



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Skyrizi (ryzankizumab)

w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy
plackowatej (ICD-10: L40.0)

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4231.41.2022

Data ukończenia: 17.11.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (AbbVie Sp. z o.o.).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

95% CI	przedział ufności dla $\alpha=0,05$
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
COVID-19	choroba koronawirusowa typu 2019 (od ang. coronavirus disease 2019)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowo / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
Komparator	<i>interwencja alternatywna finansowana w tożsamym wskazaniu ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</i>
LEK	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981)
Lek	<i>substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne</i>
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)
PESEL	numer identyfikacyjny zgodny z Powszechnym Elektronicznym Systemem Ewidencji Ludności
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)

RCT	randomizowane badania kliniczne
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	system monitorowania programów terapeutycznych
SWIAD	baza świadczeń NFZ
Technologia	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach <i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i></p> <p>lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i></p> <p><i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i></p>
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WBC	liczba leukocytów
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	15
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej	15
3.3.2. Liczebność populacji	15
3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne	21
3.3.4. Stosowane opcje terapeutyczne w PL B.47 – analiza schematu leczenia	21
3.3.5. Refundacja u pacjentów – obciążenie budżetu	24
3.3.6. Opinie ekspertów klinicznych	30
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	31
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	31
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	34
3.5. Refundowane technologie medyczne	35
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	36
4. Ocena analizy klinicznej	37
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	37
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	37
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	39
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	39
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	41
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	47
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	50
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	50
4.2.1.1. Analiza skuteczności klinicznej	51
4.2.1.2. Analiza bezpieczeństwa	60

4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	64
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	64
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	68
4.3.	Komentarz Agencji do analizy klinicznej	69
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	70
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	70
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	70
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	71
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	72
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	72
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	73
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	73
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	74
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	75
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	75
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	75
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	75
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	76
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	76
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	77
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	79
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	81
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	81
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	81
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	82
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	83
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	84
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	87
11.	Kluczowe informacje i wnioski	89
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	95
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	96
14.	Źródła.....	97

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 12.09.2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.734.2022.12.RBO
PLR.4500.735.2022.11.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Skyrizi (ryzankizumab)
-

Wnioskowana technologia:

- Skyrizi, risankizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, wstrzyk., GTIN: 08054083023021,
- Skyrizi, risankizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 2, amp.-strzyk. 0,83 ml + 2 gaziki, GTIN: 08054083019277

w ramach programu lekowego

„Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”.

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto¹:

150 mg/ml, 1, wstrzyk., GTIN: 08054083023021

75 mg, 2, amp.-strzyk. 0,83 ml + 2 gaziki, GTIN: 8054083019277

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny:

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

Wnioskodawca:

AbbVie Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa
Polska

¹ w trakcie procedowania wniosku, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, doszło do obniżenia ceny zbytu netto dla produktu Skyrizi do poziomu

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 12.09.2022 r., znak PLR.4500.734.2022.12.RBO oraz PLR.4500.735.2022.11.RBO (data wpływu do AOTMiT 12.09.2022 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Skyrizi, risankizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, wstrzyk., GTIN: 08054083023021,
- Skyrizi, risankizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 2, amp.-strzyk. 0,83 ml + 2 gaziki, GTIN: 08054083019277

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

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 6.10.2022 r., znak OT.4231.41.2022.MRd.7. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 27.10.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████ Skyrizi (ryzankizumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej. Analiza problem decyzyjnego, wersja 1.2, Warszawa 26.10.2022
- ██████████ Skyrizi (ryzankizumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej. Analiza kliniczna, wersja 1.2, Warszawa 26.10.2022
- ██████████, Skyrizi (ryzankizumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej. Analiza ekonomiczna, wersja 1.2, Warszawa 26.10.2022
- ██████████, Skyrizi (ryzankizumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.2, Warszawa 26.10.2022
- ██████████, Skyrizi (ryzankizumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej. Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.2, Warszawa 26.10.2022

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – GTIN	Skyrizi (ryzankizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, wstrzyk., GTIN: 08054083023021, Skyrizi (ryzankizumab), roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 2, amp.-strzyk. 0,83 ml + 2 gaz ki, GTIN: 08054083019277
Kod ATC	L04AC18, leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin
Substancja czynna	ryzankizumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)
Dawkowanie	Zalecana dawka to 150 mg podawana we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni (dwa wstrzyknięcia dawki 75 mg w ampułko-strzykawce lub jedno wstrzyknięcie dawki 150 mg we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lub w ampułko-strzykawce). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi po 16 tygodniach leczenia. U niektórych pacjentów z łuszczycą plackowatą z początkową częściową odpowiedzią na leczenie może następnie wystąpić poprawa, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni.
Droga podania	podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ryzankizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 1 immunoglobuliny G (IgG1), które z wysokim powinowactwem selektywnie wiąże się z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny interleukiny 23 (IL-23) bez wiązania się z IL-12 i hamuje jej interakcję z kompleksem receptora dla IL-23. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, ryzankizumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.

Źródło: ChPL Skyrizi

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 26.04.2019 r. Nr pozwolenia: EU/1/19/1361/002, EU/1/19/1361/001
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Łuszczycza plackowata</u> Produkt leczniczy Skyrizi jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia ogólnego. <u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u> Produkt leczniczy Skyrizi w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) jest niewystarczająca lub które nie tolerują takiego leczenia.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków

Źródło: ChPL Skyrizi

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Skyrizi (ryzankizumab) był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Został pozytywnie zaopiniowany przez Prezesa Agencji oraz Radę Przejrzystości. W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące produktu leczniczego Skyrizi (ryzankizumab)

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 90/2019 z dnia 16 października 2019	<p>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</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>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).</p> <p>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).</p>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2022 z dnia 14 października 2019	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Skyrizi (ryzankizumab), roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,83 ml, 2 ampułko-strzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem, EAN: 08054083019277, w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p>Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Lek wymieniany jest w części wytycznych poświęconych terapii łuszczycy jako opcja terapeutyczna w III linii terapii, w przypadku braku odpowiedzi na inne interwencje ogólne.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	150 mg/ml, 1, wstrzyk., GTIN: 08054083023021 [redacted] ² 75 mg, 2, amp.-strzyk. 0,83 ml + 2 gaziki, GTIN: 8054083019277 [redacted] ²
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	1211.0, Ryzankizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

² w trakcie procedowania wniosku, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, doszło do obniżenia ceny zbytu netto dla produktu Skyrizi do poziomu [redacted]

3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)
<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej. 2. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: <ol style="list-style-type: none"> a) pacjenci w wieku: <ol style="list-style-type: none"> 1) 18 lat i powyżej lub 2) 6 lat i powyżej - w przypadku kwalifikacji do terapii etanerceptem; b) pacjenci: <ol style="list-style-type: none"> 1) z ciężką postacią łuszczycy plackowatej albo 2) z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej – w przypadku kwalifikacji do terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, certolizumabem pegol, tyltrakizumabem lub ryzankizumabem <p>– którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego;</p> c) pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskazaniami: <ol style="list-style-type: none"> 1) PASI większym niż 18 – w przypadku kwalifikacji do terapii sekukinumabem, iksekizumabem, ustekinumabem lub guselkumabem albo PASI większym niż 10 – w przypadku kwalifikacji do terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, certolizumabem pegol, tyltrakizumabem lub ryzankizumabem <p>oraz</p> 2) DLQI (ewentualnie CDLQI) większym niż 10, <p>oraz</p> 3) BSA większym niż 10; d) pacjenci, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych klasycznych metod ogólnych zastosowanych zgodnie aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC, a w przypadku pacjentów od 6 do 18 roku życia po nieskuteczności leczenia miejscowego lub ogólnego zgodnie aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC lub pacjenci, u których występują przeciwwskazania do zastosowania metod terapii ogólnej zgodnie z rekomendacjami zgodnie aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC. 3. Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni etanerceptem, infliksymabem, sekukinumabem, iksekizumabem, guselkumabem, ryzankizumabem, certolizumabem pegol lub tyltrakizumabem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie. 4. W przypadkach, w których zmiany łuszczycowe zajmują miejsca szczególne, takie jak skóra owłosiona głowy lub twarzy lub okolic narządów płciowych lub rąk lub stóp lub paznokci, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia biologicznego w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną. 5. W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym odbywa się leczenie biologiczne.
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt C ppkt 1-2; 2. utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących to znaczy: <ol style="list-style-type: none"> 1) PASI większy niż 10 – jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI był mniejszy niż 18 albo PASI większy niż 18 – jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI był większy niż 18 <p>oraz</p>

	<p>2) BSA większy niż 10, oraz</p> <p>3) DLQI (ew. CDLQI) większy niż 10;</p> <p>3. wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, którym prowadzona jest terapia, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną.</p>
C. Adekwatna odpowiedź na leczenie	<p>1. po 4 miesiącach (\pm 30 dni) terapii zmniejszenie wartości wskaźnika PASI o co najmniej 75% lub</p> <p>2. po 4 miesiącach (\pm 30 dni) terapii zmniejszenie wartości wskaźnika PASI o co najmniej 50% oraz poprawa jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI (ew. CDLQI) o przynajmniej 5 punktów.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>1. W przypadku kwalifikacji do terapii sekukinumabem, ksekizumabem, ustekinumabem, guselkumabem lub tyltrakizumabem:</p> <p>1) Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w opisie przedmiotowego programu, jednak nie dłużej niż do 96 tygodni.</p> <p>2) W uzasadnionych przypadkach potwierdzonych decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, u niektórych pacjentów można zastosować w ramach programu terapię trwającą powyżej 96 tygodni – przy czym długość trwania takiej terapii określa Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.</p> <p>3) Terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nieuzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie:</p> <p>a) po 28 tygodniach od podania pierwszej dawki ustekinumabu lub tyltrakizumabu albo</p> <p>b) po 16 i 28 tygodniach od podania pierwszej dawki sekukinumabu, albo</p> <p>c) po 16 tygodniach od podania pierwszej dawki iksekizumabu, guselkumabu lub ryzankizumabu*.</p> <p>Decyzja o zakończeniu leczenia zostaje przekazana do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.</p> <p>2. W przypadku kwalifikacji do terapii adalimumabem, etanerceptem, infl ksymabem, certolizumabem pegol lub ryzankizumabem:</p> <p>1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie.</p> <p>2) Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu</p> <p>3) W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku.</p>

kolorem szarym wyróżniono oceniane zmiany w porównaniu do aktualnie refundowanych w programie

* - zidentyfikowano techniczny błąd przy konstrukcji litery F. propozycji projektu programu lekowego Określenie czasu leczenia w programie, gdzie w punkcie 1 ppkt 3 lit c pozostawiono aktualny zapis o przerwaniu leczenia po 16 tygodniach w przypadku ryzankizumabu. Zgodnie z aktualnie procedowaną propozycją ryzankizumab znalazł się w punkcie 2.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dotyczy leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, jednakże z uwagi na fakt, iż produkt leczniczy Skyrizi jest aktualnie refundowany w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (**PASI większe niż 18**), niniejszy wniosek dotyczy pacjentów z umiarkowaną postacią, co przekłada się na modyfikację głównego kryterium włączenia poprzez wpisanie ryzankizumabu do grupy produktów określonych przez podpunkt 2 litery b punktu 1 kryteriów. Warto nadmienić, iż produkt leczniczy Skyrizi był oceniany w Agencji w 2019 r. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji rekomendowali jego refundację w leczeniu łuszczycy plackowatej u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby.

Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności zasadne.

Zważywszy na fakt, że wniosek dotyczy opakowań z ryzankizumabem zawierających 150 mg substancji czynnej, produkt po minimalnej rozliczonej cenie z 2021 roku mógłby kosztować

3.2. Problem zdrowotny

Kod ICD-10 (L 40) – łuszczyca (psoriasis)

Definicja

Łuszczyca jest niezakaźną, przewlekłą, ogólnoustrojową chorobą zapalną, która charakteryzuje się specyficznymi zmianami skórnymi wynikającymi z nadmiernego rogowacenia naskórka. Przyczyna łuszczycy pozostaje ciągle nie w pełni wyjaśniona. Na rozwój choroby mają wpływ czynniki:

- genetyczne – m.in. polimorfizm genu HLA-Cw6
- immunologiczne – zaburzenia funkcjonowania zlokalizowanych w naskórku komórek Langerhansa oraz mechanizmy zależne od limfocytów T, zwłaszcza subpopulacji Th1 i Th17
- środowiskowe – infekcje, niektóre leki (m.in. przeciwmalaryczne, beta-blokery, cymetydyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne), stres, palenie tytoniu, picie alkoholu, ciąża i poród, menopauza.

Wyróżnia się 2 typy łuszczycy zwykłej:

- typ I wykazuje silny związek z predyspozycją genetyczną, rozpoczyna się zwykle przed 40. rokiem życia, często w dzieciństwie lub w wieku młodzieńczym, cechuje go cięższy przebieg w porównaniu z typem II, trudniej reaguje na leczenie
- typ II to tzw. łuszczyca dorosłych, zaczyna się zazwyczaj między 50. a 70. rokiem życia.

Dziedziczenie łuszczycy ma charakter wielogenowy. Ryzyko zachorowania na łuszczycę dziecka zdrowych rodziców wynosi 1–2%, gdy na łuszczycę choruje jedno z rodziców wzrasta do 10–20%, przy obojgu rodzicach chorych na łuszczycę sięga 50–70%.

Klasyfikacja

Łuszczyca jest najczęściej rozpoznawaną chorobą dermatologiczną. Jej rodzaje różnią się wyglądem, lokalizacją, intensywnością zabarwienia wykwitów, charakterem łuski.

- **Łuszczyca zwyczajna (plackowata)** występuje najczęściej (dotyczy nawet 90% chorych).
 - Typowe dla niej zmiany są wypukłe, okrągłe lub owalne, pokryte łuską, wyraźnie oddzielone od zdrowej skóry,
 - zlokalizowane na nogach, ramionach, kolanach i łokciach, plecach, głowie,
 - rzadziej na twarzy, dłoniach, stopach czy brzuchu.
- Łuszczyca krostkowa
 - zajęta zmianami skóra jest czerwona, opuchnięta i pokryta krostami z wydzieliną ropną. T
 - ten rodzaj łuszczycy występuje w dwóch postaciach:
 - uogólnionej (jest to jedna z najcięższych postaci łuszczycy)
 - miejscowej (na dłoniach i stopach).
- Łuszczyca stawowa, czyli łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS)
 - manifestuje się przewlekłym zapaleniem stawów z łuszczycą lub bez łuszczycy skóry.
- Łuszczyca paznokci może współistnieć ze zmianami skórnymi lub stanowić jedyny objaw choroby. Jej objawem jest naporstkowanie – w płytce paznokciowej powstają punktowe wgłębienia ułożone liniowo lub przypadkowo.
- Łuszczyca kropelkowa (kropelkowata) – zmiany mają kształt niewielkich grudek na czubku głowy, kończynach czy tułowiu. Może pojawić się po infekcjach, najczęściej gardła.
- Łuszczyca wysiękowa (odwrócona) występuje w fałdach skórnym (pod pachami, w pachwinach, pod biustem).
- Łuszczyca owłosionej skóry głowy – ostro odgraniczone, czerwone plamy lub tarczki pokryte srebrzystymi łuskami mogą wychodzić poza owłosioną skórę głowy, na czoło, kark i uszy. Towarzyszy im świąd. Zmiany mogą być mylone z łojotokowym zapaleniem skóry lub grzybicą.

Epidemiologia

Łuszczyca dotyczy około 2% populacji w Europie i Stanach Zjednoczonych, w Azji i Afryce występuje rzadziej. Częstość występowania łuszczycy w populacji polskiej określa się na ok. 3%.

Według danych z MZ z 2019 roku, rejestrowana zapadalność na łuszczycę w Polsce w całej populacji wyniosła 0,13%, co przekłada się na 28,2 tys. przypadków. Współczynnik zapadalności rejestrowanej w całej populacji wyniósł 73,2 na 100 tys. ludności.

