

## **Rekomendacja nr 48/2020**

**z dnia 1 września 2020 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

#### **w sprawie oceny leku Ilumetri (tylindakizumab)**

#### **w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu Ilumetri (tylindakizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg tylindakizumabu w 1 ml, 1 ampułko-strzykawka, EAN: 08430308131700 w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia kosztu leczenia do poziomu zapewniającego neutralny efekt dla budżetu płatnika publicznego.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem obniżenia kosztu leczenia do poziomu zapewniającego neutralny efekt dla budżetu płatnika publicznego.

W ramach analizy klinicznej wnioskodawcy przedstawiono m.in. 1 badanie RCT o akronimie reSURFACE 2, w którym bezpośrednio porównywano skuteczność i bezpieczeństwo tylindakizumabu (TIL) z etanerceptem (ETA) w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej. Ponadto, w ramach metaanalizy sieciowej (NMA), porównującej pośrednio TIL z wybranymi komparatorami: adalimumabem (ADA), etanerceptem (ETA), infliksymabem (INF), ustekinumabem (UST), iksekizumabem (IKS), sekukinumabem (SEK) wnioskodawca uwzględnił 62 publikacje dotyczące 60 badań klinicznych.

W wyniku porównania bezpośredniego TIL w dawce 100 mg vs ETA i TIL w dawce 200 mg vs ETA odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść TIL względem ETA w zakresie odpowiedzi na leczenie w skali PASI w okresie 12 i 28 tyg. W zakresie oceny aktywności choroby, w przypadku TIL 100 mg, po 28 tyg. leczenia wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy TIL 100 mg vs ETA w zakresie nasilenia objawów w skali PGA w populacjach FAS (NRI), PP (NRI) oraz ITT (NRI), natomiast wyniki raportowane w okresie obserwacji 12 tyg. nie uzyskały znamienności statystycznej. W analizie dotyczącej TIL 200 mg odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść TIL vs ETA w okresie obserwacji 12 i 28 tyg. w analizowanych populacjach FAS (NRI), PP (NRI) oraz ITT (NRI).

W odniesieniu do oceny jakości życia w okresie obserwacji 12 tyg. częstość występowania wyniku wynoszącego 0. lub 1. w skali DLQI była wyższa w grupie TIL 100 mg w porównaniu z ETA, jednak różnice nie były istotne statystycznie. W 28 tyg. odnotowano znaczny wzrost odsetka pacjentów, w grupie TIL 100 mg ok. 14%, w grupie ETA ok. 3%, a różnice pomiędzy grupami osiągnęły istotność statystyczną. W przypadku TIL w dawce 200 mg w obydwu okresach obserwacji 12 i 28 tyg. wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej vs ETA. Analiza danych dotyczących zmiany wyniku w skali DLQI wykazała istotną statystycznie przewagę TIL w obydwu ocenianych dawkach nad ETA w okresie obserwacji wynoszącym zarówno 12, jak i 28 tygodni.

Analiza profilu bezpieczeństwa w badaniu reSURFACE 2 wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść TIL vs ETA w zakresie punktów końcowych: zdarzenia niepożądane ogółem oraz występowania rumienia w miejscu wkłucia. W przypadku pozostałych ocenianych punktów końcowych nie raportowano znamiennej statystycznych różnic pomiędzy TIL vs ETA. Metaanaliza sieciowa wykazała

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego z perspektywy NFZ wykazała

Kluczowym ograniczeniem przeprowadzonych analiz jest brak badań bezpośrednio porównujących TIL z ADA, INF, UST, SEK i IKS, dostępne jest jedynie RCT porównujące TIL z ETA. Brak jest również danych długookresowych w kontekście długości horyzontu czasowego analizy (20 lat), co wpływa na zwiększenie niepewności związanej z wynikami analizy ekonomicznej. Ponadto populacja włączona do badań jest szersza niż wnioskowana, co również wpływa na wiarygodność wnioskowania.

Reasumując, mając na uwadze wyniki analizy ekonomicznej, zgodnie z którymi

uznaje się finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne, pod warunkiem obniżenia kosztu leczenia do poziomu zapewniającego neutralny efekt dla budżetu płatnika publicznego.

Ponadto sugeruje się uwzględnienie uwagi eksperta klinicznego w odniesieniu do zapisów wnioskowanego programu lekowego dotyczących badania przy kwalifikacji do leczenia, tj. wydłużenia akceptowalnego czasu wykonania RTG klatki piersiowej z opisem z maksymalnie 3 miesięcy do 1 roku przed kwalifikacją, co zdaniem eksperta uzasadnione jest zarówno ze względów medycznych jak i ekonomicznych.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ilumetri (tyl drakizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg tyl drakizumabu w 1 ml, 1 ampułko-strzykawka, EAN: 08430308131700– dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted] w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w nowej grupie limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Łuszczyca (ICD-10: L40.0) jest autoimmunologiczną, przewlekłą, nawracającą i wieloczynnikową chorobą zapalną skóry o trudnym do przewidzenia przebiegu, charakteryzującą się hiperproliferyacją keratynocytów oraz naciekiem komórek układu immunologicznego, takich jak limfocyty T, komórki dendrytyczne, makrofagi i neutrofile.

Charakterystyczne objawy łuszczycy to obecne na skórze wykwity mające postać różowo – czerwonych grudek pokrytych żółtawą lub srebrzystą łuską. Grudki mogą łączyć się ze sobą, zajmując znaczną powierzchnię skóry chorego. Zmiany te są najczęściej umiejscowione w okolicach kolan i łokci, na wyprostnych powierzchniach kończyn, w okolicach krzyżowych oraz na owłosionej skórze głowy.

