% CI: 3; 5);
- wyniku w skali PSS o wartości 0 (brak objawów) w okresach obserwacji:
  - 16 tygodni: blisko 2,5-krotnie wyższą szansę: OR=2,45 (95% CI: 1,60; 3,74), RD=0,15 (95% CI: 0,09; 0,21), NNT=7 (95% CI: 5; 12);
  - 52 tygodnie: blisko 3-krotnie wyższą szansę: OR=2,89 (95% CI: 2,05; 4,07), RD=0,25 (95% CI: 0,18; 0,33), NNT= 4 (95% CI: 4; 6).
- PASI 100 w okresach obserwacji:
  - 16 tygodni: ponad 3,5-krotnie wyższą szansę: OR=3,56 (95% CI: 2,38; 5,32), RD=0,25 (95% CI: 0,19; 0,32), NNT=4 (95% CI: 4; 6);
  - 52 tygodni: ponad 4-krotnie wyższą szansę: OR=4,01 (95% CI: 2,80; 5,74), RD=0,32 (95% CI: 0,25; 0,39), NNT=4 (95% CI: 3; 4);
- PASI 90 w okresach obserwacji:
  - 16 tygodni: ponad 3,5-krotnie wyższą szansę: OR=3,72 (95% CI: 2,66; 5,21), RD=0,3 (95% CI: 0,23; 0,38), NNT=4 (95% CI: 3; 5);
  - 52 tygodni: blisko 5-krotnie wyższą szansę: OR=4,84 (95% CI: 3,42; 6,84), RD=0,34 (95% CI: 0,26; 0,42), NNT=3 (95% CI: 3; 4);
- PASI 75 w okresach obserwacji:
  - 16 tygodni: blisko 3,5-krotnie wyższą szansę: OR=3,39 (95% CI: 2,25; 5,12), RD=0,17 (95% CI: 0,11; 0,24), NNT=6 (95% CI: 5; 10);
  - 52 tygodni: ponad 4-krotnie wyższą szansę: OR=4,07 (95% CI: 2,65; 6,25), RD=0,18 (95% CI: 0,12; 0,25), NNT=6 (95% CI: 4; 9).

- Wyniku w skali sPGA o wartości 0 (całkowita eliminacja zmian) w okresach obserwacji:
  - 16 tygodni: blisko 3,5-krotnie wyższą szansę: OR=3,29 (95% CI: 2,23; 4,87), RD=0,24 (95% CI: 0,18; 0,31), NNT=5 (95% CI: 4;6);
  - 52 tygodni: ponad 4-krotnie wyższą szansę: OR=4,11 (95% CI: 2,81; 5,88), RD=0,33 (95% CI: 0,26; 0,40), NNT=4 (95% CI: 3; 4);
- Wyniku w skali sPGA o wartości od 0 do 1 (brak lub minimalne objawy) w okresach obserwacji:
  - 16 tygodni: ponad 3,5-krotnie wyższą szansę: OR=3,65 (95% CI: 2,53; 5,27), RD=0,23 (95% CI: 0,16; 0,31), NNT=5 (95% CI: 4; 7);
  - 52 tygodnie:
    - W badaniu UltIMMa-1: ponad 5-krotnie wyższą szansę: OR=5,17 (95% CI: 3,11; 8,60), RD=0,32 (95% CI: 0,21; 0,42), NNT=4 (95% CI: 3; 5);
    - W badaniu UltIMMa-2: ponad 4-krotnie wyższą szansę: OR=4,17 (95% CI: 2,53; 6,87), RD=0,29 (95% CI: 0,18; 0,39), NNT=4 (95% CI: 3; 5).

#### Porównania RIS z pozostałymi komparatorami

##### Metaanalizy sieciowe



##### Przegląd systematyczny – Lee 2018

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.

#### Dodatkowe dowody naukowe

Metaanaliza sieciowa Sawyer 2019

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.

Badanie IMMvent (Reich 2019)

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 ( $p < 0,0001$ ).