Obraz kliniczny

Zapowiedzią powstania zmian łuszczycowych jest pojawienie się na skórze różowo – czerwonych grudek pokrytych delikatną łuską o zabarwieniu srebrnym lub żółtawym. Z czasem zmiany te łączą się w plackowate wykwyty mogące zajmować znaczącą powierzchnię ciała.

Charakterystyczne dla łuszczycy objawy to:

- objaw świecy stearynowej,
w którym błyszcząca powierzchnia skóry ukazuje się po zdrapaniu łusek łuszczycowych;
- objaw Auspitz
drobne, kropelkowate krwawienia w wyniku uszkodzeń naczyń krwionośnych pod zbyt cienkim w wyniku choroby naskórkiem;
- objaw Köbnera
pojawianie się zmian łuszczycowych w miejscu mechanicznego uszkodzenia skóry.

Najczęściej występujący typ łuszczycy to łuszczyca plackowata, która stanowi 80 – 90% przypadków) typ łuszczycy.

Charakterystyczny objaw to duże, wyraźnie odgraniczone od zdrowej skóry, rumieniowate zmiany o średnicy od 1 do kilkunastu centymetrów. Zmiany mogą występować na ograniczonej powierzchni skóry, mogą też jednak pokrywać większość ciała osoby chorej. Wykwity w łuszczycy plackowatej mają kształt okrągły lub owalny, najczęściej lokalizują się na owłosionej skórze głowy, tułowiu, pośladkach, kończynach – zwłaszcza w obszarze łokci i kolan. W przypadku zmian zlokalizowanych w okolicach stawów, na dłoniach oraz podszwach stóp mogą pojawiać się bolesne pęknięcia skóry.

Około 80% przypadków łuszczycy plackowatej stanowi choroba o natężeniu łagodnym do umiarkowanego, 20% to natężenie umiarkowane do ciężkiego, obejmujące więcej niż 5% powierzchni skóry, bądź zlokalizowane w kluczowych z punktu widzenia chorego lokalizacjach ciała (dłonie, stopy, twarz, okolice narządów płciowych).

Rokowanie

Łuszczyca jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia, wpływającą negatywnie na wszystkie aspekty życia codziennego i relacje z innymi ludźmi. Powoduje poczucie stygmatyzacji i nierzadko przyczynia się do zaburzeń lękowych, depresji i nałogów. Chorzy mają ograniczenia sprawności fizycznej i funkcjonowania psychicznego. Zwraca się także uwagę, że łuszczyca predysponuje nie tylko do rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS), lecz także szeregu innych schorzeń ogólnoustrojowych, w tym powikłań sercowo-naczyniowych, zaburzeń gospodarki lipidowej i ostatecznie może doprowadzić do zespołu metabolicznego.

Źródło: OT.4331.10.2022, OT.4231.24.2022

3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy. Nie zidentyfikowano również szczegółowych opracowań dotyczących epidemiologii łuszczycy plackowatej, określonego jak we wnioskowanym wskazaniu. Brak ogólnodostępnych danych dotyczących wykorzystania zasobów, rozumianych jako technologie alternatywne i inne świadczenia finansowane ze środków publicznych w analizowanym lub szerszym wskazaniu.

3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Prace prowadzono wieloetapowo, punktem wyjścia była baza SWIAD³, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. Analizy obejmowały wszystkich pacjentów, u których rozpoznano łuszczycę szeroko rozumianą L40. Przeszukiwanie dotyczyło rozpoznań zarówno głównych jak i współistniejących niezależnie od zaszeregowania, obejmując również podkody: XXX.0 – XXX.9. Zwrócono uwagę, że obecnie możliwość identyfikacji pacjentów w pełni odpowiadających wnioskowanej populacji jest ograniczona. Analiza dokumentów związanych z wytycznymi praktyki klinicznej, opiniami ekspertów klinicznych oraz dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu łuszczycy plackowatej wykazała, że istnieją charakterystyczne technologie pozwalające na możliwość identyfikacji pacjentów.

Mając na uwadze powyższe informacje dodatkowo przedstawiono również dane dla populacji szerszej od wnioskowanej – charakterystyka pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w Polsce. Uwzględniona zostanie również charakterystyka udzielonych świadczeń, chemioterapii oraz kwalifikacji do programów lekowych w ujęciu globalnym.

3.3.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych danych analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r., a grudniem 2021 r. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu się.

Określenie liczebności populacji przeprowadzono w kilku podejściach:

- Podejściem najmniej wiarygodnym było przedstawienie liczby wszystkich unikalnych identyfikatorów pacjenta kiedykolwiek rozpoznanego w kodzie L40 niezależnie od zaszeregowania (główne lub współistniejące). Alternatywnie zawężono również analizę na rozpoznanie główne L40.0 zgodnie z wymienionym w tytule analizowanego programu. Niska wiarygodność takiego podejścia została uzasadniona tym, że w bazach sprawozdawczych NFZ często występują pacjenci zdiagnozowani raz w ciągu całego okresu obserwacji w bazie w danym rozpoznaniu. Zostało to zidentyfikowane przez analityków Agencji w licznych, procedowanych uprzednio sprawach, gdzie podejmowano się przeprowadzenia badania rzeczywistej praktyki klinicznej w warunkach Polski. (w dalszej części w skrócie jako **Metoda I**)
- Podejściem o wyższej wiarygodności identyfikacji pacjentów faktycznie diagnozowanych z łuszczycą plackowatą jest przedstawienie liczby pacjentów, w zależności od liczby sprawozdanych świadczeń sfinansowanych przez NFZ – co najmniej trzy, z rozpoznaniem L.40 niezależnie od zaszeregowania (główne lub współistniejące), wraz z alternatywnym podejściem zawężającym zaszeregowanie na główne dla L40.0. Podejście to również zwraca wyniki obarczone pewnym ograniczeniem, aczkolwiek zważywszy na odsetek pacjentów diagnozowanych jednorazowo, uznano że cechuje się większą wiarygodnością. (**Metoda II**)
- Trzecim podejściem zaproponowanym do przedmiotowej sprawy jest identyfikacja pacjentów z rozpoznaną łuszczycą plackowatą, leczonych wyselekcjonowanymi opcjami terapeutycznymi – ciężka i umiarkowana postać choroby. W celu zebrania informacji o takich pacjentach w bazie SWIAD zadano kryteria dla kodów produktów jednostkowych wskazujących na wykorzystanie u pacjenta opcji

³ prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załącznik do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.

https://www.nfz.gov.pl/dla-swiazczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komun_kat-swiaad/

dostępnych w programie lekowym oraz w bazie LEK⁴ pacjentów stosujących csDMARDs (metotreksat, cyklosporyna). Selekcja opcji terapeutycznych została przeprowadzona w oparciu o wytyczne kliniczne oraz wskazania rejestracyjne objęte refundacją. Uznano, że podejście trzecie cechuje się najwyższą wiarygodnością oszacowania prawdopodobnej populacji w kontekście niniejszego problemu decyzyjnego. (**Metoda III**)

Tabela 6. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem w kodzie L40 wraz z podkodami w podziale na lata i miesiące, wraz z określeniem dynamiki zmian oraz współczynnika chorobowości (Metoda I)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
styczeń	47 902	49 979	47 707	49 201	50 089	51 531	50 584	40 997
luty	46 919	51 108	51 496	49 591	46 152	48 121	49 531	43 201
marzec	49 485	55 958	52 946	56 152	50 834	51 507	42 180	49 458
kwiecień	47 960	53 335	54 853	48 532	49 969	50 778	33 325	45 927
maj	49 376	51 228	49 112	52 056	48 395	52 714	35 115	46 241
czerwiec	45 379	51 063	51 585	48 499	47 080	44 816	40 076	45 953
lipiec	45 200	47 690	42 619	44 296	43 531	47 511	41 465	41 971
sierpień	37 312	40 543	42 840	42 016	40 805	40 551	36 346	39 816
wrzesień	41 933	44 407	46 359	42 010	41 645	44 578	40 618	43 306
październik	44 887	44 616	44 539	46 507	47 078	48 610	39 629	43 580
listopad	40 013	43 981	47 061	47 091	45 300	44 992	37 069	43 750
grudzień	40 351	41 928	41 191	38 905	37 195	40 744	37 360	41 202
suma	240 813	248 960	245 259	242 212	237 053	244 822	213 915	228 319
dynamika	-	+3,38%	-1,49%	-1,24%	-2,13%	+3,28%	-12,62%	+6,73%
średnia miesięczna	44 726,42	47 986,33	47 692,33	47 071,33	45 672,75	47 204,42	40 274,83	43 783,50
wsp.epi.	625,84	647,71	638,15	630,21	617,15	637,85	559,04	602,30

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS^{5,6}

Kod L40 opisany jest jako łuszczyca, w jego opis wchodzi typ:

- pospolity, krostkowy uogólniony, krostkowy ograniczony do dłoni i podeszew, zapalenie ciągłe krostkowe kończyn, grudkowy, stawowy, inny i nieokreślony.

Na przestrzeni lat 2014-2021 zidentyfikowano łącznie **821 772** pacjentów z rozpoznaniem zgodnym wskazującym na łuszczycę. Powodem, dla którego zaproponowano poszerzenie kryteriów wyszukiwania o kody bez doprecyzowania oraz wszystkie podkody była również struktura rozpoznań głównych w populacji. U 52,11% jako rozpoznanie główne wskazano L40 bez użycia kodów właściwych do określenia stanu klinicznego, kolejne 23,14% pacjentów rozpoznano jako L40.0 i były to dwa najczęściej sprawozdawane kody ICD-10 zaszeregowane jako główne. Zauważalne było rokroczne zmniejszanie się odsetka populacji identyfikowanej Metodą I ze sprawozdanym co najmniej jednym kodem głównym wskazującym na łuszczycę (zmiana z 92% w roku 2014 na 81% w roku 2021).

⁴ prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego danych refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wydawanych na recepty, przekazywanych przez apteki ogólnodostępne

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/lista-typow-komunikatow-xml/komunikat-lek/>

⁵ Rocznik Demograficzny 2021, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2020 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[/roczn k-demograficzny-2021](#)

⁶ Baza Demografia, Platforma Analityczna SWAid - Dziedziczne Bazy Wiedzy, Główny Urząd Statystyczny, Wyniki badań bieżących, ludność stan w dniu 31.12.2021 r.

https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2021_00_01.zip&sys=lud

Tabela 7. Struktura sprawozdawczości – główne z zakresu L40, odsetek identyfikacji populacji Metody I

rozpoznanie	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
L40	164 934	175 034	164 488	158 369	151 346	150 217	124 350	130 564
L40.0	68 188	67 416	64 514	62 898	60 174	60 919	52 427	55 416
L40.1	628	678	622	649	621	631	565	667
L40.2	230	214	222	213	231	221	167	175
L40.3	3 990	4 311	4 519	4 309	4 332	4 568	3 856	4 220
L40.4	582	534	451	470	459	479	352	318
L40.5	5 708	6 532	7 369	8 321	9 114	10 387	9 999	11 687
L40.8	2 960	3 676	3 440	3 516	3 214	3 694	3 122	3 311
suma	222 527	224 581	216 431	210 596	202 783	204 388	174 449	184 292
odsetek	92,41%	90,21%	88,25%	86,95%	85,54%	83,48%	81,55%	80,72%

Oszacowanie zostało przeprowadzone w oparciu o dane sprawozdawcze NFZ, liczebność została zaprezentowana w rozbiściu na poszczególne miesiące. Analizując dynamikę przyrostu populacji uwagę zwraca fakt, że generalnie obserwowane było zmniejszanie się populacji rocznej, poza rokiem 2019 oraz 2021, w których odnotowano przyrosty dla porównań rok do roku. W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów, co prawdopodobnie można powiązać z trwającym od marca 2020 r. do maja 2022 r. stanem epidemii koronawirusa SARS-CoV-2.

Na podstawie danych o ludności w analizowanych latach oszacowano również współczynnik epidemiologiczny związany z chorobowością – liczba leczonych przypadków na 100 000 mieszkańców. W analizowanym okresie czasu nie obserwowano istotnych zmian w chorobowości z powodu łuszczycy obejmującej łuszczycowe zapalenie stawów. W 2014 roku odnotowano 625,84 przypadku / 100 000 mieszkańców. W 2016 roku współczynnik był najwyższy i wyniósł 638,15 przypadku / 100 000 mieszkańców.

Tabela 8. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z tytułem programu lekowego wraz z podkodami w podziale na lata i miesiące, wraz z określeniem dynamiki zmian oraz współczynnika chorobowości (Metoda I alt.)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
styczeń	11 842	11 136	11 113	11 264	11 314	11 562	11 403	9 275
luty	11 825	12 330	12 568	11 679	10 676	11 066	11 573	9 858
marzec	12 430	13 823	12 843	13 337	11 963	11 873	9 470	11 474
kwiecień	11 914	12 951	13 091	11 569	11 316	11 469	7 259	10 610
maj	12 336	12 412	11 277	12 157	10 792	11 997	7 678	10 385
czerwiec	11 161	12 056	12 084	11 060	10 428	9 851	9 015	10 328
lipiec	10 725	11 283	9 730	9 930	9 940	10 755	9 262	9 419
sierpień	8 731	9 257	9 264	9 374	9 056	8 943	8 049	8 887
wrzesień	10 008	10 723	10 608	9 431	9 406	9 809	9 255	9 686
październik	10 989	10 735	10 228	10 709	10 686	11 002	9 127	9 928
listopad	9 867	10 341	10 823	10 574	10 507	10 240	8 389	9 990
grudzień	9 562	9 532	9 175	8 652	8 424	9 172	8 216	9 362
suma	68 188	67 416	64 514	62 898	60 174	60 919	52 427	55 416
dynamika	-	-1,13%	-4,30%	-2,50%	-4,33%	+1,24%	-13,94%	+5,70%
średnia miesięczna	10 949,17	11 381,58	11 067,00	10 811,33	10 375,67	10 644,92	9 058,00	9 933,50
wsp.epi.	177,21	175,39	167,86	163,65	156,66	158,72	137,01	146,19

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS^{5,6}

Wprowadzając alternatywne założenie diagnozy pacjenta zawężonej do tytułowego rozpoznania programu lekowego właściwego do leczenia łuszczycy plackowatej zidentyfikowano łącznie **255 015** pacjentów. Dynamika zmian liczebności populacji wskazuje na podobny trend w porównaniu do populacji ogólnej. Zawężając kryteria zliczania pacjentów na wybrane rozpoznanie główne uzyskano populację, która wykazuje analogiczny trend spadkowy, za wyjątkiem lat 2019 i 2021. Liczebność tak wyselekcjonowanej populacji w ciągu 8 lat obserwacji zmniejszyła się nieznacznie (68 tys. vs 55 tys.). Podobnie jak liczebność bezwzględna zmianom uległa wartość współczynnika chorobowości, który zmniejszył się ze 177 do 146 przypadków / 100 000 mieszkańców.