Częstość występowania łuszczycy wśród dorosłych waha się od 0,51% do 11,43% populacji, u dzieci – od 0 do 1,37% i jest zależna od wieku, rejonu geograficznego oraz podłoża genetycznego danej osoby. Najwięcej zachorowań na łuszczycę obserwuje się u osób rasy białej (w szczególności u mieszkańców Europy północnej), najmniej wśród Azjatów oraz Inuitów. Łuszczyca występuje z taką samą częstością u obu płci, choroba może się manifestować w każdym wieku. Szacunkowa częstość występowania łuszczycy w Polsce wynosi ok. 2%, według niektórych źródeł – nawet 3% populacji. Choroba dotyka głównie osoby w wieku od 41 do 60 lat. U około 2/3 chorych łuszczyca ma przebieg łagodny, u pozostałych chorych rozwija się łuszczyca u nasileniu ciężkim (łuszczycowe zapalenie stawów, erytrodermia łuszczycowa, łuszczyca krostkowa). U 10-30% chorych z łuszczycą rozwija się łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), które może prowadzić do inwalidztwa.

Według danych Ministerstwa Zdrowia z 2016 roku rejestrowana zapadalność na łuszczycę w Polsce wynosiła 50,1 tys. przypadków. Współczynnik rejestrowanej zapadalności na 100 tys. ludności wynosił 130,5 a współczynnik rejestrowanej chorobowości na 100 tys. ludności wynosił 1,7 tys. Bezwzględna wartość chorobowości rejestrowanej, czyli łączna liczba nowych przypadków zachorowań na łuszczycę w latach 2009-2016 wynosiła 634,7 tys. osób.

Odnosząc się do rokowania – łuszczyca nie jest chorobą zagrażającą życiu, ale w znaczny sposób wpływa na jakość życia chorego i jego funkcjonowanie w społeczeństwie. Ze względu na fakt, że jest schorzeniem w znacznym stopniu obniżającym jakość życia chorego, może prowadzić do depresji a nawet prób samobójczych.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej rekomendują u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego następujące leki biologiczne: iksekizumab (IKS), sekukinumab (SEK),

ustekinumab (UST), brodalumab (BRO), guselkumab (GUS), ryzankizumab (RIS) oraz oceniany tyltrakizumab (TIL).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. obecnie ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.47. „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0) refundowane są następujące substancje czynne:

- adalimumab (produkty lecznicze Amgevita, Humira, Hyrimoz, Idacio, Imraldi),
- etanercept (produkty lecznicze Benepali, Enbrel, Erelzi),
- infliksymab (produkty lecznicze Flixabi, Remsima, Zessly),
- iksekizumab (produkt leczniczy Taltz),
- sekukinumab (produkt leczniczy Cosentyx),
- ustekinumab (produkt leczniczy Stelara).

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii uwzględnił wszystkie ww. substancje czynne, refundowane w ramach programu lekowego B.47, co należy uznać za zasadne.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Tyltrakizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/k wiążącym się specyficznym z podjednostką białkową p19 cytokiny interleukiny 23 (IL-23) bez wiązania z IL-12 i hamującym jej interakcję z receptorem IL-23. IL-23 jest naturalnie występującą cytokiną uczestniczącą w odpowiedziach zapalnych i immunologicznych. Tyltrakizumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin i chemokin.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ilumetri tyltrakizumab jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do terapii ogólnoustrojowej.

Oceniane wskazanie, z uwagi na wskazane kryteria kwalifikacji do programu lekowego, jest zawężone względem zarejestrowanego wskazania.

### **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.*

W przeglądzie systematycznym badań pierwotnych i wtórnych wnioskodawca uwzględnił 1 badanie RCT, w którym bezpośrednio porównywano skuteczność i bezpieczeństwo tyltrakizumabu (TIL) z etanerceptem (ETA) w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej:

- reSURFACE 2 (Reich 2017, Reich 2019) - badanie z randomizacją, podwójnie zaślepienie, z 4 grupami równoległymi, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe. Typ hipotezy: *superiority*. W badaniu porównywano tyltrakizumab w dawkach 100 i 200 mg względem

etanerceptu, który przez pierwszych 12 tygodni stosowany był w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu (50 mg BIW), a następnie dawkę zmniejszono do 50 mg raz na tydzień. Badanie zawierało również porównanie z placebo (PLC). Okres obserwacji: 52 tyg. (od 12.02.2013 roku do 28.09.2015 roku): etap I (od 0. do 12. tyg.): TIL 200 mg vs TIL 100 mg vs ETA vs PLC; etap II (od 12. do 28. tyg.): TIL 200 mg vs TIL 100 mg vs ETA (w 16. tyg. chorzy z grupy PLC przeszli do grupy TIL 200 mg lub TIL 100 mg); etap III (od 28. do 52. tyg. (w publikacji przedstawiono wyniki do 28. tyg.)): TIL 200 mg vs TIL 100 mg. Chorzy mogli wziąć udział w przedłużeniu badania (do 244. tyg.). Liczba pacjentów: ogółem N = 1090, w tym w grupach TIL 200 mg: n = 314, TIL 100 mg: n = 307, n = ETA: 313, PLC: n = 156. Ocena badania przeprowadzona przez wnioskodawcę według zaleceń Cochrane wykazała niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich analizowanych domenach.

Dodatkowo do analizy wnioskodawcy włączono 6 przeglądów systematycznych (Amin 2017, Bilal 2018, Cui 2018, Frampton 2019, Lee 2018, Sbidian 2017) spełniających kryterium populacji i interwencji.