#### *Bezpieczeństwo*

##### Porównanie bezpośrednie RIS vs UST

###### Zgony

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

###### Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu UltIMMa-1 odnotowano istotnie statystycznie niższą o 73% szansę wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego ogółem w grupie stosującej RIS w porównaniu do grupy stosującej UST w okresie obserwacji 16 tygodni: OR=0,27 (95% CI: 0,10; 0,77), RD=-0,06 (95% CI: -0,11; -0,001), NNT=17 (95% CI: 10; 1000).

W badaniu UltIMMa-2 nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami RIS i UST w ramach ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

W badaniach UltIMMa-1 i UltIMMa-2 oraz ich metaanalizy nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do zdarzeń: ciężkiego zakażenia i zarażenia pasożytniczego, zapalenia zatok, zapalenia płuc, posocznicy, półpaśca, nerwobólu wywołanego półpaścem, zapalenia kości i szpiku, zapalenia tkanki łącznej, zapalenia uchyłka jelit, ropienia odbytu, zapalenia żołądka i jelit, odmiedniczkowego zapalenia nerek, zapalenia migdałków, zaburzeń układu immunologicznego.

###### Zdarzenia niepożądane

W badaniu UltIMMa-2 odnotowano niższą o 57% szansę wystąpienia zdarzenia niepożądanego, które pojawiło się podczas leczenia (ogółem) w okresie obserwacji 16-52 tygodnie w grupie przyjmującej RIS w porównaniu do UST: OR=0,43 (95% CI: 0,26; 0,72), RD=-0,19 (95% CI: -0,29; -0,08), NNT= 6 (95% CI: 4;13).

W ramach metaanalizy wyników badań UltIMMa-1 oraz UltIMMa-2 odnotowano istotnie statystyczną:

- Niższą o 31% szansę wystąpienia w grupie stosującej RIS w porównaniu do grupy stosującej UST w okresie obserwacji 16-52 tygodni, zakażenia i zarażenia pasożytniczego: OR=0,69 (95% CI: 0,5; 0,96), RD=-0,09 (95% CI: -0,17; -0,01), NNT=12 (95% CI: 6; 100);
- Różnicę istotną statystycznie w odniesieniu do wystąpienia zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu, które pojawiły się podczas leczenia ogółem na niekorzyść grupy stosującej RIS: NNH=50 (95% CI: 25; 3336).

W ramach pozostałych punktów końcowych różnice między interwencjami były nieistotne statystycznie.

### Porównania RIS z pozostałymi komparatorami

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.

#### Przegląd systematyczny Lee 2018

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.

#### Badanie IMMvent (Reich 2019)

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.

### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

W Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Skyrizi wskazano, że: najczęściej występującym działaniem niepożądanym 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.

Na stronach URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), FDA (ang. *Food and Drug Administration*, Agencja ds. Żywności i Leków) oraz EMA (ang. *European Medicines Agency*, Europejska Agencja Leków) nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa terapii lekiem Skyrizi.

#### *Skuteczność i bezpieczeństwo praktyczne*

W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa praktycznego ocenianej technologii medycznej.

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem analizy jest fakt, że dostępne dowody naukowe umożliwiają wiarygodną ocenę skuteczności RIS jedynie w porównaniu z UST, ponieważ tylko dla tego porównania dostępne są w pełni opublikowane badania randomizowane z grupami kontrolnymi. Porównanie z pozostałymi lekami wybranymi jako komparatory zostało wykonane na podstawie doniesień konferencyjnych (plakatów i abstraktów) opartych na metaanalizach sieciowych. Brak dostępu do pełnych danych z metaanaliz uniemożliwia ocenę wiarygodności przedstawionych danych. Należy jednak wskazać, że takie podejście nie jest spójne względem nieprzedstawienia porównań z innymi komparatorami na podstawie badań RCT (badanie pierwotne nie jest uwzględniane, ale jego wyniki w ramach doniesień wtórnych już tak).