Tabela 9. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem w kodzie L40 wraz z podkodami w podziale na lata i miesiące, wraz z określeniem dynamiki zmian oraz współczynnika chorobowości (Metoda II)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
styczeń	39 033	43 452	42 985	44 733	45 629	46 600	45 822	37 285
luty	38 569	44 668	46 424	45 164	42 142	43 722	44 612	39 177
marzec	40 891	49 112	47 644	50 851	46 167	46 846	38 728	44 682
kwiecień	39 925	47 255	49 439	44 127	45 491	46 090	30 997	41 506
maj	41 289	45 540	44 362	47 247	44 210	47 907	32 545	41 389
czerwiec	38 351	45 524	46 624	44 230	43 054	40 910	36 704	41 092
lipiec	37 805	42 516	38 632	40 342	39 824	43 252	38 071	37 559
sierpień	31 633	36 301	38 861	38 384	37 354	37 036	33 360	35 565
wrzesień	36 056	40 206	42 347	38 647	38 253	40 909	37 539	38 766
październik	38 543	40 364	40 717	42 675	43 104	44 334	36 562	38 616
listopad	34 619	39 771	42 860	42 939	41 536	40 788	34 214	38 185
grudzień	34 831	37 828	37 549	35 647	34 252	37 104	34 262	35 374
suma	165 178	189 670	194 582	195 262	192 787	197 104	176 617	177 022
dynamika	-	+14,83%	+2,59%	+0,35%	-1,27%	+2,24%	-10,39%	+0,23%
średnia miesięczna	37 628,75	42 711,42	43 203,67	42 915,50	41 751,33	42 958,17	36 951,33	39 099,67
wsp.epi.	429,27	493,45	506,29	508,05	501,90	513,52	461,56	466,98

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS^{5,6}

Zawężenie populacji zidentyfikowanej przez Metodę I w oparciu o liczbę udzielonych świadczeń prowadzi do ograniczenia populacji o 46,18%, co oznacza, że znaczna część pacjentów identyfikowanych uprzednio została zdiagnozowana w analizowanym zakresie rozpoznań maksymalnie dwukrotnie w ciągu 8 lat okresu obserwacji. Mając na uwagę obraz kliniczny łuszczycy plackowatej, należy uznać za mało prawdopodobne zdarzenie, że pacjent rzeczywiście cierpiący na tą jednostkę byłby sprawozdany wyłącznie dwa razy.

Populacja oszacowana zgodnie z założeniami Metody II wykazuje niejednoznaczny trend zmian, łącznie zidentyfikowano **442 239** pacjentów spełniających kryteria dla analizy. Obserwowano początkowy dynamiczny przyrost, a następnie spadek populacji w roku 2018 oraz 2020. Zważywszy na dane miesięczne nie należy spodziewać się gwałtownego wzrostu populacji tak zdefiniowanej. Współczynnik epidemiologiczny pomimo zawężenia pozostał na względnie wysokim poziomie około 470 przypadków.

Wyniki oszacowań populacji przeprowadzone z wykorzystaniem zaproponowanej Metody II potwierdzają również zauważony w uprzednich postępowaniach i analizach prowadzonych w Agencji, że znaczna część pacjentów w danym kodzie ICD-10 rozpoznawana jest wyłącznie raz. Problem wydaje się być systemowy, a złożoność wynika również z podziału na trzy zasadnicze stopnie – podstawową opiekę zdrowotną (POZ), ambulatoryjną opiekę specjalistyczną (AOS) oraz opiekę nad pacjentami hospitalizowanymi (szpitalnictwo). Niska jakość danych sprawozdawczych może być również związana z ocenianym problemem zdrowotnym, który nie jest klasyfikowany wprost poprzez jeden specyficzny kod, a jest rozbity między możliwe kombinacje.

Tabela 10. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z tytułem programu lekowego wraz z podkodami w podziale na lata i miesiące, wraz z określeniem dynamiki zmian oraz współczynnika chorobowości (Metoda II alt.)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
styczeń	9 843	10 115	10 415	10 609	10 697	10 925	10 787	8 802
luty	9 920	11 312	11 777	11 017	10 097	10 487	10 894	9 322
marzec	10 566	12 673	12 020	12 618	11 258	11 244	9 021	10 803
kwiecień	10 134	12 006	12 276	10 932	10 707	10 851	7 029	10 037
maj	10 531	11 496	10 638	11 458	10 208	11 382	7 411	9 738
czerwiec	9 592	11 212	11 341	10 477	9 917	9 361	8 633	9 708
lipiec	9 211	10 537	9 188	9 407	9 414	10 190	8 818	8 891
sierpień	7 521	8 654	8 740	8 915	8 617	8 475	7 670	8 324
wrzesień	8 722	10 034	10 076	8 958	8 943	9 362	8 854	9 101
październik	9 623	10 036	9 697	10 193	10 146	10 452	8 737	9 233
listopad	8 687	9 652	10 236	10 029	10 014	9 686	8 028	9 192
grudzień	8 417	8 923	8 639	8 234	8 010	8 714	7 821	8 487
suma	51 435	58 038	57 094	56 310	54 025	54 644	47 683	48 391
dynamika	-	+12,84%	-1,63%	-1,37%	-4,06%	+1,15%	-12,74%	+1,48%
średnia miesięczna	9 397,25	10 554,17	10 420,25	10 237,25	9 835,67	10 094,08	8 641,92	9 303,17
wsp.epi.	133,67	150,99	148,55	146,51	140,65	142,37	124,61	127,65

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS ^{5,6}

Przyjęcie tak zdefiniowanych kryteriów dla oszacowania populacji skutkuje identyfikacją łącznej populacji **193 005** pacjentów, którzy byli sprawozdani z rozpoznaniem głównym wskazującym na łuszczycę oraz diagnoza była postawiona w trakcie realizacji co najmniej 3 świadczeń finansowanych z budżetu NFZ. Wprowadzenie scenariusza oszacowania alternatywnego do Metody II prowadzi do zawężenia nieznacznego względem alternatywy dla Metody I, 193 tys. vs 255 tys. → zmiana o 24% w porównaniu do generalnej zmiany metod I vs II → zmiana o 46%. Powyższe potwierdza również tezę, że ograniczenie populacji do wybranych rozpoznań głównych przybliży oszacowania do rzeczywistej chorobowości.

Wyliczona dynamika zmian wielkości populacji, podobnie jak w przypadku obserwacji populacji identyfikowanej Metodą I alt., wskazuje na nieznaczny trend spadkowy populacji. Szczególny spadek populacji miesięcznej odnotowano w początkowej fazie pandemii wirusa SARS-CoV-2, kiedy populacja w miesiącach kwiecień-maj była najniższą obserwowaną w ciągu ostatnich ośmiu lat, a populacja roczna zmniejszyła się wyraźnie dla porównania rok do roku rzędu 13%. Porównanie przyrostu populacji dla roku 2021 szczególnie wskazuje na powrót rozmiarów populacji do poziomów sprzed pandemii, o czym świadczą średnie wartości miesięczne. Zwrócono uwagę na pewną prawidłowość w wartościach miesięcznych, wydaje się, że najwięcej pacjentów korzysta ze świadczeń w miesiącach wiosennych (marzec – maj), obserwacja ta jest powtarzalna dla wszystkich lat sprawozdawczych. Oszacowane współczynniki chorobowości zawarły się w zakresie 125-151 przypadków / 100 000 mieszkańców.

Mając na uwadze wszystkie ograniczenia wnioskowania oraz analizę czterech wariantów oszacowania liczebności pacjentów z łuszczycą plackowatą określoną jak we wnioskowanym wskazaniu – postać od umiarkowanej do ciężkiej, przedstawionych powyżej nadal wnioskowanie odnośnie prognozy liczby pacjentów mogących być objętych programem lekowym pozostaje w warunkach wysokiej niepewności, w związku z tym, przeprowadzono również analizę bazy lekowej i bazy świadczeń celem identyfikacji pacjentów aktywnie leczonych substancjami czynnymi mającymi zastosowanie w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy.

Tabela 11. Łączna liczba pacjentów realizujących recepty na wybrane substancje czynne w podziale na lata i miesiące, wraz z określeniem dynamiki zmian oraz współczynnika chorobowości (Metoda III)

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
styczeń	4 010	4 376	4 986	5 451	6 319	6 886	6 048	5 957
luty	4 348	4 721	5 347	5 684	6 387	6 818	6 244	6 336
marzec	4 638	5 119	5 520	6 589	7 017	6 713	6 807	7 171
kwiecień	4 684	4 956	5 923	6 058	6 751	6 753	5 232	6 688
maj	4 844	5 058	5 287	6 108	6 510	7 006	5 558	6 492
czerwiec	4 588	5 156	5 860	6 222	6 873	6 516	6 123	6 774
lipiec	4 877	5 169	5 329	6 089	6 582	6 941	6 728	6 686
sierpień	4 312	4 639	5 309	5 845	6 344	6 114	5 738	6 418
wrzesień	4 768	5 176	5 747	6 259	6 477	6 792	6 519	7 224
październik	5 249	5 343	5 779	6 663	7 539	7 553	6 896	7 546
listopad	4 536	4 997	5 669	6 500	6 951	6 373	5 910	7 097
grudzień	4 948	5 418	5 901	6 194	6 608	6 586	6 491	7 456
suma	22 269	25 205	27 780	30 828	33 357	34 646	32 637	35 122
dynamika	-	+13,18%	+10,22%	+10,97%	+8,20%	+3,86%	-5,80%	+7,61%
średnia miesięczna	4 650,17	5 010,67	5 554,75	6 138,50	6 696,50	6 754,25	6 191,17	6 820,42
wsp.epi.	57,87	65,57	72,28	80,21	86,84	90,26	85,29	92,65

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS ^{5,6}

Zawężając populację na pacjentów zdefiniowanych jak w Metodzie III (diagnoza łuszczycy obejmująca łuszczycę plackowatą), którzy korzystali dodatkowo z refundacji aptecznej produktów leczniczych zawierających metotreksat i cyklosporynę oraz korzystali z leczenia w ramach programu lekowego B.47, zidentyfikowano łącznie **82 248** pacjentów. Porównując dynamikę zmian wielkości populacji zauważalny jest utrzymujący się trend wzrostowy, poza rokiem 2020 w odróżnieniu od oszacowań dokonanych Metodą I i II. Analizując cały okres obserwacji, zauważalne jest, że w październiku 2019 r. odnotowano największą liczbę pacjentów korzystających z refundacji aptecznej (7,6 tys. pacjentów), kwiecień oraz maj 2020 r. były miesiącami z wyraźnie ograniczoną liczbą pacjentów w porównaniu do miesiący poprzednich.

Oszacowany współczynnik chorobowości wyniósł w 2021 roku 93 przypadki / 100 000 mieszkańców, był najwyższym jak dotąd odnotowanym. Chorobowość odnotowana w roku ubiegłym w porównaniu do roku 2014 była wyższa o 60%.

Tabela 12. Charakterystyka pacjentów w zależności od przyjętej metodologii identyfikacji

Metoda	liczba pts.	udział kobiet	średni wiek	SD	średnia liczba świadczeń	SD	liczba zgonów	odsetek zgonów	średni czas do zgonu [lata]	SD
I	821 772	50,43%	50,51	17,54	57,60	160,82	41 964	5,11%	3,98	1,81
II	442 239	48,27%	50,76	17,16	62,42	166,71	20 799	4,70%	4,14	1,74
I alt.	255 015	50,14%	49,58	17,74	50,50	65,19	12 498	4,90%	4,10	1,78
II alt.	193 005	47,93%	49,74	17,54	53,49	66,00	8 731	4,52%	4,26	1,71
III	82 248	42,32%	51,86	14,97	72,32	62,21	3 254	3,96	4,85	1,53
PL	2 443	30,88%	45,39	13,92	117,88	60,82	32	1,31%	5,19	1,22

PL – program lekowy leczenia łuszczycy plackowatej, *SD* – odchylenie standardowe

Przeprowadzono zestawienie charakterystyk opisowych zidentyfikowanych populacji pacjentów. Występowały rozbieżności w charakterystyce pacjentów w zależności od przyjętej metodologii, znaczne w przypadku odsetka zgonów, liczby udzielonych świadczeń oraz struktury demograficznej. Udział kobiet został przyjęty jako wyróżnik

struktury, podobne odsetki uzyskano stosując alternatywną metodologię zliczania pacjentów, jednak różne w zależności od metody zasadniczej. Zwraca uwagę odwrócona struktura pacjentów leczonych w ramach programu lekowego, w którym to mimo faktu, że alternatywne scenariusze zbliżają do określenia rzeczywistej liczby pacjentów z łuszczycą, większość stanowili mężczyźni. W zakresie średniego wieku pacjentów, można uznać, że populacje były zbliżone najbardziej, z tym że w programie lekowym byli pacjenci młodszy o około 4 lata w porównaniu do wartości szacowanych w alternatywnych scenariuszach dla metod oraz o około 5 lat w porównaniu do populacji szacowanej metodami podstawowymi. Odchylenie standardowe dla próbki w przypadku programu lekowego cechowało się najniższą wartością, bardziej rozproszone wyniki były w populacjach bez zawężeń scenariuszem alternatywnym. Średnia liczba świadczeń przypadająca na pacjenta z łuszczycą mieściła się w zakresie między 51 a 118, zauważalnie pacjenci w programie lekowym korzystali ze zdecydowanie większej liczby świadczeń w porównaniu do populacji całkowitej. Największy odsetek zgonów odnotowano w populacji o najbardziej szerokich kryteriach identyfikacji, najniższy oszacowano w przypadku pacjentów leczonych w ramach programu lekowego. Z uwagi na niski odsetek zgonów, czas do zgonu był wysoką wartością, przekraczającą 4 lata, a w przypadku pacjentów włączonych do programu liczba ta przekroczyła 5 lat.

3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono uzasadnienie dla metodologii określonej jako Metoda III, charakterystyka opcji zarejestrowanych w cięższej postaci łuszczycy plackowatej.

Powołując się na dane z Rejestru Produktów Leczniczych:

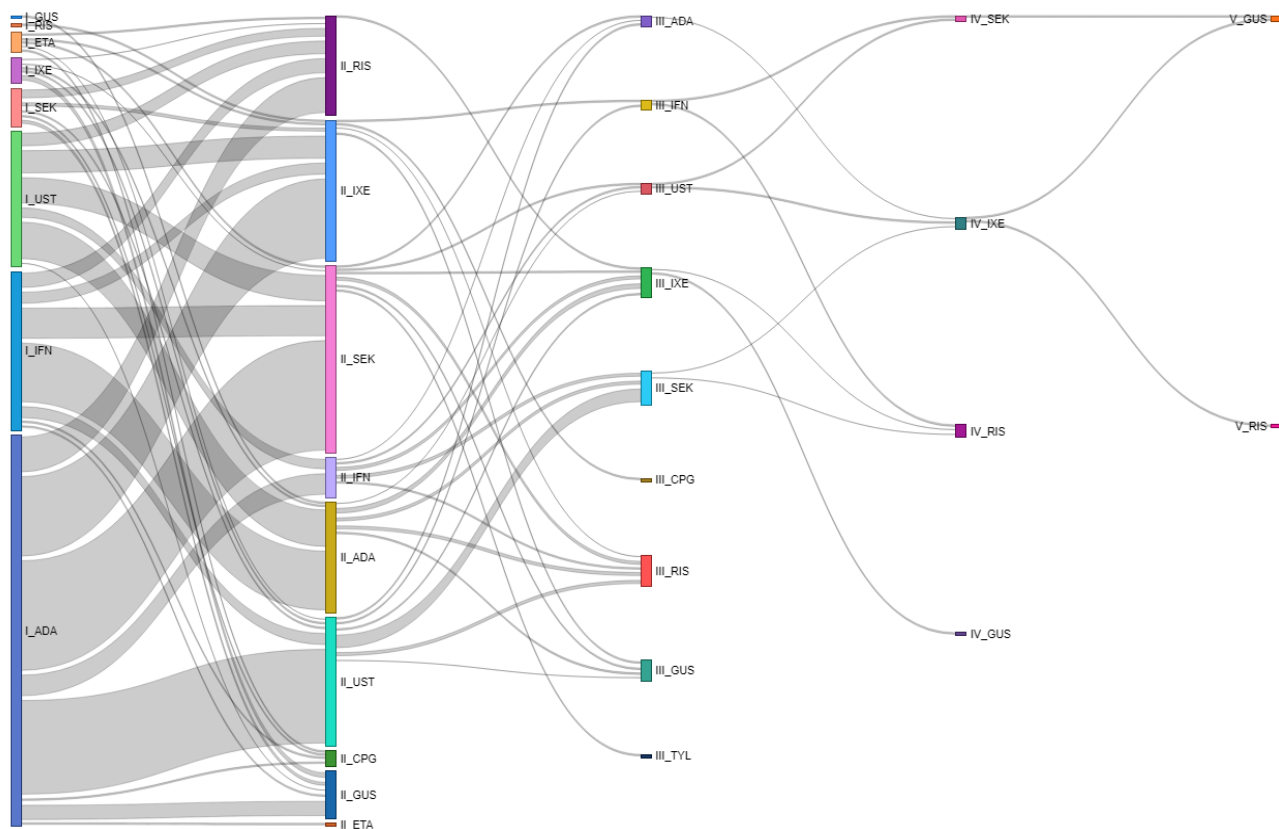
- metotreksat jest zarejestrowany i refundowany w leczeniu m.in. pacjentów z ciężką, oporną na leczenie łuszczycą, prowadząca do niepełnosprawności, w której nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, terapia PUVA i retinoidy oraz ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, w związku z czym nie jest możliwe jednoznaczne wskazanie, że refundacja u tych pacjentów wiąże się wyłącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów;
zalecana dawka początkowa wynosi 7,5 mg raz na tydzień, podawana podskórną. Dawkę można zwiększać, ale nie należy przekraczać tygodniowej dawki 25 mg. Dawki większe niż 20 mg na tydzień mogą być związane ze znaczącym nasileniem działania toksycznego, zwłaszcza z hamowaniem czynności szpiku kostnego. Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się po upływie około 2-6 tygodni. Po uzyskaniu efektu terapeutycznego dawkę zmniejszać do najmniejszej skutecznej podtrzymującej.
- Cyklosporyna m.in. została zarejestrowana poza wskazaniami związanymi z transplantacją w leczeniu ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane;
zalecana dawka początkowa w celu wywołania remisji wynosi 2,5 mg/kg mc. na dobę, doustnie, w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli po miesiącu nie ma poprawy, dawkę można stopniowo zwiększać, nie przekraczając 5 mg/kg mc. na dobę. Leczenie należy przerwać, jeżeli po stosowaniu dawki 5 mg/kg mc. na dobę przez 6 tygodni u pacjentów ze zmianami łuszczycowymi nie można osiągnąć wystarczającej skuteczności lub jeżeli dawka skuteczna u danego pacjenta nie jest dawką bezpieczną.