W ramach metaanalizy sieciowej (NMA), porównującej pośrednio ETA z wybranymi komparatorami (adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliksymab (INF), ustekinumab (UST), iksekizumab (IKS), sekukinumab (SEK)), wnioskodawca włączył 62 publikacje dotyczące 60 badań klinicznych

W badaniach włączonych do analizy oceniano punkty końcowe według poniższych definicji oraz skal medycznych:

- Odpowiedź PASI 50 - odpowiedź PASI 50 zdefiniowano jako co najmniej 50% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej. Chorych, którzy osiągnęli odpowiedź poniżej 50% poprawy względem wartości początkowej (chorzy nieodpowiadający na leczenie) w 28. tyg., wyłączono z badania. Chorzy, którzy osiągnęli  $\geq 50\%$  oraz  $< 70\%$  poprawę w odpowiedzi PASI względem wartości początkowej, zdefiniowano jako chorych o częściowej odpowiedzi na leczenie. Im większa częstość występowania odpowiedzi PASI 50, tym większa skuteczność leczenia.
- Odpowiedź PASI 75 - odpowiedź PASI 75 zdefiniowano jako co najmniej 75% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej. Analizy pierwszorzędkowych punktów końcowych dokonano za pomocą testu Cochrań-Mantela-Haenszela, który był stratyfikowany pod względem masy ciała ( $\leq 90$  kg lub  $> 90$  kg) i wcześniejszej ekspozycji na leki biologiczne przeciwko łuszczycy. Analizy pierwszorzędkowych i drugorzędowych punktów końcowych

dokonano w całkowitej populacji chorych, w porównaniu do PLC oraz ETA. W II i III etapie badania wykonano dodatkową analizę post-hoc w populacji chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie dla drugorzędowych punktów końcowych. Im większa częstość występowania PASI 75, tym większa skuteczność leczenia.

- Odpowiedź PASI 90 - odpowiedź na leczenie PASI 90 zdefiniowano jako co najmniej 90% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej. Analizy pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dokonano w całkowitej populacji chorych, w porównaniu do PLC oraz ETA. W II i III etapie badania wykonano dodatkową analizę post-hoc w populacji chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie dla drugorzędowych punktów końcowych. Im większa częstość występowania PASI 90, tym większa skuteczność leczenia.
- Odpowiedź PASI 100 - odpowiedź na leczenie PASI 100 zdefiniowano jako całkowite zmniejszenie wyniku w skali PASI, względem wartości początkowej (rozumiane jako wyleczenie zmian łuszczycowych). Analizy pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dokonano w całkowitej populacji chorych, w porównaniu do PLC oraz ETA. W II i III etapie badania wykonano dodatkową analizę post-hoc w populacji chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie dla drugorzędowych punktów końcowych. Im większa częstość występowania PASI 100, tym większa skuteczność leczenia.
- Skala DLQI - 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. Im niższy wynik w skali DLQI, tym większa skuteczność leczenia.
- Nasilenie choroby w skali PGA - analizy pierwszorzędowych punktów końcowych dokonano za pomocą testu Cochрана-Mantela-Haenszela, który był stratyfikowany pod względem masy ciała ( $\leq 90$  kg lub  $> 90$  kg) i wcześniejszej ekspozycji na leki biologiczne przeciwko łuszczycy. Analizy pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dokonano w całkowitej populacji chorych, w porównaniu do PLC oraz ETA. W II i III etapie badania wykonano dodatkową analizę post-hoc w populacji chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie dla drugorzędowych punktów końcowych. Skala PGA (ang. *Physician's Global Assessment*) pozwala na ocenę nasilenia łuszczycy u chorego, która dokonywana jest przez lekarza. Skala mieści się w zakresie od 1 do 7, gdzie 1 wskazuje na brak objawów, natomiast 7 oznacza chorobę o ciężkim nasileniu. Poszczególne kategorie w skali oznaczają odpowiednie nasilenie choroby: 7-ciężkie nasilenie choroby; 6-umiarkowane do ciężkiego nasilenie choroby; 5-umiarkowane nasilenie choroby; 4-łagodne do umiarkowanego nasilenie choroby; 3-łagodne nasilenie choroby; 2-prawie całkowity brak nasilenia choroby; 1-brak nasilenia choroby. Ujemna wartość zmiany wyniku w skali PGA względem wartości początkowych oznacza poprawę.

Celem przedstawienia skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans,
- MD – ang. *mean difference*, różnica średnich,
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego pozytywnego punktu końcowego,
- NNH – ang. *ang. number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego.

## Skuteczność

### **Tyldrakizumab vs etanercept – porównanie bezpośrednie**

W badaniu reSURFACE 2 analiza skuteczności została przeprowadzona dla okresów obserwacji wynoszących 12 i 28 tygodni na podstawie publikacji Reich 2017 w następujących populacjach: populacja ITT (wszyscy zrandomizowani chorzy), populacja PP (chorzy z pełnej analizy danych, którzy spełniali główne kryteria włączenia i oceny) oraz populacja FAS (analiza pełnej populacji, ang. *full analysis set*).

Ponadto w publikacji Reich 2019 przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności e dla okresu obserwacji wynoszącego 148 tygodni dla następujących grup chorych:

- chorzy zrandomizowani pierwotnie do grup TIL 100 mg i TIL 200 mg, którzy uzyskali w 28 tygodniu odpowiedź PASI wynoszącą co najmniej 75% lub częściową odpowiedź na leczenie definiowaną jako uzyskanie odpowiedzi PASI w zakresie od 50% do 75% i kontynuowali terapię TIL w tej samej dawce (TIL był podawany co 12 tygodni);
- chorzy zrandomizowani pierwotnie do grupy ETA, którzy w 28 tygodniu uzyskali częściową odpowiedź lub nie odpowiedzieli na terapię (PASI <50%) i po 4-tygodniowym okresie wymywania rozpoczęli leczenie TIL w dawce 200 mg (TIL był podawany w tygodniu 32., 36. a następnie co 12 tygodni).

W badaniu zdefiniowano następujące grupy pacjentów: NRI (chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie, ang. *non-responder imputation*), OC (obserwowane przypadki, ang. *observed cases*), MI (wielokrotne przypisanie, ang. *multiple imputation*).