Ponadto w przypadku komparatora jakim jest adalimumab (ADA), zidentyfikowano badanie RCT bezpośrednio porównujące go z ryzankizumabem (RIS) (badanie IMMvent (Reich 2019)), ale badanie to, nie spełniało kryteriów przeglądu systematycznego Wnioskodawcy „w związku z brakiem

wiarygodnej publikacji pełnotekstowej”, a jego wyniki przywołane zostały tylko skrótowo w ramach opisu wyników przeglądu systematycznego Lee 2018. Takie podejście należy uznać za negatywnie wpływające na wiarygodność przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Wnioskodawca zwraca jednak uwagę, że ADA jest lekiem z innej grupy terapeutycznej (anty TNF) niż RIS i UST, natomiast należy mieć na uwadze, że jako komparatory zostały uznane również pozostałe leki stosowane w ramach programu lekowego B.47, w tym ADA.

Brak uwzględnienia powyższego porównania stanowi ograniczenie analizy, w szczególności mając na uwadze, że ADA ma największy udział w rynku wśród leków obecnie stosowanych w ramach programu lekowego B.47, więc jego stosowanie można uznać za praktykę kliniczną w Polsce w leczeniu łuszczycy.

Dodatkowo na niepewność wyników analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- Należy 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];
- Odnalezione metaanalizy nie pozwalają na wysnucie wniosków odnośnie bezpieczeństwa ryzankizumabu względem pozostałych leków biologicznych. W metaanalizie [redacted], nie odniesiono się do częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych. W pozostałych metaanalizach bezpieczeństwo terapii nie było przedmiotem oceny;
- W badaniach, wśród pacjentów, przeważała płeć męska, natomiast zgodnie z danymi epidemiologicznymi, żadna z płci wykazuje się częstszym występowaniem łuszczycy plackowatej;
- Uwzględniając konkretne kryteria włączenia pacjentów do programu, badania nie odpowiadały im w pełni: m.in. w kwestii niepowodzenia co najmniej 2 metod terapii systemowej;
- Nie zidentyfikowano wyników badań powyżej 52 tygodnia okresu obserwacji, wobec czego brak jest danych dotyczących długookresowej efektywności terapii RIS, co jest istotne w kontekście przewlekłości schorzenia jakim jest łuszczycy i możliwych zdarzeń niepożądanych związanych z długotrwałe prowadzonym leczeniem biologicznym. Należy natomiast wskazać że Agencja przeprowadziła na zlecenie MZ ocenę propozycji zmian zapisów programu lekowego B.47, zgodnie z którymi ujednoliceniu miałyby ulec maksymalny czas stosowania każdej z dostępnych w nim substancji czynnych (wynoszący 96 tygodni, czyli blisko dwukrotnie dłużej niż maksymalny czas obserwacji w badaniach dla RIS).

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

W ramach proponowanego instrumentu dzieleniu ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) Wnioskodawca zobowiązuje się do [redacted]

## Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

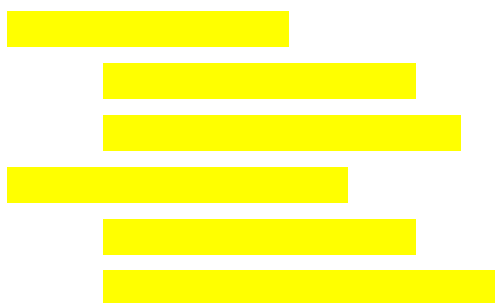
Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

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

W celu oceny opłacalności stosowania w Polsce produktu leczniczego Skyrizi, w leczeniu chorych na ciężką postać łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego „leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) oraz efektywności kosztów (CEA). Oszacowania przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) w 5-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono dyskontowanie na poziomie 3,5% dla efektów zdrowotnych oraz 5% dla kosztów. Uwzględniono koszty nabycia substancji czynnych, przepisania i podania leków, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia, leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty leczenia wspomagającego (BSC, ang. *Best supportive care*).

Oszacowany inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) wyniósł odpowiednio dla porównania



Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie RIS w miejsce UST jest [redacted]. Wartości ICUR z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej po uwzględnieniu RSS znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Wartości ICUR z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej bez uwzględnienia RSS znajdują się [redacted] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wnioskodawca przeprowadził dodatkowo analizę efektywności kosztów – ICER [redacted]

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 progu, 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] oraz [redacted].