3.3.4. Stosowane opcje terapeutyczne w PL B.47 – analiza schematu leczenia

Zweryfikowano jaki jest udział pacjentów, u których sprawozdano wykorzystanie więcej niż jednej substancji czynnej (ang. *treatment switching*). W oparciu o pozyskane dane przeprowadzono kategoryzację pacjentów ze względu na zmianę stosowanej technologii. Przyjęto metodologicznie kilka kluczowych założeń:

- konserwatywne przyjęcie interpretacji, że w przypadku wystąpienia czasowej dyskontynuacji, wystąpienia istotnych działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania danej substancji czynnej informacja ta jest równa hipotetycznej dalszej terapii. Oznacza to, że pacjent stosujący adalimumab w 2018 roku przez trzy miesiące a następnie w 2021 roku stosujący iksekizumab interpretowany jest w identyczny sposób jak pacjent stosujący do 2021 roku adalimumab w sposób ciągły, a następnie iksekizumab. Analitycy Agencji są świadomi ograniczeń dotyczących wniosku, jednakże z uwagi na brak innych danych oraz sposób raportowania założenie zostało oparte na zasadzie najlepszego rozwiązania z możliwych.
- Wprowadzono również założenie eliminujące błędy związane prawdopodobnie z prowadzeniem bazy danych, w których identyfikowano pacjenta zmieniającego technologię w postaci pojedynczego podania, chyba że była to linia krańcowa w okresie obserwacji. Identyfikacja tego typu sytuacji skutkowałą wprowadzeniem założenia, że linia leczenia będzie obejmowała okres podawania nie krótszy niż 3

miesiące. Założenie jest zgodne z zapisami programu lekowego, w którym monitorowanie skuteczności prowadzi się nie rzadziej niż raz a 3 miesiące (por. załącznik B.47 do aktualnego na dzień sporządzenia niniejszej analizy obwieszczenia MZ ws. wykazu refundowanych leków (...)).



ADA – adalimumabum; **CPG** – certolizumabum pegol; **ETA** – etanerceptum; **GUS** – guselkumabum; **INF** – infliximabum; **IXE** – ixekizumabum; **RIS** – risankizumabum; **SEK** – sekukinumabum; **TYL** – tyltrakizumabum; **UST** – ustekinumabum

Rysunek 1. Wykres Sankeya - analiza przepływów pacjentów – linie leczenia łuszczycy plackowatej w programie lekowym w warunkach rzeczywistej praktyki

Przejście na drugą linię leczenia odnotowano u 450 z 2 432 analizowanych pacjentów, trzecią u 70, czwartą u 13, z kolei piąta linia leczenia dotyczyła zaledwie 3 pacjentów w bazie. Grubość połączeń symbolizuje wielkość strumienia przepływu, jednak z uwagi na istotne różnice liczebności pacjentów zmieniających pierwszą linię na drugą w porównaniu do pojedynczych pacjentów zmieniających czwartą na piątą interpretacja wizualna przedstawionych danych pozostaje ograniczona.

Zgodnie z przyjętą, w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonym przez analityków Agencji, definicją linii leczenia zidentyfikowano, że u pacjentów **stosowano do 5 linii leczenia**, w ciągu analizowanego okresu obserwacji. Analiza przepływów pacjentów, w przypadku których odnotowano więcej niż jedną linię leczenia wskazuje na wysoką niejednorodność postępowania z pacjentami z łuszczycą plackowatą. Nie zidentyfikowano typowego tak jak dla innych jednostek chorobowych, standardu postępowania. Dla każdej z technologii odnotowano liczne możliwości dalszych przepływów pacjentów.

Największy strumień odnotowano dla przejścia między pierwszą linią leczenia adalimumabem (inhibitorem TNF-alfa) a sekukinumabem (inhibitorem interleukiny 17). W ramach przejścia między drugą a trzecią linią leczenia wyróżniający się był strumień zmiany z ustekinumabu i adalimumabu na sekukinumab. Z uwagi na fakt, że wysokość słupka zależna jest od liczby pacjentów, odnotowano, że w przypadku zastosowania sekukinumabu utrzymywana jest wysoka skuteczność i niski strumień przejścia na dalsze technologie.

Przeanalizowano również jaki odsetek pacjentów pozostaje na danej technologii – pozorna skuteczność terapeutyczna. Określona jako stosunek liczby pacjentów, u których nie odnotowano po danej linii na danej substancji przejścia na następną linię leczenia. Dane analizowano dla każdej linii rozłącznie.

Tabela 13. Szacunkowy odsetek skuteczności technologii w zależności od linii leczenia - dane rzeczywistej praktyki

TECHNOLOGIA	%SKUT.	TECHNOLOGIA	%SKUT.	TECHNOLOGIA	%SKUT.
I_ADA	72,07%	II_ADA	75,76%	III_ADA	50%
I_CPG	100,00%	II_CPG	100,00%	III_CPG	100%
I_ETA	90,12%	II_ETA	100,00%	III_GUS	100%
I_GUS	99,07%	II_GUS	100,00%	III_IFN	50%
I_IFN	60,59%	II_IFN	47,83%	III_IXE	79%
I_IXE	95,80%	II_IXE	91,57%	III_RIS	100%
I_RIS	99,44%	II_RIS	98,25%	III_SEK	78%
I_SEK	93,36%	II_SEK	90,27%	III_TYL	100%
I_UST	81,01%	II_UST	69,74%	III_UST	50%

I_xxx, II_xxx, III_xxx – umowne oznaczenie linii leczenia, dane ograniczone do trzech z uwagi na liczbę obserwacji
%SKUT. – odsetek utrzymania leczenia na danej technologii medycznej stosowanej w leczeniu łuszczycy plackowatej
ADA – adalimumabum; **CPG** – certolizumabum pegol; **ETA** – etanerceptum; **GUS** – guselkumabum; **INF** – infliximabum;
IXE – ixekizumabum; **RIS** – risankizumabum; **SEK** – sekukinumabum; **TYL** – tyltrakizumabum; **UST** – ustekinumabum

Dla każdej linii do najlepszych technologii medycznych (>98%) można zaliczyć certolizumab pegol, guselkumab oraz **ryzankizumab**, będący przedmiotem niniejszego wniosku, z kolei najmniej skutecznym był infliksymab (<61%). Nie zidentyfikowano, żeby zastosowanie którejś z technologii na późniejszym etapie (linii) wiązało się z poprawą lub pogorszeniem skuteczności. W przypadku sekukinumabu, ustekinumabu, iksekizumabu można odnotować, że wraz ze wzrostem zaawansowania choroby, rozumianego jako zastosowanie kolejnej opcji terapeutycznej notowane jest zmniejszenie skuteczności pozornej, czyli wzrasta ryzyko zastosowania kolejnej opcji. Zauważalne i wyróżniające jest zachowanie pacjentów, którzy dostają certolizumab pegol – niezależnie od etapu choroby jest to opcja, z której brak wychodzących na kolejną linię pacjentów.

Tabela 14. Szacunkowy czas stosowania technologii w zależności od linii leczenia - dane rzeczywistej praktyki

	I_ADA	I_CPG	I_ETA	I_GUS	I_IFN	I_IXE	I_RIS	I_SEK	I_UST	I_LINIA
n	852	13	81	108	236	262	178	286	416	2 432
średnia	834,70	81,62	346,95	119,47	768,63	420,85	151,19	438,46	1504,67	749,65
SD	811,30	77,61	471,34	104,61	509,76	303,98	107,74	306,13	998,07	793,71
	II_ADA	II_CPG	II_ETA	II_GUS	II_IFN	II_IXE	II_RIS	II_SEK	II_UST	II_LINIA
n	66	6	1	25	23	83	57	113	76	450
średnia	515,79	110,33	35,00	67,72	768,70	459,00	198,16	487,26	845,21	495,11
SD	557,73	108,07	-	77,55	562,27	324,96	122,98	274,84	585,54	454,94
	III_ADA	III_CPG	III_GUS	III_IFN	III_IXE	III_RIS	III_SEK	III_TYL	III_UST	III_LINIA
n	4	1	9	4	14	15	18	1	4	70
średnia	459,25	91,00	96,89	346,25	487,29	189,87	533,06	0,00	453,00	360,89
SD	454,93	-	85,09	408,76	359,83	126,61	313,02	-	482,42	330,82
			IV_GUS		IV_IXE	IV_RIS	IV_SEK			IV_LINIA
n			1		5	5	2			13
średnia			28,00		510,40	187,40	502,00			347,77
SD			-		359,61	146,04	55,15			291,02
			V_GUS			V_RIS				V_LINIA
n			2			1				3
średnia			94,00			0,00				62,67
SD			93,34			-				85,45

I_xxx, II_xxx, III_xxx – umowne oznaczenie linii leczenia, dane ograniczone do trzech z uwagi na liczbę obserwacji
n – liczba obserwacji, *średnia* – średnia arytmetyczna [dni], *SD* – odchylenie standardowe [dni]
ADA – adalimumabum; **CPG** – certolizumabum pegol; **ETA** – etanerceptum; **GUS** – guselkumabum; **INF** – infliximabum;
IXE – ixekizumabum; **RIS** – risankizumabum; **SEK** – sekukinumabum; **TYL** – tyltrakizumabum; **UST** – ustekinumabum

Ogółem w programie średni czas leczenia pacjentów wyniósł 894 dni, co można przeliczyć na 2,4 roku kalendarzowego. Dla 167 pacjentów nie odnotowano kolejnej dawki jakiejkolwiek substancji czynnej dostępnej w analizowanym programie lekowym, przez co czas ich obserwacji wyniósł 0 dni. Maksymalna wartość odnotowana dla pacjenta w programie B.47 wyniosła 2912 dni leczenia, czyli prawie 8 lat. Połowa pacjentów (mediana) była leczona przez okres 624 dni (1,7 roku). W ramach wyłącznie pierwszej linii leczenia odnotowano średni czas na poziomie 750 dni, przy czym dla poszczególnych opcji wahań były znaczące. W pierwszej linii leczenia najkrócej przebywali pacjenci, u których wykorzystano certolizumab pegol – 81,6 dnia, z kolei opcją o najdłuższym średnim czasie stosowania był ustekinumab – 1504,7 dni. W drugiej linii leczenia najkrócej stosowano etanercept, ale ze względu na jednoosobową obserwację drugim pod tym względem był guselkumab (68 dni), najdłużej stosowanym również był ustekinumab z wynikiem 845 dni. Guselkumab był również najkrócej stosowaną substancją czynną w trzeciej linii leczenia, gdzie najdłużej podawano sekukinumab – 533 dni, jednak należy mieć na uwadze, że od trzeciej linii wzwyż notowano jedynie pojedyncze obserwacje.

Ze względu na fakt iż niniejszy wniosek dotyczy również zniesienia zapisu dla ryzankizumabu stosowanego w ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, zgodnie z którym *leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w opisie przedmiotowego programu, jednak nie dłużej niż do 96 tygodni*, przeprowadzono uzupełniającą analizę mającą na celu zbadanie jaki odsetek pacjentów korzystających dotychczas z terapii sekukinumabem, iksekizumabem, ustekinumabem, guselkumabem, tyldrakizumabem lub ryzankizumabem. Przyjęto założenie, według którego analizowane będą daty podania wymienionych wyżej substancji czynnych, których wartość minimalna i maksymalna będą określać czas ich stosowania przez pacjenta. Terapia trwająca dłużej niż 96 tygodni wymaga indywidualnej decyzji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.

Ryzankizumab stosowany jest w programie lekowym od 16 września 2020 roku, co oznacza, że na czas sporządzenia niniejszej analizy nie było możliwe odnotowanie zgody Zespołu Koordynacyjnego. Pierwsza decyzja o przedłużeniu leczenia mogłaby być wydana 20 lipca 2022 roku, a aktualność bazy danych sięga maksymalnie do końca grudnia 2021. Podobnie wygląda sytuacja w przypadku tyldrakizumabu oraz guselkumabu.

Tabela 15. Decyzje Zespołu Koordynacyjnego dot. przedłużenia terapii biologicznej >96 tyg.

	SEK	IKS	UST	GUS	TYL	RIS
minimalna data podania	04.01.2019	12.12.2018	02.01.2014	27.11.2020	30.12.2021	16.09.2020
liczba pacjentów	419	364	496	145	1	256
decyzje Zespołu	104	92	340	0	0	0
odsetek	24,82%	25,27%	68,55%	0,00%	0,00%	0,00%

W przypadku technologii takich jak sekukinumab, iksekizumabu oraz ustekinumabu odnotowano, że decyzje Zespołu Koordynacyjnego dotyczące przedłużenia czasu trwania terapii były dość powszechną praktyką. Najwięcej decyzji odnotowano w przypadku ustekinumabu, gdzie około 70% pacjentów stosowało leczenie powyżej 96. tygodnia. W czasie trwania okresu obserwacji wynoszącego 8 lat, wydano 340 decyzji. Zarówno w przypadku iksekizumabu jak i sekukinumabu leczenie przedłużono u około jednego na czterech pacjentów. Należy mieć jednak na uwadze jak długi okres czasu dzielił minimalną datę podania sekukinumabu i iksekizumabu w porównaniu do ustekinumabu (okres niemal 5 lat).