W ramach analizy przedstawiono wyniki badań dla punktów końcowych:

#### Odpowiedź na leczenie w skali PASI (PASI 75, 90 i 100)

Zgodnie z wynikami badania zaobserwowano istotnie statystycznie większe (od 1,59 do 3,12 razy) szanse uzyskania odpowiedzi na leczenie w skali PASI (PASI 75, 90 i 100) w grupach leczonych TIL w dawce 100 mg i TIL w dawce 200 mg niż w grupie leczonej ETA we wszystkich analizowanych populacjach i okresach obserwacji.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki dla populacji ITT (NRI) odpowiednio:

- wśród pacjentów przyjmujących TIL w dawce 100 mg odnotowano odpowiedź na leczenie w skali

- PASI 100
  - w 12 tyg. obserwacji u 38 (12,4%) pacjentów w grupie TIL 100 mg vs 15 (4,8%) w grupie ETA. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 2,81 razy większa w grupie TIL 100 mg vs ETA; OR = 2,81 95%CI (1,51; 5,22);

Nie przedstawiono wyników w 28 tyg. okresie obserwacji.

- PASI 90
  - w 12 tyg. obserwacji u 119 (38,8%) pacjentów w grupie TIL 100 mg vs 67 (21,4%) w grupie ETA. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 2,32 razy większa w grupie TIL 100 mg vs ETA; OR = 2,32 95%CI (1,63; 3,31);

Nie przedstawiono wyników w 28 tyg. okresie obserwacji.

- PASI 75
  - w 12 tyg. obserwacji u 188 (61,2%) pacjentów w grupie TIL 100 mg vs 151 (48,2%) w grupie ETA. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 1,69 razy większa w grupie TIL 100 mg vs ETA; OR = 1,69 95%CI (1,23; 2,33);

- w 28 tyg. obserwacji u 216 (73,5%) pacjentów w grupie TIL 100 mg vs 155 (53,6%) w grupie ETA. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 2,39 razy większa w grupie TIL 100 mg vs ETA; OR = 2,39 95%CI (1,69; 3,39);
- wśród pacjentów przyjmujących TIL w dawce 200 mg odnotowano odpowiedź na leczenie w skali
- PASI 100
  - w 12 tyg. obserwacji u 37 (11,8%) pacjentów w grupie TIL 200 mg vs 15 (4,8%) w grupie ETA. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 2,65 razy większa w grupie TIL 200 mg vs ETA; OR = 2,65 95%CI (1,42; 4,94);  
Nie przedstawiono wyników w 28 tyg. okresie obserwacji.
  - PASI 90
  - w 12 tyg. obserwacji u 115 (36,6%) pacjentów w grupie TIL 200 mg vs 67 (21,4%) w grupie ETA. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 2,12 razy większa w grupie TIL 200 mg vs ETA; OR = 2,12 95%CI (1,49; 3,02);  
Nie przedstawiono wyników w 28 tyg. okresie obserwacji.
  - PASI 75
  - w 12 tyg. obserwacji u 206 (65,6%) pacjentów w grupie TIL 200 mg vs 151 (48,2%) w grupie ETA. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 2,05 razy większa w grupie TIL 200 mg vs ETA; OR = 2,05 95%CI (1,48; 2,82);
  - w 28 tyg. obserwacji u 217 (72,3%) pacjentów w grupie TIL 200 mg vs 155 (53,6%) w grupie ETA. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 2,26 razy większa w grupie TIL 200 mg vs ETA; OR = 2,26 95%CI (1,60; 3,18).

Wyniki uzyskane w pozostałych wyodrębnionych w badaniu populacjach są podobne do uzyskanych w populacji ITT.

Podsumowując, wyniki uzyskane przez pacjentów przyjmujących TIL w dawce 100 mg wskazują, że większość chorych, tj. od ok. 73% do 91,2% (w zależności od analizowanej populacji), którzy w 28 tygodniu leczenia osiągnęła całkowitą odpowiedź na leczenie, uzyskuje odpowiedź PASI 75 w 148 tygodniu terapii.

W grupie chorych, którzy byli poddani leczeniu TIL w dawce 200 mg odsetki te są jeszcze wyższe (od ok. 80% do ok. 92% chorych). Zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów publikacji, u 8 z 10 chorych, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 w 28 tygodniu utrzymywała się ona aż do 148 tygodnia (analiza NRI).

Pacjenci, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL 100 mg w 28 tygodniu osiągnęli PASI 75 w 148 tygodniu z częstością od ok. 32% do ok. 66% (w zależności od analizowanej populacji). W grupie otrzymujących TIL 200 mg odsetki te były wyższe (od ok. 47% do ok. 65%).

W przypadku pacjentów stosujących TIL w dawce 100 mg i 200 mg wyniki wskazują, że większość tych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie w 28 tygodniu osiągnęła odpowiedź PASI 90 w czasie 148 tygodni (ok. 54% do 69%).

U pacjentów, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w czasie 28 tygodni, odpowiedź PASI 90 odnotowano u 25% do 45,5% chorych w grupie TIL 100 mg oraz u około 27% do ok. 36% w grupie pacjentów z grupy TIL 200 mg.

W grupie pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie TIL w czasie 28 tygodni, odpowiedź PASI 100 w czasie 148 tygodni obserwowano u 29% do ok. 36% pacjentów z grupy TIL 100 mg oraz u ok. 32% do ok. 38% pacjentów z grupy TIL 200 mg.



W grupie pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie TIL w 28 tygodniu odpowiedź PASI 100 stwierdzono w 148 tygodniu u 10% do ok. 18% (w zależności od analizowanej populacji) dla pacjentów z grupy TIL 100 mg oraz dla ok. 13% do 17% z grupy TIL 200 mg.

#### Aktywność choroby

Podsumowując, w przypadku TIL 100 mg po 28 tygodniach leczenia wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy TIL 100 mg vs ETA w zakresie nasilenia objawów w skali PGA w populacjach FAS (NRI), PP (NRI) oraz ITT (NRI). Natomiast wyniki w ww. populacjach w okresie obserwacji 12 tygodni nie uzyskały znamienności statystycznej.

W analizie TIL 200 mg odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie nasilenia objawów w skali PGA na korzyść TIL vs ETA w okresie obserwacji 12 i 28 tygodni w populacji FAS (NRI), PP (NRI) oraz w okresie obserwacji 12 tygodni w populacji ITT (NRI).