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił analizę jednokierunkową oraz probabilistyczną.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

#### *Ograniczenia analizy*

Należy mieć na uwadze, że wszystkie ograniczenia dotyczące analizy klinicznej, przekładają się na ograniczenia analizy ekonomicznej (AE). Podstawowym ograniczeniem jest porównanie RIS wyłącznie z jednym lekiem spośród stosowanych w ramach programu lekowego B.47 (brak porównania z adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, iksazomibem oraz sekukinumabem). Warto dodatkowo zwrócić uwagę, że wybrany przez wnioskodawcę do porównania w analizie ekonomicznej komparator jest najdroższym z leków refundowanych aktualnie we wnioskowanym PL, natomiast lekiem najczęściej stosowanym w omawianym programie lekowym jest adalimumab.

Ponadto na wiarygodność analizy mają wpływ następujące ograniczenia:

- W publikacji Gordon 2018, odsetek pacjentów o masie ciała przekraczającej 100 kg wynosił 28%. Należy przy tym zwrócić uwagę, że odsetek ten ma [redacted]

[redacted]

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. [redacted]

[redacted]. 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 [redacted]

[redacted]

Na niepewność analizy może mieć wpływ:

- 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];
- Ze względu na brak odnalezionych danych dotyczących nawrotu choroby w grupach stosujących RIS, założone że prawdopodobieństwo nawrotu będzie takie same zarówno w grupie stosującej UST, jak i RIS;
- Włączone badania obejmowały populacje z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, natomiast w programie lekowym B.47 populacja jest ograniczona do tej u której zdiagnozowano postać ciężką.

#### *Obliczenia własne Agencji*

W ramach analizy podstawowej wnioskodawcy nie zostało wykonane porównanie z pozostałymi lekami dostępnymi w ramach programu lekowego B.47, tj. adalimumabem, etanerceptem, iksekizumabem, infliksimabem i sekukinumabem, co uwzględniając przedstawione porównanie z ustekinumabem jest zgodne z art. 4 ust 3 pkt 1 Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań.

Uwzględniając jednak, że wszystkie leki refundowane obecnie w PL leczenia łuszczycy plackowatej stanowią technologie alternatywne dla ocenianej, Agencja zdecydowała o przedstawieniu zestawienia kosztów wszystkich substancji czynnych dostępnych w programie lekowym B.47.

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.

Oszacowano koszt 1 mg substancji czynnej w przypadku:

- adalimumabu na [redacted];
- etanerceptu na [redacted];
- infliksymabu na [redacted];
- ustekinumabu na [redacted];
- sekukinumabu na [redacted];
- iksekizumabu na [redacted];
- ryzankizumabu na [redacted].

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, zgodnie z którymi ujednoliceniu miałyby ulec maksymalny czas stosowania każdej z dostępnych substancji czynnych.

Oszacowano koszt stosowania leków w 96 tygodniu leczenia w przypadku:

- adalimumabu na 21 980,00 zł;
- etanerceptu od 33 271,00 zł do 37 730,00 zł;

- infliksymabu na 71 448,75 zł;
- ustekinumabu od 83 474,55 zł do 166 949,10 zł;
- sekukinumabu na 34 608,00 zł;
- iksekizumabu na 72 476,80 zł;
- ryzankizumabu na [REDAKTOWANO].

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

W związku z przedstawieniem badań RCT wskazujących na skuteczność preparatu Skyrizi w porównaniu z finansowaną ze środków publicznych technologią lekową we wnioskowanym wskazaniu nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2 letnim horyzoncie czasowym. Oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego wynosi:

- [REDAKTOWANO] w 1 roku;
- [REDAKTOWANO] w 2 roku.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków, przepisania i podania leków, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia wspomagającego, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będzie zmiana wydatków z perspektywy płatnika publicznego:

- z uwzględnieniem RSS wynosząca:

Wzrost wydatków związanych z finansowaniem ze środków publicznych wnioskowanej technologii lekowej bez uwzględnienia RSS wyniesie: [redacted] w 1. roku oraz [redacted] w 2. roku.