3.3.5. Refundacja u pacjentów – obciążenie budżetu

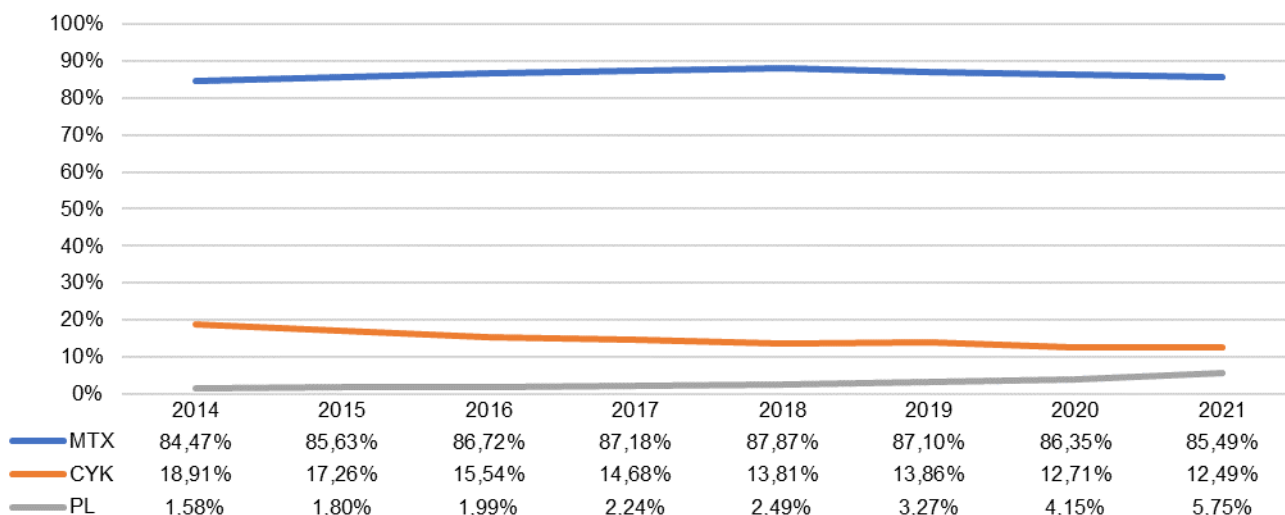
Analicyści Agencji zwracają szczególną uwagę dotyczącą wartości sprawozdawanej, ponieważ jest to cena pochodząca z przetargów szpitala, która nie może być wyższa niż cena określona przez obwieszczenie. Nie jest to jednak cena uwzględniająca zawarte RSS. Instrumenty, które są oparte np. o payback nie mają odzwierciedlenia w sprawozdawanej cenie przez NFZ. W związku z powyższym nie należy traktować wartości przetargu jako ceny uwzględniającej RSS.

Tabela 16. Refundacja u pacjentów z łuszczycą plackowatą

Met.		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Suma końcowa
I	I.pts.	240 813	248 960	245 259	242 212	237 053	244 822	213 915	228 319	821 772
	suma*	103,30	109,48	113,58	122,28	129,98	127,33	118,67	161,07	985,70
	ref./pts.	428,97	439,77	463,12	504,83	548,30	520,08	554,74	705,48	1 199,48
II	I.pts.	165 178	189 670	194 582	195 262	192 787	197 104	176 617	177 022	442 239
	suma*	95,61	103,42	107,80	116,42	124,24	120,89	113,75	153,47	935,61
	ref./pts.	578,83	545,29	554,01	596,24	644,47	613,36	644,02	866,94	2 115,62
I alt.	I.pts.	68 188	67 416	64 514	62 898	60 174	60 919	52 427	55 416	255 015
	suma*	36,11	37,10	39,15	42,22	45,54	45,22	44,09	60,27	349,69
	ref./pts.	529,51	550,29	606,88	671,27	756,74	742,27	840,89	1 087,54	1 371,24
II alt.	I.pts.	51 435	58 038	57 094	56 310	54 025	54 644	47 683	48 391	193 005
	suma*	34,47	36,01	38,20	41,26	44,54	44,16	43,47	59,20	341,31
	ref./pts.	670,25	620,37	669,09	732,67	824,37	808,18	911,63	1 223,42	1 768,39
III	I.pts.	22 269	25 205	27 780	30 828	33 357	34 646	32 637	35 122	82 248
	suma*	25,26	28,01	33,90	40,75	47,90	49,29	56,81	73,15	364,11
	ref./pts.	1 134,53	1 111,44	1 220,44	1 321,97	1 436,12	1 422,58	1 740,57	2 082,87	4 427,02
REC	I.pts.	157 328	158 591	154 995	144 938	137 953	130 614	94 623	91 448	445 555
	suma*	36,05	42,64	50,43	55,97	61,55	67,78	63,57	68,19	446,18
	ref./pts.	229,14	268,84	325,38	386,18	446,20	518,95	671,83	745,62	1 001,41
PL	I.pts.	352	454	552	692	832	1 133	1 355	2 018	2 443
	suma*	13,61	14,24	17,02	21,13	24,81	23,23	30,49	44,74	189,27
	ref./pts.	38 653,47	31 356,20	30 837,99	30 534,84	29 815,07	20 505,92	22 503,87	22 172,36	77 474,55

I.pts. – liczba pacjentów dla zadanych kryteriów identyfikacji; **suma*** - oznacza łączną kwotę refundacji z tytułu świadczeń lub refundacji aptecznej, w tym receptur sporządzanych z przepisu lekarza, wartości podane w mln zł; **ref./pts.** – oznacza średnią wartość refundacji dla zadanych kryteriów w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta; **REC** – populacja pacjentów, u których realizowano recepty na leki recepturowe przygotowane z surowców farmaceutycznych lub z leków gotowych, dla których została wydana decyzja administracyjna o objęciu refundacją,

Łączne obciążenie budżetu płatnika generowane przez pacjentów z rozpoznaniem wskazującym na łuszczycę, włączając w to łuszczycę plackowatą w ciągu ośmiu lat 2014-2021 generowało sumę niemal 1 mld zł całkowitej refundacji z tytułu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej. Średnia wartość refundacji na pacjenta była zróżnicowana, najniższą odnotowano w roku 2014, najwyższą w roku ubiegłym. Uwagę zwraca fakt, że pomimo zastosowania ograniczenia populacji ze względu na liczbę udzielonych świadczeń (Metoda II), które prowadziło do redukcji wielkości populacji o 46%, z kolei suma obciążenia budżetu zmalała o 5%. Można to interpretować w sposób następujący, pacjenci diagnozowani zgodnie z metodą I, którzy pojawili się w systemie jeden lub dwa razy nie generują istotnego obciążenia budżetu. Wprowadzenie alternatywnych scenariuszy do metod w zasadzie nie miało znaczącego wpływu na wyniki dotyczące wielkości udzielonej refundacji. Najbardziej ograniczona populacja, identyfikowana w bazie SWIAD przez metodę II alt. charakteryzowała się średnią kwotą refundacji na poziomie 1,8 tys. zł. Dodatkowo należy uwzględnić kwotę refundacji pochodzącą z analizy bazy refundacji aptecznej LEK, zgodnie z przyjętą metodą III dodatkowe koszty związane ze stosowaniem produktów leczniczych wskazanych do stosowania w łuszczycy plackowatej wyniosły 1,6 tys. zł, pozostała kwota związana była z realizacją programu lekowego. Podczas analizy danych bazy LEK szczególną uwagę zwróciła ilość receptur aptecznych sporządzanych na rzecz pacjentów identyfikowanych zgodnie z założeniami Metody I. Populacja pacjentów realizujących receptury zmniejszała się na przestrzeni lat niemal o jedną trzecią w porównaniu lat 2021/2014. Pomimo zmniejszającej się populacji, średnia kwota znacznie wzrosła, z poziomu 229 zł do 746 zł. Pozytywną obserwacją jest również wynik analizy realizacji świadczeń w ramach programu lekowego. Wnioski z analizy wskazują, że wzrost aktywnie leczonej populacji powoduje wzrost obciążenia budżetu płatnika, jednak średnie koszty generowane przez pojedynczego pacjenta zmniejszają się.



CYK – produkty lecznicze zawierające cyklosporynę A; **MTX** – produkty lecznicze zawierające metotreksat;
PL – udział pacjentów korzystających z leczenia w ramach programu lekowego właściwego do leczenia łuszczycy plackowatej

Rysunek 2. Udział technologii wybranych zgodnie z definicją Metody III i Programu lekowego

Największy udział w populacji pacjentów zidentyfikowanej z wykorzystaniem metody III z uwzględnieniem pacjentów korzystających z programu lekowego miał metotreksat, który w 2021 roku wykorzystywany był u ponad 85% pacjentów. Na drugim miejscu co do rozpowszechnienia była cyklosporyna, wykorzystywana w leczeniu niespełna 13% pacjentów.

Udział technologii był na niewykazującym większych zmian poziomie, jednak uwagę zwraca sytuacja odwrócenia rozpowszechnienia metotreksatu, którego rosnący udział w roku 2018 zmienił się w trend spadkowy. Analizując krzywą dla rozpowszechnienia stosowania cyklosporyny w analizowanej populacji pacjentów uwagę zwraca fakt, że w całym okresie czasu będącym przedmiotem analiz wykazuje trend malejący.

Zauważalny jest rosnący trend udziału pacjentów w programie lekowym (zmiana udziałów z 2% na 6%).

Ze względu na fakt, że niniejszy wniosek dotyczy włączenia ryzankizumabu do istniejącego programu leczenia pacjentów z łuszczycą plackowatą, przeprowadzono również pogłębioną analizę tego programu. Zwrócono uwagę na rok wejścia pacjentów do programu, liczebność całkowitą, udziały poszczególnych technologii oraz charakterystykę pacjentów leczonych.

Tabela 17. Rok wejścia pacjentów leczonych w ramach programu B.47

PL B.47	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	suma
nowi	352	158	165	212	213	366	298	680	2 444
I.skumul.		510	675	887	1 100	1 466	1 764	2 444	
leczeni aktywnie	351	449	550	688	828	1 115	1 340	2 014	2 432
dynamika	-	+27,92%	+22,49%	+25,09%	+20,35%	+34,66%	+20,18%	+50,30%	-

nowi – liczba pacjentów, którzy w danym roku sprawozdawczym rozpoczęli leczenie w ramach wybranego programu lekowego;
I.skumul. - oznacza skumulowaną liczbę włączonych pacjentów do programu na dany rok; **leczeni aktywnie** – oznacza liczbę pacjentów, u których sprawozdano co najmniej jedną jednostkę substancji czynnej dostępnej w ramach wybranego programu lekowego;
dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji leczonej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

Najwięcej pacjentów zostało włączonych do programu w 2021 roku, kiedy dynamika wyniosła zwiększenie populacji o ponad 50%. Wyraźne załamanie krzywej włączania pacjentów odnotowano w roku 2020, kiedy w porównaniu z populacją leczoną w roku 2019 zostało odnotowane zwiększenie populacji o 20% i był to rok z najmniejszym wzrostem populacji pacjentów aktywnie leczonych w programie dla łuszczycy plackowatej. Nie odnotowano istotnych zmian dla różnicy pomiędzy skumulowaną liczbą włączonych pacjentów a liczbą pacjentów aktywnie leczonych, co oznacza, że pacjenci leczeni są w sposób długotrwały.

Tabela 18. Struktura demograficzna pacjentów leczonych w programie B.47

płeć	I.pts.	% osób	wiek - średnia	wiek - mediana	wiek - min	wiek - max
K	803	32,86%	47,04	47	7	82
M	1 641	67,14%	44,65	44	7	84
suma	2 444	100,00%	45,39	45	7	84

Udział płci leczonych w programie wskazuje na przewagę mężczyzn (ponad dwie trzecie liczby włączonych pacjentów). Wiek kobiet średnio był wyższy o ponad dwa lata od mężczyzn, średnia wieku pacjenta leczonego wyniosła 45,39 roku życia. Mediana była na identycznym poziomie co średnia, w związku z czym można domniemywać, że rozkład wieku pacjentów jest zbliżony do normalnego. Wiek pacjentów leczonych mieścił się w zakresie między 7. a 84. rokiem życia.

W oparciu o zgromadzone dane w bazie SWIAD (aktualne na dzień zakończenia prac nad raportem na dzień 31.12.2021) informacje uzupełniono o bazę zgonów przekazywaną Agencji przez Ministerstwo zdrowia (aktualną na dzień zakończenia prac nad raportem na dzień 31.12.2020). Czas leczenia pacjentów do zgonu w ramach programu B.35 został określony jako różnica pomiędzy datą pierwszego świadczenia lekowego, zdefiniowanego jako technologia medyczna a daty zgonu. Uzyskaną w powyższy sposób liczbę dni przeliczono na liczbę lat przyjmując, że przeciętny rok ma 365,25 dnia.

Przyjęto metodologię określenia czasu do zgonu pacjentów w zależności od technologii stosowanej przyjmując założenie, że całkowity czas przeżycia pacjentów odnosi się do pierwszej sprawozdanej w bazie NFZ technologii lekowej. W związku z czym analitycy Agencji zwracają uwagę na fakt, że poszczególne dane dotyczące zgonów są powielone, jednocześnie wskazują na rzeczywisty czas przeżycia pacjentów. W przypadku stosowania kolejnej linii leczenia czas przeżycia pacjenta niesie ze sobą informację dotyczącą wcześniejszych linii leczenia. Dane przedstawione w rozbiu na technologie medyczne nie są równoznaczne z izolowanym całkowitym czasem przeżycia pacjentów stosujących daną technologię. Należy również wyraźnie zaznaczyć, że raportowanie czasu do zgonu nie jest równoznaczne z przeprowadzeniem analizy przeżycia pacjentów.

Przyjęto również metodologię zliczania aktywnych miesięcy terapii rozumianych jako miesiąc, w którym rozliczono u pacjenta co najmniej jedną jednostkę danej substancji czynnej. Należy przez to rozumieć, że w przypadku sytuacji, w której pacjent stosuje daną technologię w sposób ciągły liczba aktywnych miesięcy uzależniona jest od schematu dawkowania, czyli większość dostępnych terapii dawkowana jest w ujęciu dziennym lub tygodniowym, przez co spodziewane jest odnotowanie 4 wizyt pacjenta co 3 miesiące tj. 4 miesiące aktywnej terapii w danym roku sprawozdawczym. Analiz nie przeprowadzono ze względu na rok sprawozdawczy co może wiązać się z ograniczeniem wnioskowania.

Tabela 19. Czas przeżycia pacjentów i liczba aktywnych miesięcy terapii w zależności od technologii stosowanej w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów (dane ograniczone do grudnia 2020)

	I.pts.	I.zgonów	odsetek	czas do zgonu średnia	aktywne mce średnia	aktywne mce SD	aktywne mce mediana	aktywne mce min	aktywne mce max
ADA	750	17	2,27%	60,40	13,5	12,9	9	1	69
ETA	42	1	2,38%	73,76	6,8	7,5	4	1	38
GUS	4	-	-	-	3,1	1,8	3	1	8
INF	254	5	1,97%	60,90	13,1	7,4	13	1	33
IXE	235	3	1,28%	42,99	8,0	5,7	7	1	34
RIS	39	-	-	-	3,3	1,4	3	1	7
SEK	283	1	0,35%	75,47	8,8	6,0	8	1	28
UST	476	9	1,89%	69,24	14,1	8,7	13	1	34
Total	1 751	32	1,83%	62,18	12,9	11,3	10	1	69

Zgodnie z nazwami produktów jednostkowych przyjęto: **ADA** – ADALIMUMABUM - INJ. 1 MG; **ETA** – ETANERCEPTUM - INJ. 1 MG; **GUS** - GUSELKUMABUM - S.C. 1 MG; **INF** – INFILIXIMABUM - INJ. 1 MG; **IXE** – IXEKIZUMABUM - S.C. 1 MG; **RIS** - RISANKIZUMABUM - S.C. 1 MG; **SEK** – SEKUKINUMAB - S.C. 1 MG; **UST** – USTEKINUMABUM - INJ. 1 MG

Wyniki przeprowadzonego badania wskazują, że aktualnie w programie lekowym w ciągu 7 pełnych lat obserwacji odnotowano zgonu u niespełna 1,8% pacjentów. Biorąc pod uwagę informację o odsetkach wynikających z podziału na poszczególne substancje czynne najwyższy odsetek odnotowano w przypadku etanerceptu (2,4%),

nie odnotowano żadnego zgonu wśród pacjentów korzystających z guselkumabu oraz ryzankizumabu. Przeanalizowano również dane dotyczące aktywnych miesięcy terapii, w których wykazano znaczne różnice pomiędzy oszacowaną średnią a medianą.