W populacji ITT (NRI) aktywność choroby zdefiniowaną jako zmiana nasilenia choroby w skali PGA (wynik w skali PGA wynoszący 0 lub 1 z co najmniej 2-stopniową redukcją wyniku względem wartości początkowych):

- wśród pacjentów przyjmujących TIL w dawce 100 mg

- o w 28 tyg. obserwacji odnotowano u 190 (64,6%) pacjentów w grupie TIL 100 mg vs 131 (45,3%) w grupie ETA. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była istotnie statystycznie 2,20 razy większa w grupie TIL 100 mg vs ETA; OR = 2,20 95%CI (1,58; 3,07);  
W 12 tyg. obserwacji różnice nie były istotne statystycznie.

- wśród pacjentów przyjmujących TIL w dawce 200 mg

- o w 12 tyg. obserwacji odnotowano u 186 (59,2%) pacjentów w grupie TIL 200 mg vs 149 (47,6%) w grupie ETA. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była istotnie statystycznie 1,60 razy większa w grupie TIL 200 mg vs ETA; OR = 1,60 95%CI (1,17; 2,19).  
Nie przedstawiono wyników w 28 tyg. okresie obserwacji.

#### Ocena jakości życia

Wyniki przedstawiono dla populacji FAS dla obserwowanych przypadków.

Podsumowując, w okresie obserwacji 12 tygodni, odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik w skali DLQI 0 lub 1 był wyższy w grupie TIL 100 mg w porównaniu z ETA, jednak różnice nie były istotne statystycznie. W 28 tygodniu odnotowano znaczny wzrost odsetka pacjentów, w grupie TIL 100 mg ok. 14% wzrost, a w grupie ETA ok. 3%, różnice pomiędzy grupami w tym okresie obserwacji były istotne statystycznie.

W populacji pacjentów przyjmujących TIL w dawce 100 mg

- o w 28 tyg. obserwacji wynik w skali DLQI 0 lub 1 odnotowano u 157 (54,0%) pacjentów w grupie TIL 100 mg vs 111 (38,9%) w grupie ETA. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była istotnie statystycznie 1,84 razy większa w grupie TIL 100 mg vs ETA; OR = 1,84 95%CI (1,32; 2,56);

W przypadku TIL w dawce 200 mg w obydwu poddanych analizie okresach obserwacji wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej:

- o w 12 tyg. obserwacji wynik w skali DLQI 0 lub 1 odnotowano u 145 (46,9%) pacjentów w grupie TIL 200 mg vs 108 (36,0%) w grupie ETA. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była istotnie statystycznie 1,57 razy większa w grupie TIL 200 mg vs ETA; OR = 1,57 95%CI (1,14; 2,17);
- o w 28 tyg. obserwacji wynik w skali DLQI 0 lub 1 odnotowano u 193 (65,0%) pacjentów w grupie TIL 200 mg vs 111 (38,9%) w grupie ETA. Szansa wystąpienia ww. punktu

końcowego była istotnie statystycznie 2,91 razy większa w grupie TIL 200 mg vs ETA; OR = 2,91 95%CI (2,08; 4,07).

Analiza danych dotyczących zmiany wyniku w skali DLQI wykazała istotną statystycznie przewagę TIL w obydwu ocenianych dawkach nad ETA w okresie obserwacji wynoszącym zarówno 12, jak i 28 tygodni.

#### Ocena czasu do wystąpienia nawrotu choroby

Mediana czasu do utraty odpowiedzi PASI 75 wynosi od 20 do 25 tygodni w zależności od zastosowanej uprzednio dawki TIL. Natomiast mediana czasu do wystąpienia utraty odpowiedzi PASI 90 wynosi odpowiednio 16 i 20 tygodni dla pacjentów wcześniej leczonych TIL 100 i TIL 200. Przy czym wyniki nie były istotne statystycznie.

#### TIL vs ADA, ETA, INF, UST, IKS, SEK (NMA - porównanie pośrednie)

##### PASI 50

##### PASI 75

##### PASI 90

##### Jakość życia

##### Bezpieczeństwo

#### Tyldrakizumab vs etanercept – porównanie bezpośrednie

W badaniu reSURFACE 2 (publikacje Reich 2017 i Reich 2019) analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji wszystkich leczonych uczestników (APAT, ang. *allparticipants-as-treated*) (wszyscy

zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku w I etapie badania lub w II etapie badania).

Dane dotyczące bezpieczeństwa w badaniu przedstawiono w podziale na etapy badania, tj. dla okresu do 12 tygodnia oraz od 13 do 28 tygodnia.

### Zgony

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania zgonów. Stwierdzono 1 przypadek zgonu w grupie TIL 100 mg, w przypadku którego nie było możliwe jednoznaczne określenie jego przyczyny.

W czasie 148 tygodni łącznie odnotowano 9 zgonów, z których 6 stwierdzono wśród pacjentów z grupy TIL 100 mg i 3 w grupie pacjentów leczonych TIL 200 mg. Zgony nie były związane z badanym lekiem.

### Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych zaburzeń analizowano na podstawie danych uzyskanych z okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni oraz z okresu obserwacji od 13 do 28 tygodnia. Zastosowany podział jest istotny dla interpretacji wyników ze względu na zastosowaną w tych okresach dawkę ETA, tj. w pierwszym okresie chorzy przyjmowali 50 mg dwa razy w tygodniu, a po 12. tygodniu dawka wynosiła 50 mg w tygodniu.

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały u pacjentów leczonych TIL 100 mg istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie ETA w obydwu okresach obserwacji:

- o w 12 tyg. obserwacji zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 136/307 (44,3%) pacjentów w grupie TIL 100 mg vs 169/313 (54,0%) w grupie ETA. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była istotnie statystycznie o 32% mniejsza w grupie TIL 100 mg vs ETA; OR = 0,68 95%CI (0,49; 0,93);
- o w 13-28 tyg. obserwacji zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 135/294 (45,9%) pacjentów w grupie TIL 100 mg vs 164/289 (56,7%) w grupie ETA. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była istotnie statystycznie o 35% mniejsza w grupie TIL 100 mg vs ETA; OR = 0,65 95%CI (0,47; 0,90).