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości. Największy wpływ na wyniki ma przyjęcie wariantu, w którym wszyscy pacjenci mają masę ciała powyżej 100 kg – [redacted]

#### Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet mają wpływ następujące ograniczenia:

- 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. 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.
- Liczbę pacjentów oszacowano w oparciu o prognozy przejęcia udziałów w rynku w dwóch grupach pacjentów: [redacted]

[redacted] Należy zauważyć, że prognozowane przejęcie udziałów uwzględnia wszystkie leki biologiczne (również te, dla których nie przedstawiono stosownych porównań w analizie klinicznej i ekonomicznej), jednakże w przypadku drugiej wyodrębnionej grupy pacjentów przejęcie następuje głównie względem [redacted]

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Należy zauważyć, że zaproponowany instrument dzielenia ryzyka [redacted] efektywność kosztową wnioskowanej technologii lekowej w porównaniu z UST, natomiast brak jest możliwości oceny tej efektywności dla porównań z pozostałymi lekami, zatem nie jest jasne czy zostanie ona zapewniona dla pozostałych komparatorów. UST jest najdroższą z terapii uznanych za technologie alternatywne do ocenianej. Jednocześnie przesłanki z analizy klinicznej nie wskazują jednoznacznie na wyższość RIS nad komparatorami. Wnioski autorów metaanalizy sieciowej [redacted]. Choć wyniki zostały przedstawione jedynie w postaci posteru konferencyjnego, co stanowi dowód o niskiej jakości, dają one przesłanki do weryfikacji kosztów terapii RIS względem tych technologii i pogłębienia proponowanego przez wnioskodawcę RSS, np. w postaci obniżenia kosztów terapii do poziomu SEK.

#### 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



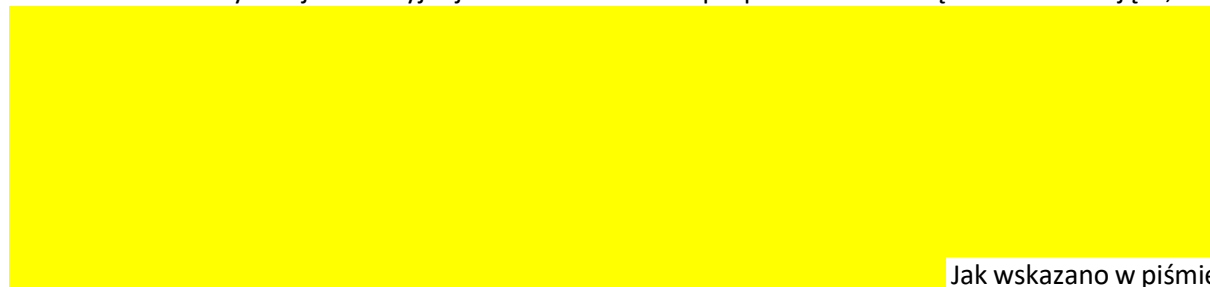
zgodny z aktualnie obowiązującym programem, a także jest spójny z ChPL Skyrizi. Jediną różnicą jest zawężenie populacji w kryteriach kwalifikacji do programu.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

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.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne kliniczne dot. leczenia łuszczycy:

- PTD 2018 – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne;
- FSD 2018 – French Society of Dermatology (Francja);
- NICE 2019 – National Institute for Health and Care Excellence (Wielka Brytania);
- AAD-NPF 2019 – American Academy of Dermatology - National Psoriasis Foundation (Stany Zjednoczone).

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 (razem z innymi lekami biologicznymi) łuszczycy u osób dorosłych z ciężką postacią łuszczycy, definiowaną jako PASI  $\geq 10$  i DLQI  $\geq 10$ , 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), którego skuteczność wykazano w badaniach II i III fazy.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne:

- 2 pozytywne warunkowe: NICE 2018, CADTH 2018 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health);
- 1 negatywna: NCPE 2018 (National Centre for Pharmacoeconomics).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Skyrizi [REDACTED]

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 31.07.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.925.2019.11.KZ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Skyrizi (ryzankizumab) we wskazaniu: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 92/2019 z dnia 14 października 2019 roku w sprawie oceny leku Skyrizi (ryzankizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2019 z dnia 14 października 2019 roku w sprawie oceny leku Skyrizi (ryzankizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”
2. Raport nr OT.4331.40.2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Skyrizi (ryzankizumab) we wskazaniu: Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0) Analiza weryfikacyjna.