Case adalimumab:

- Zawężając analizę aktywnych miesięcy na adalimumab, ze względu na dominujący udział w analizowanym programie lekowym, zgodnie z zapisami ChPL Hyrimoz u pacjentów dorosłych z czynnym i postępującym łuszczycowym zapaleniem stawów, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca, dawka wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień.
- Korzystając z zapisów programu pacjent mógłby otrzymywać dawki nie częściej niż raz w miesiącu, jednak ze względu na drogę podania możliwe jest wydanie pacjentowi wstrzykiwaczy do samodzielnego zastosowania. W modelu opieki co miesięcznej, gdyby analizę zawęzić na pacjentów włączonych w 2014 roku maksymalna liczba aktywnych miesięcy wyniosłaby 84.
- W bazie odnotowano, że pacjent z maksymalną liczbą aktywnych miesięcy pojawił się na 69 comiesięcznych wizytach. Wizyty comiesięczne, wiążące się z wydaniem dawki na dwa podania (80 mg) stanowiły 48% podań ogółem, wizyty z wydaniem jednej dawki 15%. Jednak istnieje grupa pacjentów, która korzysta z wizyt rzadszych niż raz na miesiąc:
 - wydanie dawki na 2 miesiące - 7%,
 - na 3 miesiące - 21%,
 - 4 miesiące i więcej - 9%.

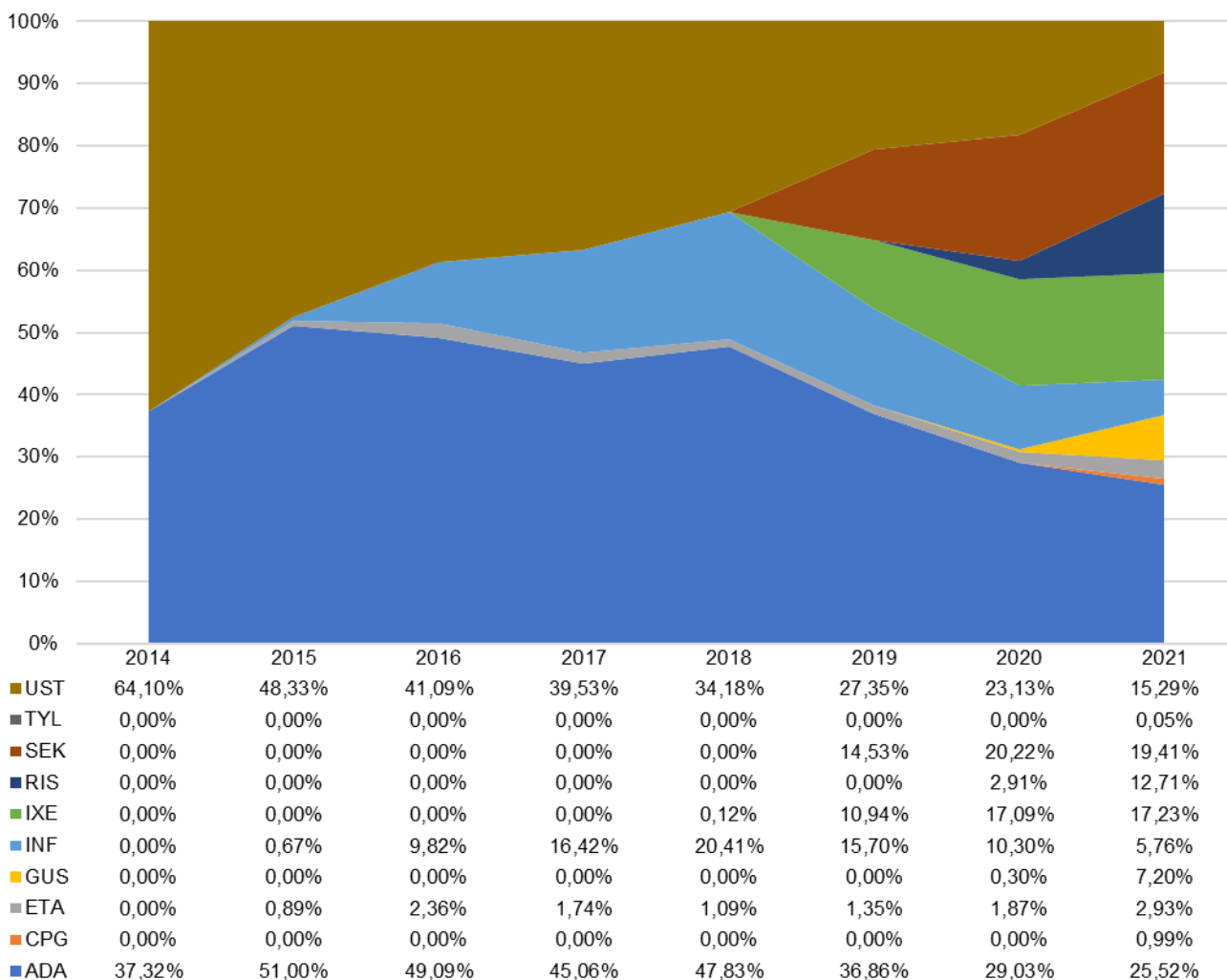
Celem przedstawienia udziału pacjentów z ocenianą umiarkowaną postacią choroby przeprowadzono dodatkową analizę danych gromadzonych w ramach systemu monitorowania programów terapeutycznych (SMPT). W dyspozycji Agencji na dzień zakończenia prac nad niniejszym raportem były dane SMPT obejmujące okres raportowanych punktów kontrolnych wskazujących na początek leczenia (START_DATA) między dniem 26.04.2013 r. a 06.07.2022 r. W związku z powyższym należy mieć na uwadze, że raportowany okres nie jest kompatybilny z danymi raportowanymi w niniejszym rozdziale na podstawie komunikatu SWIAD (okres od stycznia 2014 do grudnia 2021). W SMPT wprowadzono dane łącznie dla 3 070 pacjentów, z których status „w toku” posiada 2 371 pacjentów. Poniżej przedstawiono dane dla zmiennych opisanych jako Program Łuszczycy plackowata. Nazwa leku oraz Postać, celem określenia udziału postaci umiarkowanej w populacjach leczonych z wykorzystaniem technologii właściwych do zastosowania również w postaciach ciężkich choroby.

Tabela 20. Udziały technologii w zależności od postaci choroby - dane SMPT

	ciężka		umiarkowana		populacja generalna	
	l.pts.	udział	l.pts.	udział	l.pts.	udział
ADA	509	19,41%	206	45,18%	715	23,29%
CPG	16	0,61%	22	4,82%	38	1,24%
ETA	52	1,98%	55	12,06%	106	3,45%
GUS	267	10,18%	1	0,22%	268	8,73%
IKS	430	16,40%			430	14,01%
INF	55	2,10%	99	21,71%	153	4,98%
RIS	391	14,91%			391	12,74%
SEK	479	18,27%			479	15,60%
TYL	32	1,22%	75	16,45%	106	3,45%
UST	432	16,48%			432	14,07%
Suma końcowa	2 622	-	456	-	3 070	-

ADA – adalimumabum; CPG – certolizumabum pegol; ETA – etanerceptum; GUS – guselkumabum; INF – infliximabum; IXE – ixekizumabum; RIS – risankizumabum; SEK – sekukinumabum; TYL – tyltrakizumabum; UST – ustekinumabum

W populacji umiarkowanej najwięcej pacjentów korzysta z adalimumabu oraz infliksymabu.



ADA – adalimumabum; CPG – certolizumabum pegol; ETA – etanerceptum; GUS – guselkumabum; INF – infliximabum; IXE – ixekizumabum; RIS – risankizumabum; SEK – sekukinumabum; TYL – tyltrakizumabum; UST – ustekinumabum

Rysunek 3. Udziały technologii finansowanych w programie leczenia łuszczycy plackowatej

Dynamika zmian udziałów w programie B.47 była znacząca. Początkowo dostępne były 2 opcje terapeutyczne, aktualnie dostępnych jest pięciokrotnie więcej. Początkowo, dominujący był udział ustekinumabu, z którego w 2014 skorzystało prawie 2/3 wówczas leczonych pacjentów.

W kolejnych latach udział zmniejszał się znacząco i już w 2017 roku dominujący okazał się być adalimumab z udziałem sięgającym 37%. W roku 2021 adalimumab dalej był opcją z największym udziałem wśród pacjentów, jednak zauważalny jest rozszerzający się „lejek” nowszych i bardziej skuteczniejszych opcji terapeutycznych dołączanych do programu.

Aktualnie nie można odnieść się do danych dla certolizumabu pegol i tyltrakizumabu, które dostępne są w programie od 2021 roku łączny ich udział wyniósł około 1% pacjentów programu ogółem.

Zważywszy na fakt, że wniosek dotyczy dwóch prezentacji opakowań z ryzankizumabem zawierających 150 mg substancji czynnej, produkt po minimalnej rozliczonej cenie z 2021 roku mógłby kosztować [redacted] zł (uwzględniono funkcjonujący w programie leczenia łuszczycy plackowatej RSS polegający na [redacted]).

Porównując cenę do wnioskowanej [redacted] zł, należy wskazać, że jest to podobny poziom cenowy do obecnie proponowanego ([redacted]) w związku z czym instrument nie stanowi atrakcyjnej propozycji cenowej.

3.3.6. Opinie ekspertów klinicznych

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję.

Tabela 21. Liczebność populacji według ankietowanego eksperta klinicznego

umiarkowana i ciężka postać łuszczycy plackowatej			
Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowaną po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
prof. Joanna Narbutt KK w dz. dermatologii i wenerologii			
Zgodnie z danymi epidemiologicznymi zachorowalność jest między 1-3 % na populację. Leczenia ogólnego wymaga ok. 30% chorych.	Zgodnie z rozpowszechnieniem choroby 1-3 % w populacji.	Liczbę pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą leczonych lekami biologicznymi należy uzyskać Narodowego Funduszu Zdrowia (SMPT). Ze względu na istotny przyrost pacjentów leczonych biologicznie w programie B.47 w ostatnich latach można przewidzieć, że z ocenianej technologii skorzysta ok. 100-200 chorych rocznie.	Oszacowanie własne
dr hab. Irena Walecka-Herniczek KW w dz. dermatologii i wenerologii			
ok. 2 500	ok. 1 000 – 1 500	18%	Prognozowane szacunki w oparciu o dane z NFZ (statystyki NFZ, sprawozdania NFZ)

Analitycy Agencji w ramach badania rzeczywistej praktyki klinicznej zweryfikowali szacunki dotyczące obecnej liczby chorych ze wskazaniem określonym jak we wniosku w Polsce.

Ankietowani wskazali zakres między 2,5 tys. a 1,2 mln pacjentów. Analitycy opracowali różne podejścia metodologiczne zliczania pacjentów, wskazano zakres między 82-255 tys. (podejścia alternatywne dla metody I oraz dane refundacji aptecznej, przy czym należy wskazać na fakt, że są obciążone ryzykiem błędu związanym z niespecyficznym wskazaniem analizowanych grup produktów leczniczych) rzeczywiście chorych na łuszczycę plackowatą. Wskazuje to na znaczne przeszacowanie populacji docelowej przez jedną z ekspertek.

Dla tak zdefiniowanej populacji wskazano, że z technologii skorzysta 18% z 2,5 tys. → 450 pacjentów lub 100-200 chorych rocznie. Na podstawie analizy danych sprawozdawczo-rozliczeniowych wartości wydają się być prawdopodobne, liczby różne w zależności od roku refundacji.

Ekspertki wskazali również, że rocznie populacja pacjentów z ŁP może zwiększać się o 1 000 – 1 500 nowo zdiagnozowanych pacjentów rocznie. Zgodnie z podejściem Metody II alt. i III spodziewany jest przyrost około 6-7% pacjentów rok do roku, w związku z czym patrząc na najbardziej aktualne dane byłby to wzrost o 2-3 tys. nowodiagnostowanych pacjentów.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *psoriatic arthritis, guidelines, management, recommendations, consensus, statement, treatment*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 15.11.2022 r. Wyszukiwanie ograniczono do publikacji wydanych w latach 2020 – 2022.

Odnaleziono 3 rekomendacje odnoszące się do leczenia łuszczycy. Polskie wytyczne PTD z 2020 r. zalecają zastosowanie leków ogólnoustrojowych u pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, a leczenie miejscowe traktowane jest jedynie wspomagająco. Wytyczne PTD odnoszą się również do czasu terapii, zalecając jej kontynuowanie w celu uzyskania długotrwałej kontroli choroby, pod warunkiem, że u chorego nie obserwuje się istotnych działań niepożądanych leczenia.

Europejskie wytyczne EuroGuiDerm 2022 zalecają włączenie terapii ogólnoustrojowej u pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim. W łuszczycy pospolitej o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim leki pierwszego wyboru to: acytreina, cyklosporyna, metotreksat, fumarany. W przypadku gdy powyższe leki są nieskuteczne, źle tolerowane lub istnieją przeciwwskazania do ich zastosowania, poleca się jako leczenie pierwszej linii: adalimumab, bimekizumab, brodalumab, certolizumab, guselkumab, iksekizumab, ryzankizumab, sekukinumab, tyldrakizumab, a jako leczenie drugiej linii: apremilast, etanercept, infliksymab, ustekinumab.

Brytyjskie wytyczne zalecają leczenie lekami biologicznymi u chorych na łuszczycę, u których leczenie układowe metotreksatem i cyklosporyną nie jest skuteczne, nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane, a choroba ma znaczny wpływ na funkcjonowanie fizyczne, psychiczne oraz społeczne, a także gdy zmiany łuszczycowe są rozległe (definiowane jako BSA >10% lub PASI ≥10) lub gdy łuszczycyca ma miejscowo ciężkie nasilenie i jest związana z upośledzeniem funkcjonowania i/lub znacznym dyskomfortem (np. łuszczycyca paznokci, zmiany na twarzy, łuszczycyca skóry głowy, dłoni i stóp, zmiany w miejscach zgięć oraz na genitaliach).