Dla dawki TIL 200 mg istotne statystycznie różnice pomiędzy TIL 200 mg vs ETA wystąpiły w okresie obserwacji 13-28 tyg.

- o zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły u 135/299 (45,2%) pacjentów w grupie TIL 200 mg vs 164/289 (56,7%) w grupie ETA. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była istotnie statystycznie o 37% mniejsza w grupie TIL 200 mg vs ETA; OR = 0,63 95%CI (0,45; 0,87).

Istotność statystyczna została wykazana także w przypadku występowania rumienia w miejscu wkłucia w 12 tygodniu obserwacji na korzyść ocenianej interwencji.

- o w przypadku dawki TIL 100 mg występowanie rumienia w miejscu wkłucia odnotowano u 2/307 (0,7%) pacjentów w grupie TIL 100 mg vs 27/313 (8,6%) w grupie ETA. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była istotnie statystycznie o 99,3% mniejsza w grupie TIL 100 mg vs ETA; OR = 0,07 95%CI (0,02; 0,29);
- o w przypadku dawki TIL 200 mg występowanie rumienia w miejscu wkłucia odnotowano u 2/314 (0,6%) pacjentów w grupie TIL 200 mg vs 27/313 (8,6%) w grupie ETA. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była istotnie statystycznie o 99,3% mniejsza w grupie TIL 200 mg vs ETA; OR = 0,07 95%CI (0,02; 0,29).

W przypadku analizy pozostałych zaburzeń nie wykazano istotności statystycznej.

Wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie skumulowanych danych z badań reSURFACE 1 i reSURFACE 2 (publikacja Reich 2019) w okresie obserwacji wynoszącym 148 tygodni (całkowita ekspozycja na TIL 100 mg i TIL 200 mg wynosiła 4061,2 pacjentolat). W okresie tym nie stwierdzono występowania zgonów związanych z przyjmowaniem TIL. W czasie 148 tygodni okresu obserwacji częściej odnotowywano działania i zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych TIL w porównaniu leczonymi ETA bądź przyjmującymi PLC.

W grupie TIL 100 mg najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi były zapalenie nosogardzieli (205 zdarzeń), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (139 zdarzeń) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (76 zdarzeń). W grupie pacjentów stosujących TIL 200 mg również te zaburzenia odnotowywano najczęściej.

Do zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania zaliczono zakażenia o ciężkim nasileniu, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz reakcje nadwrażliwości na lek. Spośród nich najczęściej stwierdzano reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

### **TIL vs ADA, ETA, INF, UST, IKS, SEK (NMA - porównanie pośrednie)**

#### **Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem**



#### **Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa**

Zgodnie z ChPL Ilumetri działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to zakażenia górnych dróg oddechowych, natomiast występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) to: ból głowy, zapalenie żołądka i jelit, nudności, biegunka, ból w miejscu wstrzyknięcia oraz ból pleców.

Na stronach internetowych instytucji monitorujących bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych odnaleziono następujące komunikaty i informacje odnoszące się do wnioskowanej technologii:

- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) – odnaleziono 1 komunikat z 2018 r., w którym przedstawiono informacje dotyczące możliwego zwiększenia ryzyka zakażenia, które może wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Ilumetri. Zwrócono uwagę na konieczność poinstruowania chorych, aby zasięgnęli porady lekarskiej, jeśli wystąpią oznaki lub objawy klinicznie istotnego przewlekłego lub ostrego zakażenia. Jeśli dojdzie do ciężkiego zakażenia, należy monitorować stan chorego oraz rozważyć przerwanie leczenia z wykorzystaniem Ilumetri do czasu ustąpienia zakażenia. Leczenie TIL nie powinno być rozpoczynane u chorych z klinicznie istotnym zakażeniem do czasu jego wyleczenia lub wdrożenia adekwatnego leczenia. U chorych z przewlekłym zakażeniem lub nawracającą infekcją w wywiadzie należy rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z leczenia przed rozpoczęciem terapii lekiem Ilumetri.

W dokumencie przedstawiono także ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące gruźlicy, tj. konieczności oceny chorego pod kątem zakażenia gruźlicą przed rozpoczęciem terapii TIL. Leczenie utajonej postaci gruźlicy należy rozpocząć przed rozpoczęciem terapii TIL. Zwrócono uwagę, iż u chorych z utajoną postacią gruźlicy, którzy otrzymywali jednocześnie TIL oraz stosowali profilaktykę przeciwgruźliczą, nie rozwinęła się aktywna postać gruźlicy. Należy monitorować chorych, u których występują objawy czynnej postaci gruźlicy w trakcie

i poleceniu TIL. Należy rozważyć leczenie przeciwegruźlicze przed rozpoczęciem terapii TIL u chorych z utajoną lub czynną postacią gruźlicy w wywiadzie. Nie należy podawać TIL chorym z czynną postacią gruźlicy.

W dokumencie zamieszczono także informacje, dotyczące najczęściej występujących ( $\geq 1\%$ ) działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych u chorych leczonych Ilumetri, tj.: zakażenie górnych dróg oddechowych (obejmujące zapalenie nosogardzieli, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła), reakcja w miejscu wstrzyknięcia, biegunka. Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Ilumetri należy rozważyć aktualizację wszystkich szczepień, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Nie należy stosować żywych szczepionek u chorych leczonych Ilumetri. Dane dotyczące odpowiedzi na szczepionkę żywą lub inaktywowaną nie są dostępne.

- Na stronach URPL i EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa produktu Ilumetri.

Zgodnie z informacjami na podstawie danych WHO (strona internetowa VigiAccess) po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego tyldrakizumab najczęściej występowały zaburzenia ogólne (w liczbie 46), zakażenia (39) i zaburzenia skóry (36).

#### Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- brak badań dla bezpośredniego porównania TIL względem wszystkich leków biologicznych wskazanych jako komparatory;
- [redacted];
- 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);
- brak możliwości przeprowadzenia NMA dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 24-28 tygodni;
- w analizie możliwe było wykorzystanie wyników dla INF z badań dla okresu obserwacji krótszego od założonego jako punkt oceny odpowiedzi na leczenie w Programie lekowym (większość badań zawierała wyniki dla 10 tygodni, podczas gdy zgodnie z Programie lekowym ocena powinna nastąpić w 14 tygodniu);
- w badaniu reSURFACE 2 podano, że ok. 12-13% chorych (w zależności od grupy) było uprzednio leczonych terapią biologiczną, natomiast kryteria włączenia do programu lekowego wymagały niepowodzenia co najmniej 2 metod klasycznej terapii systemowej, dlatego populacja z badań jest szersza niż wnioskowana;
- brak długoterminowych danych o skuteczności praktycznej dla wnioskowanej technologii, co może wynikać z faktu, iż oceniana technologia jest stosunkowo nowa.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące kwestie:

- niższa jakość wyników odczytanych z wykresów.

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



## 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.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 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.

W ramach analizy ekonomicznej dotyczącej stosowania produktu leczniczego Ilumetri (tyludrakizumab) w leczeniu chorych na umiarkowaną i ciężką postać łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” zastosowano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA). Wnioskowaną interwencję porównano z substancjami czynnymi, refundowanymi w ramach programu lekowego B.47 (adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliksymab (INF), ustekinumab (UST), iksekizumab (IKS), sekukinumab (SEK)).

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ)
- perspektywa wspólna (NFZ + pacjent). W związku z zaniechywanymi kosztami po stronie świadczeniobiorców odstąpiono od przedstawienia wyników z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent), wyniki z tej perspektywy można uznać za praktycznie tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego,
- horyzont czasowy 30 lat,
- uwzględnione koszty: leków, przepisania i podania leków, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia wspomagającego, diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.
- nie uwzględniono kosztów kwalifikacji pacjentów do programu lekowego, które stanowią koszty nieróżnicujące.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

Oszacowana, uwzględniająca założenia analizy podstawowej wnioskodawcy, cena progowa zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku wynosi:

- Dla porównania TIL vs ETA: [REDACTED];
- Dla porównania TIL vs ADA: [REDACTED];
- Dla porównania TIL vs INF: [REDACTED];
- Dla porównania TIL vs UST: [REDACTED];
- Dla porównania TIL vs SEK: [REDACTED];
- Dla porównania TIL vs IKS: [REDACTED].

Wnioskowana cena zbytu netto za opakowanie leku wynosi [REDACTED].

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę probabilistyczną i deterministyczną.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

**Ograniczenia**

Najważniejsze ograniczenia analizy wnioskodawcy związane są z następującymi aspektami:

- Należy zwrócić uwagę, że w przypadku wszystkich, poza TIL vs ETA, porównań bazowano na wynikach metaanalizy sieciowej z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących uwzględnione technologie. Zatem wszystkie ograniczenia analizy klinicznej mają bezpośrednie przełożenie na wiarygodność wyników przedstawionej analizy ekonomicznej. [Redacted text]
- Warto również zwrócić uwagę na niepewność danych dotyczących odsetka pacjentów stosujących TIL w dawce 200 mg, [Redacted text]

**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 rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

### **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 w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego leku Ilumetri (tyldrakizumab) w leczeniu chorych na umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego B.47 Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L.40.0) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od września 2020 roku do końca sierpnia 2022 r. Uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej oszacowano [redacted]

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet w perspektywie NFZ:

- [redacted]
- [redacted]

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przeprowadził analizę jednokierunkową (warianty minimalny i maksymalny).

[redacted]

[redacted]

Dodatkowo przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości w zakresie m.in. [redacted]

[redacted]

### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące założenia:

- Należy zwrócić uwagę, [redacted]
- Warto również zwrócić uwagę na niepewność oszacowań udziałów w rynku dla poszczególnych leków objętych PL ze względu na trudny do przewidzenia wpływ wielu zmiennych na przepływ pacjentów.

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Ze względu na wyniki analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet płatnika publicznego zasadne jest pogłębienie RSS i redukcja kosztu leku do poziomu zapewniającego neutralny efekt dla budżetu płatnika publicznego.

### Uwagi do programu lekowego

Ekspert kliniczny zgłosił następujące uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego:

- w odniesieniu do badania przy kwalifikacji do leczenia  
Według eksperta należy wydłużyć akceptowalny czas wykonania RTG klatki piersiowej z opisem z maksymalnie 3 miesięcy do 1 roku przed kwalifikacją, co zdaniem eksperta uzasadnione jest zarówno ze względów medycznych jak i ekonomicznych.
- w odniesieniu do czasu leczenia w programie  
Ekspert, powołując się na postulaty Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego oraz Konsultanta Krajowego ds. dermatologii i wenerologii sugeruje zniesienie w programie ograniczenia czasowego w leczeniu.

Resumując, w opinii Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości, uwzględnienie uwagi dotyczącej badania przy kwalifikacji do leczenia w treści wnioskowanego programu jest zasadne.

### 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.*

*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 przedstawiono propozycje rozwiązań, które pokrywają wzrost wydatków oszacowany w ramach analizy wpływu na budżet.

### Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania:

- polskie - Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) 2020,

- europejskie - European Dermatology Forum / European Academy of Dermatology and Venereology / International Psoriasis Council (EDF/EADV/IPC) 2015/2017,
- amerykańskie - American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation (AAD-NPF) 2019,
- francuskie - French Society of Dermatology (FSD) 2018,
- brytyjskie - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017/2019,
- brytyjskie - British Association of Dermatologists (BAD) 2017,
- włoskie - Gisoni 2017.