Tabela 22. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTD 2020 (Polska) Konflikt interesów: autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Zalecenia: Łuszczyca zwykła o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <ul style="list-style-type: none"> • Łuszczycę zwykłą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rozpoznaje się, jeżeli przynajmniej w jednym ze wskaźników: PASI, BSA lub DLQI, pacjent uzyskał co najmniej 10 pkt. • Pacjent powinien otrzymać fototerapię lub leczenie ogólne, a leczenie miejscowe ma znaczenie wspomagające. <p>Obecnie łuszczyca, zwłaszcza o umiarkowanym i ciężkim przebiegu, traktowana jest jako ogólnoustrojowy proces zapalny, a rolą dermatologa jest nie tylko leczenie zmian skórnych, lecz także diagnostyka, monitorowanie i przeciwdziałanie chorobom współistniejącym, w tym zaburzeniom metabolicznym i powikłaniom sercowo-naczyniowym. Należy podkreślić, że wczesne podjęcie odpowiedniego leczenia może zapobiec rozwojowi towarzyszących zaburzeń metabolicznych i ich powikłań. (...).</p> <p>Chorzy z łuszczycą łagodną mogą być leczeni tylko lekami miejscowymi, natomiast pacjenci z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej powinni otrzymać dodatkowo leki ogólne lub fototerapię. Ocenę ciężkości łuszczycy można oprzeć jedynie na wskaźnikach PASI i BSA, szczególnie w przypadku chorych, którzy nie mogą lub nie potrafią wypełnić kwestionariusza DLQI albo odmawiają jego wypełnienia.</p> <p>W pewnych sytuacjach klinicznych (np. istotne zajęcie przez chorobę widocznych części skóry, nasilone zajęcie skóry owłosionej głowy, okolic narządów płciowych, istotne zajęcie rąk lub stóp, niemożność wykonywania zawodu z powodu zmian łuszczykowych) leczenie ogólne jest zalecane nawet w przypadkach sklasyfikowanych jako łuszczyca łagodna. Zastosowania leczenia ogólnego mogą wymagać wszystkie odmiany łuszczycy krostkowej – zarówno łuszczyca krostkowa uogólniona, jak i łuszczyca krostkowa ograniczona (łuszczyca krostkowa dłoni i stóp, zapalenie ciążki krostkowej kończyn), łuszczykowe zapalenie stawów lub łuszczyca paznokci.</p> <p>Celem leczenia zmian skórnych w przebiegu łuszczycy jest niewątpliwie pełna kontrola objawów choroby, czyli pełne ustąpienie zmian skórnych. Powyższy cel nie zawsze jest jednak możliwy do osiągnięcia, zwłaszcza u pacjentów z dużym nasileniem choroby. Z tego względu leczenie można uznać za skuteczne, jeśli w jego wyniku udaje się uzyskać redukcję wskaźnika PASI o przynajmniej 90% (PASI-90). Jeżeli redukcja wskaźnika PASI wyniesie przynajmniej 75%, ale pacjent nie uzyska PASI-90, to leczenie może być uznane za skuteczne, jeśli spowoduje redukcję wskaźnika DLQI do poziomu ≤ 5 pkt. Brak uzyskania satysfakcjonującej poprawy w czasie 3–4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (redukcja PASI $< 75\%$ lub uzyskanie PASI-75 przy utrzymującym się obniżeniu jakości życia DLQI > 5 pkt) lub istotne pogorszenie łuszczycy w czasie terapii (wzrost punktacji PASI o $\geq 25\%$) powinno być wskazaniem do modyfikacji leczenia (zwiększenia dawki stosowanego leku, zamiana lub dołączenie innej terapii). (...)</p> <p>Uzyskanie powyższych celów terapeutycznych pozwala na uznanie danej terapii za skuteczną. Regułą powinno być jej kontynuowanie w celu uzyskania długotrwałej kontroli choroby, pod warunkiem, że u chorego nie obserwuje się istotnych działań niepożądanych leczenia. W pewnych sytuacjach taka terapia może być jednak przerwana (np. planowanie poczęcia dziecka, wystąpienie przeciwwskazań). Ponowne rozpoczęcie leczenia ogólnego należy rozważyć, jeśli nasilenie łuszczycy się zwiększy o wartość PASI ≥ 5 pkt i/lub DLQI ≥ 5. Ponowną terapię powinno się rozpocząć od leczenia, po którym pacjent wcześniej uzyskał założony cel terapeutyczny, jeśli nie ma przeciwwskazań lub nie zachodzą inne okoliczności decydujące o zmianie metody terapeutycznej.</p>
<p>EuroGuiDerm 2022 (Europa) Konflikt interesów: autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia łuszczycy pospolitej</p> <p>Zalecenia i sugestie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecamy, aby podejmując decyzję o wyborze leku stosowanego ogólnoustrojowo w łuszczyce o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, wziąć pod uwagę skuteczność, bezpieczeństwo, czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie oraz indywidualne potrzeby pacjentów (np. choroby współistniejące). Ponadto, należy rozważyć zalecenia krajowe oraz warunki refundacyjne, a algorytmy leczenia powinny być opracowane na szczeblu narodowym. [silny konsensus i poziom dowodów] • Zalecamy włączenie terapii systemowej u pacjentów z łuszczycą umiarkowaną i ciężką (fototerapia nie jest elementem niniejszego dokumentu). [silny konsensus i poziom dowodów] • U większości pacjentów z łuszczycą umiarkowaną lub ciężką, którzy wymagają terapii ogólnoustrojowej, w pierwszej linii leczenia zalecamy stosowanie leków konwencjonalnych. [silny konsensus i poziom dowodów]. • W przypadku choroby o nasileniu ciężkim, u których spodziewany jest brak sukcesu podczas leczenia lekami konwencjonalnymi sugerujemy zastosowanie jednego z leków biologicznych z pierwszej linii leczenia. [umiarkowany konsensus i poziom dowodów] • Rekomendujemy włączenie leków biologicznych, jeśli leki konwencjonalne są przeciwwskazane, nietolerowane lub nie dają wystarczającej odpowiedzi. [silny konsensus i poziom dowodów] <p>W łuszczyce pospolitej o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim leki pierwszego wyboru to: acytreina, cyklosporyna, metotreksat, fumarany. W przypadku gdy powyższe leki są nieskuteczne, źle tolerowane lub istnieją przeciwwskazania do ich zastosowania, poleca się jako leczenie pierwszej linii: adalimumab, bimekizumab, brodalumab, certolizumab, guselkumab, iksekizumab, ryzankizumab, sekukinumab, tyldrakizumab, a jako leczenie drugiej linii: apremilast, etanercept, infliksymab, ustekinumab.</p> <p>U pacjentów z łuszczycą o nasileniu ciężkim, u których spodziewany jest brak sukcesu podczas leczenia lekami konwencjonalnymi zaleca się zastosowanie jednego z leków biologicznych z pierwszej linii leczenia (adalimumab, bimekizumab, brodalumab, certolizumab, guselkumab, ksekizumab, ryzankizumab, sekukinumab, tyldrakizumab).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Siła konsensusu i jakości dowodów:</u> <i>Silny konsensus i poziom dowodów – autorzy wierzą, że wszyscy lub prawie wszyscy ludzie na podstawie zebranych dowodów, podjęliby taką decyzję [zalecenie]</i> <i>Umiarkowany konsensus i poziom dowodów - autorzy wierzą, że większość ludzi na podstawie zebranych dowodów, podjęłaby taką decyzję, ale część ludzi podjęłaby inną decyzję [sugestia].</i></p>
<p>BAD 2020 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: autorzy zgłosili konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne do stosowania terapii biologicznej w łuszczycy <u>Kryteria terapii biologicznej</u> R4. Leczenie lekami biologicznymi zaleca się u chorych na łuszczycę, u których leczenie układowe metotreksatem i cyklosporyną nie jest skuteczne, nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane, a choroba ma znaczny wpływ na funkcjonowanie fizyczne, psychiczne oraz społeczne, a także spełniony jest co najmniej jeden z poniższych warunków [siła rekomendacji: mocna]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiany łuszczycowe są rozległe (definiowane jako BSA >10% lub PASI ≥10); • łuszczycza ma miejscowo ciężkie nasilenie i jest związana z upośledzeniem funkcjonowania i/lub znacznym dyskomfortem (np. łuszczycza paznokci, zmiany na twarzy, łuszczycza skóry głowy, dłoni i stóp, zmiany w miejscach zgięć oraz na genitaliach). [silna rekomendacja do zastosowania interwencji] <p>R5. Należy rozważyć włączenie leków biologicznych wcześniej w ścieżce terapeutycznej (np. gdy metotreksat nie okazał się skuteczny, jest przeciwwskazany lub źle tolerowany) u pacjentów, którzy spełniają kryteria nasilenia choroby i mają współistniejące łuszczycowe zapalenie stawów lub u pacjentów z uporczywą łuszczycą (np. nawracającą (definiowaną jako >50% nawrót choroby po odstawieniu jakiegokolwiek leczenia w ciągu 3 miesięcy) lub stosowana terapia nie może być stosowana długoterminowo (np. naświetlanie UV, cyklosporyna). [słaba rekomendacja do zastosowania interwencji]</p> <p><u>Wybór terapii biologicznej u dorosłych</u></p> <p>R15. Należy wybrać jeden z aktualnie zarejestrowanych leków biologicznych stosowanych w pierwszej linii terapii łuszczycy (z odwołaniem do R18 oraz R19) i korzystając z opracowanego drzewa decyzyjnego, poinformować pacjenta o wyborze. [silna rekomendacja do zastosowania interwencji]</p> <p>R16. Należy wybrać jeden z aktualnie zarejestrowanych leków biologicznych, jeżeli łuszczycza nie zareagowała na lek pierwszej linii (biorąc pod uwagę R18 oraz R19). [silna rekomendacja do zastosowania interwencji]</p> <p>R17. Należy zaoferować antagonistę TNF (biorąc pod uwagę R18 i R19) lub antagonistę IL-17 w pierwszej linii terapii u pacjentów z współistniejącym łuszczycowym zapaleniem stawów (brodalumab nie jest zarejestrowany u pacjentów z ŁZS) [silna rekomendacja do zastosowania interwencji]</p> <p>R18. Należy rozważyć etanercept u pacjentów, u których wskazane jest użycie antagonisty TNF i inne leczenie biologiczne okazało się nieskuteczne lub nie może być stosowane lub gdy ważny jest krótki okres półtrwania. [słaba rekomendacja do zastosowania interwencji]</p> <p>R19. Infliksymab należy zarezerwować dla pacjentów z bardzo ciężkim nasileniem choroby lub dla pacjentów, u których inne leki okazały się nieskuteczne lub nie mogą być stosowane lub gdy priorytetem jest dawkowanie w oparciu o masę ciała. [słaba rekomendacja do zastosowania interwencji]</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> <i>silna rekomendacja do zastosowania interwencji- korzyści przewyższają ryzyko; większość pacjentów wybrałaby tę interwencję i tylko nieliczni pacjenci by dokonali innego wyboru; lekarze wybraliby interwencję dla większości swoich pacjentów; dla decydentów interwencja byłaby wskaźnikiem skuteczności</i> <i>słaba rekomendacja do zastosowania interwencji – ryzyko i korzyści stosowania interwencji są zrównoważone; wielu pacjentów wybrałoby tę interwencję, ale wielu dokonałoby innego wyboru; lekarze musieliby rozważyć indywidualne korzyści i ryzyka w oparciu o dostępne dane przed wyborem; dla decydentów dana interwencja okazałaby się słabym wskaźnikiem skuteczności, jeśli dostępne by były inne interwencje.</i></p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi.

Tabela 23. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących:		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie
	aktualnie	w przypadku refundacji			
dr hab. Irena Walecka-Herniczek, KW w dz. dermatologii i wenerologii					
Adalimumab	20%	16%			
Infliksymab	4%	3%			
Etanercept	3%	bez zmian			głównie populacja dziecięca
Certolizumab pegol	1,5%	bez zmian			głównie kobiety w ciąży i karmiące piersią
Tyldrakizumab	3%	bez zmian			
Sekukinumab	16,5%	bez zmian			
Iksekizumab	16%	bez zmian			
Ustekinumab	10%	bez zmian			
Guselkumab	13%	bez zmian			
Ryzankizumab	13%	18%			dochodzi umiarkowana
prof. Joanna Narbutt, KK w dz. dermatologii i wenerologii					
Adalimumab	620 pacjentów	bez zmian	x		
Infliksimab	140 pacjentów	bez zmian	x		obserwacje własne
Etanercept	50 pacjentów	bez zmian			
Certolizumab pegol	25 pacjentów	bez zmian			
Tyldrakizumab	100 pacjentów	bez zmian		x	jedyna IL-23, lek o najnowocześniejszym mechanizmie działania, dostępna do leczenia pacjentów z umiarkowaną łuszczycą PASI >10, niestety z ograniczeniem czasowym trwania terapii

Dr Walecka-Herniczek wskazała trendy zmian udziałów technologii finansowanych w ramach programu lekowego B.47. Uwagę zwraca fakt, że głównie wskazano na zmniejszenie się udziałów adalimumabu i infliksymabu na drugim miejscu. Dodatkowo zwrócono uwagę, że etanercept stosowany jest głównie w populacji pediatrycznej a certolizumab pegol przez kobiety w ciąży i karmiące.

Powyższe zweryfikowano z informacjami pozyskanymi na potrzeby analizy, wykazano, że etanercept był stosowany łącznie przez 82 pacjentów do końca 2021 roku, pacjentów tych charakteryzowała średnia wieku $16,43 \pm 8,58$ (zakres 7 – 64) roku życia. Odsetek populacji pediatrycznej w grupie etanerceptu był zróżnicowany w kolejnych latach sprawozdawczych i zawierał się w zakresie między wartościami 46% dla roku 2016 oraz 81% dla roku 2021, w związku z czym należy przyjąć, że informacja podana przez eksperta jest prawdziwa.

Weryfikacji poddano również jaki odsetek kobiet charakteryzuje pacjentów stosujących certolizumab pegol. Dane będące w dyspozycji analityków były aktualne na dzień 31.12.2021 r. w związku z czym certolizumab był zastosowany wyłącznie u 20 pacjentów, z których 85% stanowiły kobiety i była to tym samym jedyna technologia w danym roku sprawozdawczym, w której udział kobiet był dominującym.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022 poz. 111), we wnioskowanym wskazaniu określonym jak w definicji Metody III wybranej przez analityków Agencji (**3.3.2 Liczebność populacji**), obecnie stosowane i finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje czynne w ramach programu lekowego.

Ze względu na mnogość produktów w wybranych grupach limitowych obecnych na aktualnym obwieszczeniu jak i produktów sfinansowanych poza obwieszczeniem jako odpowiedniki produktów refundowanych nie przedstawiono analizy dla tej grupy produktów. Szczegółowe dane dla kosztu jednostkowego substancji czynnych finansowanych w ramach programu lekowego B.47, właściwego do leczenia łuszczycy plackowatej przedstawia tabela poniżej.

Tabela 24. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Średnia cena za jednostkę substancji (dane za 2021)
adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 40 mg Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg Idacio, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	3,93
certolizumabum pegol	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.- strz., 200 mg/ml	4,54
etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4,19
guselkumabum	Tremfya, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	65,87
infliximabum	Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	2,79
ixekizumabum	Taltz, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml	29,35
risankizumabum	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	58,00
sekukinumabum	Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	10,33
tyltrakizumabum	Ilumetri, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	70,44
ustekinumabum	Stelara, roztwór do wstrzykiwań, 45 mg	130,00

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 25. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>wszystkie leki dostępne w programie lekowym B.47 na dzień złożenia wniosku, tj. infliksymab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol oraz tyltrakizumab</p> <p>(umiarkowana lub ciężka postać choroby);</p> <p>ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, guselkumab</p> <p>(ciężka postać choroby).</p>	<p>(...) ryzankizumab jest obecnie finansowany w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą wyłącznie o nasileniu ciężkim. Wnioskowane wskazanie dotyczy poszerzenia populacji docelowej dla ryzankizumabu o populację chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu również umiarkowanym oraz zniesienie administracyjnego ograniczenia maksymalnego czasu trwania terapii RIS w Programie.</p> <p>Przyjęto, że komparatorami dla ryzankizumabu są wszystkie leki objęte obecnie finansowaniem w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej w Polsce. Wybór odpowiedniej dla chorego terapii powinien być zindywidualizowany.</p> <p>Podczas wyboru metody terapeutycznej należy uwzględnić nasilenie choroby, jej wpływ na zdrowie fizyczne, psychologiczne i społeczne, występowanie łuszczycowego zapalenia stawów oraz innych chorób współistniejących, a także plany zawodowe i życiowe pacjenta, ze szczególnym zwróceniem uwagi na planowanie osiadania potomstwa.</p>	<p>Wybór infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu, certolizumabu pegol oraz tyltrakizumabu prawidłowy w umiarkowanej postaci choroby.</p> <p>Wybór infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu, certolizumabu pegol prawidłowy w przypadku pacjentów kontynuujących leczenie biologiczne powyżej 96 tyg.</p> <p>Nier refundowane we wnioskowanym wskazaniu komparatory należy traktować jako dodatkowe (szczegółowe informacje pod tabelą).</p>

Wybór infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu, certolizumabu pegol oraz tyltrakizumabu prawidłowy w umiarkowanej postaci choroby. Wybór infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu, certolizumabu pegol prawidłowy w przypadku pacjentów kontynuujących leczenie biologiczne powyżej 96 tyg.

Ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, guselkumab nie są aktualnie refundowane w umiarkowanej postaci choroby. Nier refundowane komparatory należy traktować jako dodatkowe.