Spośród odnalezionych wytycznych jedynie wytyczne PTD 2020, NICE 2019 i AAD-NPF 2019 odniosły się do tyldrakizumabu, co najprawdopodobniej wynika z faktu jego rejestracji w 2018 r. Zgodnie z wytycznymi PTD 2020 obecnie w Polsce stosowane są trzy leki hamujące działanie IL-23: guselkumab, ryzankizumab i tyldrakizumab. Leki te wykazują dużą skuteczność (PASI75 uzyskuje około 80–90% chorych, a PASI-90 około 70%) i korzystny profil bezpieczeństwa. Według rekomendacji AAD-NPF tyldrakizumab jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Jednak żadne z wytycznych nie wskazują wyższości czy niższości tyldrakizumabu w stosunku do pozostałych terapii.

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej zalecają rozpoczęcie terapii lekami biologicznymi po niepowodzeniu terapii systemowej np. metotreksatem lub cyklosporyną. Rekomendowane leki biologiczne to: iksekizumab (IKS), sekukinumab (SEK), ustekinumab (UST), brodalumab (BRO), guselkumab (GUS), ryzankizumab (RIS) oraz tyldrakizumabu (TIL) – zalecane u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niepowodzenie, przeciwwskazania lub nietolerancję terapii lekami systemowymi.

W rekomendacjach AAD-NPF 2019 wszystkie zalecane terapie (ETA, INF, ADA, UST, GUS, TIL, SEK, IKS, BRO) jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego otrzymały siłę rekomendacji A. Jedynie ryzankizumab miał siłę rekomendacji B, prawdopodobnie ze względu na fakt, iż w momencie publikowania wytycznych, substancja ta nie była jeszcze zatwierdzona do stosowania przez FDA. Natomiast certolizumab nie miał wyszczególnionej siły rekomendacji. Zgodnie z wytycznymi FSD 2019 INF i ETA otrzymały rekomendację w skali GRADE: A, natomiast ADA rekomendację B. Pozostałe wymienione opcje terapeutyczne (UST, SEK, IKS) nie miały wyszczególnionej siły rekomendacji. Wytyczne EDF/EADV/IPC 2015/2017 rekomendują stosowanie ADA, ETA, INF oraz UST u pacjentów z łuszczycą plackowatą umiarkowaną do ciężkiej, u których nie uzyskano odpowiedzi na fototerapię lub klasyczne leczenie systemowe, lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania tych terapii. Wytyczne nie rekomendują żadnego z preparatów jako leku pierwszego wyboru. Rekomendacja ta jest uznana za silną, opartą na dowodach i konsensusie ekspertów. Dodatkowo aktualizacja z 2017 r. rekomenduje leczenie SEK jako leczenie indukcyjne i leczenie długoterminowe, ta rekomendacja również została uznana za silną, opartą na dowodach i porozumieniu. Rekomendacja BAD 2017 wyszczególnia INF, ADA i UST i siła tych rekomendacji jest mocna. W przypadku SEK rekomendacja jest uznana za słabą. Natomiast rekomendacje ETA i IKS nie posiadają siły rekomendacji. W wytycznych PTD 2020, NICE 2017/2019 oraz Gisoni 2017 nie podano poziomu dowodów naukowych i siły rekomendacji.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych, odnoszących do finansowania wnioskowanej technologii w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w tym:

3 pozytywne

- Haute Autorité de Santé (HAS) 2020 Francja – zgodnie z uzasadnieniem wykazano wyższość tyldrakizumabu w dawce 100 mg i 200 mg w porównaniu z placebo pod względem odpowiedzi

PASI 75/90/100 i odpowiedzi PGA 0 lub 1 oraz wykazano wyższość tyltrakizumabu w porównaniu z etanerceptem.

- Scottish Medicines Consortium (SMC 2019 Szkocja – według uzasadnienia tyltrakizumab jest rekomendowany do ograniczonego stosowania u chorych, którzy nie zareagowali na konwencjonalne terapie ogólnoustrojowe (w tym cyklosporynę, metotreksat i fototerapię), nie tolerują ich lub istnieją u nich przeciwwskazania do stosowania wymienionych terapii.
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2018 Australia – w uzasadnieniu wskazano, że kliniczna potrzeba dodatkowego leku z grupy bLMPCh była niska, jednakże przyznano, że rekomendacja dodatkowego produktu leczniczego może wiązać się z korzyścią dla części chorych.

PBAC uznał, że wydanie pozytywnej rekomendacji dla tyltrakizumabu będzie miało minimalny wpływ na budżet Programu Świadczeń Farmaceutycznych (PBS, ang. *Pharmaceutical Benefits Scheme*).

#### 1 pozytywną warunkową

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019 Wielka Brytania – w uzasadnieniu wskazano, że tyltrakizumab jest rekomendowany jako alternatywna (względem innych biologicznych terapii systemowych) opcja leczenia u chorych na łuszczycę plackowatą tylko wtedy, gdy:
  - ✓ choroba przebiega z ciężkim nasileniem, co zdefiniowano jako wynik w skali PASI  $\geq 10$  oraz DLQI  $\geq 10$ ;
  - ✓ terapia innymi lekami systemowymi okazała się nieskuteczna (włączając: cyklosporynę, metotreksat i fotochemioterapię) lub gdy istnieją przeciwwskazania do jej stosowania lub brak tolerancji;
  - ✓ produkt odpowiedzialny zapewni odpowiednio ustaloną cenę produktu leczniczego.,

#### 1 negatywną

- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2018 Walia – w uzasadnieniu wskazano, że wniosek o wydanie rekomendacji spełniał kryteria odrzucenia w związku z oceną NICE.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Ilumetri finansowany jest

#### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.03.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1922.2019.12.KŻ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Ilumetri (tyltrakizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg tyltrakizumabu w 1 ml, 1 ampułko-strzykawka, EAN: 08430308131700 w ramach programu lekowego: „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 48/2020 z dnia 5 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Ilumetri (tyltrakizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2020 z dnia 5 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Ilumetri (tylindakizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”.
2. Raport nr OT.4331.10.2020 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ilumetri (tylindakizumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej(ICD-10 L40.0)«”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 23.07.2020 r.