Leczenie ustekinumabem, sekukinumabem, iksekizumabem, guselkumabem i tyltrakizumabem jest ograniczone do 96 tyg., o ile Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej nie wyda indywidualnej zgody. W przypadku technologii takich jak sekukinumab, iksekizumab oraz ustekinumab odnotowano, że decyzje Zespołu Koordynacyjnego dotyczące przedłużenia czasu trwania terapii były dość powszechną praktyką. Najwięcej decyzji odnotowano w przypadku ustekinumabu, gdzie około **70% pacjentów** stosowało leczenie powyżej 96. tygodnia. Zarówno w przypadku iksekizumabu jak i sekukinumabu leczenie przedłużono u około jednego na czterech pacjentów. Pozostałe technologie finansowane w leczeniu postaci ciężkiej zostały wprowadzone w okresie późniejszym niż minimalny czas obserwacji pacjenta w bazie danych pozwalający na ocenę czasu leczenia przekraczającego 96 tyg.

Należy wskazać, że na rozstrzygnięcie przez MZ aktualnie oczekuje wniosek dla guselkumabu ocenianego w populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym oraz zniesienie ograniczenia czasowego leczenia guselkumabem do maksymalnie 96 tygodni w przypadku leczenia postaci ciężkiej. Rada Przejrzystości uznała za zasadne rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla guselkumabu, a jako jeden z głównych argumentów decyzji wskazano, że obserwacja trwająca do 252 tygodni leczenia wykazała względnie stabilne utrzymywanie się efektu klinicznego⁷. Nie zidentyfikowano tego typu postępowań dla ustekinumabu, sekukinumabu czy iksekizumabu.

⁷ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku w sprawie oceny leku Tremfya (guselkumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”

[2022/038/SRP/U_33_220_22082022_s_77_Tremfya_guselkumab_w_ref_zacz_REOPTR.pdf](#)

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Skyrizi, zawierającego ryzankizumab w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 26. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli; • łuszczycza plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; • chorzy, u których: <ul style="list-style-type: none"> ○ nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych klasycznych metod ogólnych zastosowanych zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC lub ○ występują przeciwwskazania do zastosowania metod terapii ogólnej zgodnie z rekomendacjami zgodnie aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC. • W pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących dokładnej populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji. 	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. łuszczycza plackowata o łagodnym nasileniu, łuszczycza inna niż plackowata, dzieci.	Kryteria selekcji badań pierwotnych są szersze niż wnioskowana populacja, ponieważ ryzankizumab jest obecnie refundowany u pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu ciężkim. Jednakże, z uwagi na fakt, iż niniejszy wniosek dotyczy również zniesienia ograniczenia czasu trwania terapii w ramach programu lekowego u pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, można uznać, że podejście wnioskodawcy jest słuszne.
Interwencja	Ryzankizumab podawany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem, tj. 150 mg s.c. w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni (dwa wstrzyknięcia dawki 75 mg w ampułkostrzykawce lub jedno wstrzyknięcie dawki 150 mg we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym lub w ampułkostrzykawce).	Inna niż wyżej wymieniona	Brak uwag
Komparatory	<p>Leki biologiczne finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab (ADA): 80 mg we wstrzyknięciu podskórnym, a następnie w dawce 40 mg co 2 tygodnie; • etanercept (ETA): 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu podskórnym. W uzasadnionych przypadkach można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie w przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 50 mg co tydzień; • infliksymab (INF): 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylną trwającą ponad 2 godziny w dniach 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni; • ustekinumab (UST): 45 i 90 mg w infuzji dożylną, w tygodniu 0 i 4, a następnie co 12 tygodni; • iksekizumab (IKS): 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 	Niezgodny z założonymi	<p>W populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim aktualnie refundowane są wyłącznie infliksymab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol oraz tyldrakizumab.</p> <p>Brak ograniczenia czasowego do 96 tygodni leczenia dotyczy infl ksymbabu, adalimumabu, etanerceptu, certolizumabu pegol, w przypadku pozostałych interwencji wydłużenie czasu ich stosowania w programie lekowym wymaga wydania zgody przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie;</p> <ul style="list-style-type: none"> • sekukinumab (SEK): 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym, podawane w tygodniu 0., 1., 2. i 3., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące, począwszy od tygodnia 4. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg; • tyltrakizumab (TIL): 100 mg we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniach 0. i 4., a następnie co 12 tygodni; • guselkumab (GUS): 100 mg podskórnie w tygodniach 0. i 4. a następnie dawki podtrzymujące podawane co 8 tygodni; • certolizumab pegol (CERT): 400 mg (2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4, a następnie 200 mg co 2 tygodnie. Można rozważyć podanie dawki 400 mg, co 2 tygodnie u chorych niewykazujących wystarczającej odpowiedzi. <p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p> <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.</p>		
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia (m.in. ocena w skali DLQI); • odpowiedź na leczenie (m.in. odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PASI); • aktywność choroby (m.in. PGA, BSA dla łuszczycy); • ocena nasilenia bólu/świądu w skali VAS; • profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). 	Niezgodne z założonymi	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy) • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) * • W przypadku badań innych niż eksperymentalne z grupą kontrolną włączano badania, w których uczestniczyło powyżej 100 chorych leczonych RIS 	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.	Brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje pełnotekstowe • publikacje w języku polskim lub angielskim 	Publikacje inne niż założono.	Brak uwag

*nie włączano badań jednoramiennych dla komparatora

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w bazach:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE (przez Ovid)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Ponadto szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register, a także stron internetowych FDA, EMA, URPLW MiPB, ADRReports oraz WHO.

Korzystano również z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Jako datę wyszukiwania w bazach głównych podano 20 czerwca 2022 r. 13 grudnia 2021 r., zaś wyszukiwania pod kątem informacji o bezpieczeństwie w dodatkowych bazach 09.03.2022 r.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 4 października 2022 r. W wyniku wyszukiwań własnych, analitycy Agencji odnaleźli publikacje opublikowane po dacie złożenia wniosku i skierowali prośbę o rozważenie uwzględnienia ww. publikacji w raporcie. Wnioskodawca włączył do zaktualizowanej analizy klinicznej przegląd systematyczny Yu 2022 oraz badanie obserwacyjne Gargiulo 2022. Jednocześnie pominięto badanie Odnopozonowa 2022 (z uwagi na porównanie z placebo) oraz badanie obserwacyjne Graier 2022 (z uwagi na niespełnienie przez pacjentów kryteriów włączenia do programu lekowego).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca odnalazł randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ryzankizumabu względem:

- adalimumabu: badanie IMMvent (Reich 2019),
- ustekinumabu: badania UltIMMa-1 oraz UltIMMa-2 (Gordon 2018),
- sekukinumabu: badanie IMMerge (Warren 2021, Crowley 2022).

Z uwagi na brak odnalezionych badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo ryzankizumabu z pozostałymi komparatorami, wnioskodawca przedstawił wyniki porównań pośrednich pochodzące z dwóch przeglądów systematycznych z metaanalizami sieciowymi: Sbidian 2022 oraz Armstrong 2022. Wnioskodawca przedstawił również skrótowo wyniki innych przeglądów systematycznych: Almohideb 2021, Armstrong 2021, Blauvelt 2022, Leonardi 2022, Naik 2022, Shear 2021, Singh 2021, Wright 2021, Wang 2021 oraz Yu 2022.

Dodatkowo, wnioskodawca przedstawił wyniki badania LIMMitless (Papp 2021), mającego na celu ocenę długookresowej skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu (okres obserwacji wynosił 172 tyg.). Wyniki tego badania wnioskodawca zestawiał z wynikami badań z długich (powyżej 96 tyg.) okresów obserwacji dla poszczególnych komparatorów.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono również wyniki badania Gordon 2021, badającego bezpieczeństwo ryzankizumabu.

Ponadto, włączono szereg badań obserwacyjnych, badających skuteczność i bezpieczeństwo ryzankizumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Gkalpakiotis 2021 na podstawie czeskiego rejestru BIOREP, Caldarola 2022, Gargiulo 2022), a także wyniki badania Torres 2021 badającego czas pozostawiania na jednym leku wśród pacjentów z łuszczycą plackowatą.

W niniejszej AWA przedstawiono:

- wyniki porównań w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu z lekami refundowanymi aktualnie u pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (infliksymabem, adalimumabem, etanerceptem, certolizumabem pegol oraz tyldrakizumabem),
- wyniki odnalezionych dowodów dotyczących długookresowej skuteczności ryzankizumabu oraz interwencji, dla których program lekowy B.47 nie zakłada ograniczenia czasu terapii do 96 tygodni (infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu, certolizumabu pegol).

- Dodatkowo, przedstawiono wyniki dla pozostałych interwencji stosowanych w ramach programu lekowego B.47 z uwagi na możliwość wydania zgodny na kontynuację terapii przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej i wydawanie takich zgód w praktyce.

Natomiast wyniki porównań w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu z lekami refundowanymi w programie lekowym u pacjentów z łuszczycą o nasileniu ciężkim (w tym porównania bezpośrednie z ustekinumabem i sekukinumabem oraz porównania pośrednie pochodzące z metaanaliz Sbidian 2022 oraz Armstrong 2022), skrótowe wyniki przeglądów systematycznych Almohideb 2021, Armstrong 2021, Blauvelt 2022, Leonardi 2022, Naik 2022, Shear 2021, Singh 2021, Wright 2021, Wang 2021 oraz Yu 2022 oraz wyniki badania Torres 2021 można odnaleźć w AKL wnioskodawcy.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano skróconą charakterystykę badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej:

- IMMvent (badanie pierwotne), LIMMitless (badanie fazy przedłużonej), Gordon 2021 (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa),
- Sbidian 2022 oraz Armstrong 2022 (badania wtórne),
- Gkalpakiotis 2021, Caldarola 2022 oraz Gargiulo 2022 (badania obserwacyjne).

Więcej szczegółów, a także charakterystykę badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy, nieujętych w niniejszym raporcie, można odnaleźć w rozdziale 20.7 oraz 20.5 AKL wnioskodawcy.

Tabela 27. Skrócowa charakterystyka wybranych badań dla ryzankizumabu włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
Badania pierwotne			
IMMvent <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie i Boehringer Ingelheim	Badanie kliniczne z randomizacją, III fazy, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (66 ośrodków w 11 krajach, również w Polsce). Badanie składało się z dwóch części: A – oceniana przewaga (ang. superiority) ryzankizumabu (RIS) nad adalimumabem (ADA); B – ocena skuteczności RIS u chorych z częściową odpowiedzią na leczenie ADA (PASI \geq 50 do PASI $<$ 90); <u>zaślepienie:</u> tak, zaślepienie chorych, badaczy i całego personelu <u>hipoteza:</u> superiority <u>okres obserwacji:</u> łącznie 44 tyg.: • część A: od 0. do 16. tyg. • część B: od 16. do 44. tyg. <u>interwencja:</u> część A badania: RIS s.c. w dawce 150 mg (w dwóch wstrzyknięciach po 75 mg) w 0. i 4. tyg.; część B badania: chorzy kontynuujący leczenie RIS otrzymywali badany lek w 16. i 28. tyg., chorzy przechodzący z ADA na RIS otrzymywali badany lek w tygodniach 16., 20. i 32. (nie było okresu wypłukiwania przed przejściem z ADA na RIS); <u>Interwencja kontrolna:</u> część A badania: ADA s.c. w dawce 80 mg w 0. tyg. (w dwóch wstrzyknięciach po 40 mg), a następnie 40 mg co	Kluczowe kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 lat • stabilna (przez \geq6 miesięcy) przewlekła postać łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (z lub bez łuszczycowego zapalenia stawów), obejmująca BSA \geq 10%, wynik PASI \geq 12, wynik sPGA \geq 3; • chorzy będący kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii oraz kwalif kujący się do leczenia ADA; • kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczne metody kontroli urodzeń Kluczowe kryteria wyłączenia: <ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie łuszczycy innej niż plackowata; • trwająca łuszczycza polekowa; • aktywne, trwające choroby zapalne inne niż łuszczycza, które mogą zakłócić ocenę badaczy; • wcześniejsze przyjmowanie ryzankizumabu lub adalimumabu • stosowanie jakiegokolwiek zabronionego leku lub leku, który może zakłócić bezpieczne prowadzenie badania; • poważny zabieg chirurgiczny wykonany w czasie 12 tygodni przed randomizacją lub planowany w czasie 12 miesięcy po badaniu przesiewowym; • znane przewlekłe lub istotne ostre zakażenia, takie jak aktywna gruźlica, HIV lub wirusowe zapalenie wątroby; 	<ul style="list-style-type: none"> • osiągnięcie PASI 90 w 16. tyg.; • uzyskanie wyniku sPGA (0 lub 1) w 16. tyg.; • osiągnięcie PASI 75 w 16. tyg.; • osiągnięcie PASI 100 w 16. tyg.; • osiągnięcie PASI 90 w 44. tyg. u chorych, którzy zostali ponownie zrandomizowani w 16. tyg.; • osiągnięcie wyniku sPGA (0 lub 1) w 44. tyg.; • osiągnięcie wyniku sPGA (0) w 44. tyg.; • osiągnięcie PASI 50 na wszystkich wizytach; • osiągnięcie PASI 75 na wszystkich wizytach; • osiągnięcie PASI 90 na wszystkich wizytach; • osiągnięcie PASI 100 na wszystkich wizytach; • czas do pierwszego osiągnięcia PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100 i sPGA 0 lub 1; • czas do utraty odpowiedzi PASI 75, PASI 90, PASI 100 i sPGA 0 lub 1;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
	<p>drugi tydzień od 1. tyg. do końca 15. tyg.;</p> <p>część B badania: chorym kontynuującym ADA podawano badany lek co drugi tydzień od 17. tyg. do końca 41. tyg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> wszelkie udokumentowane aktywne lub podejrzewane nowotwory złośliwe lub nowotwór złośliwy w wywiadzie w czasie 5 lat przed badaniem przesiewowym, z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawnokomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry oraz raka szyjki macicy in situ; dowód trwającej lub przebytej choroby, stanu chorobowego innego niż łuszczyca, zabieg chirurgiczny, wyniki badania lekarskiego lub wartości laboratoryjne poza zakresem referencyjnym, które w opinii badacza mają znaczenie kliniczne i sprawiają, że uczestnik badania nie będzie rzetelnie przestrzegał protokołu, nie ukończy badania lub badanie będzie zagrażało bezpieczeństwu chorego, lub pogorszy jakość danych; alergia/nadwrażliwość na lek biologiczny podawany ogólnoustrojowo lub jego substancje pomocnicze w wywiadzie; kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące ciążę w trakcie trwania badania. <p><u>Liczba pacjentów:</u> RIS: N=301 ADA: N=301</p> <p><u>Wynik PASI wyjściowo (średnia, SD):</u> RIS: 20,0 (7,5) ADA: 19,7 (7,5)</p>	<ul style="list-style-type: none"> zmiana procentowa w stosunku do wartości wyjściowej w PASI podczas wszystkich wizyt; bezwzględny wynik PASI <3 podczas wszystkich wizyt; osiągnięcie wyniku sPGA (0 lub 1) podczas wszystkich wizyt; osiągnięcie wyniku sPGA (0) podczas wszystkich wizyt; zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w DLQI podczas wszystkich wizyt; uzyskanie wyniku DLQI 0 lub 1 na wszystkich wizytach; uzyskanie redukcji 5 lub więcej punktów od linii bazowej w wyniku DLQI na wszystkich wizytach; profil bezpieczeństwa;
Badania przedłużone			
<p>LIMMitless</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Trwające, otwarte badanie kliniczne, będące przedłużeniem badań fazy II/III dotyczących leczenia ryzankizumabem (RIS) dorosłych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: UltiMMa-1, UltiMMa-2, SustaiMM, NCT03255382 oraz IMMvent.</p> <p><u>Interwencja:</u> ryzankizumab 150 mg podskórnym co 12 tygodni</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 252 tygodnie (do 172 tygodni (tydzień 120. dla badania LIMMitless) dla oceny skuteczności ciągłego stosowania RIS, do 208 tygodni (data odcięcia 26 marca 2020 r.) dla oceny bezpieczeństwa);</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> szacowana wielkość próby wynosiła 2 200 i obejmowała chorych ze wszystkich leczonych grup w badaniach pierwotnych (określona na podstawie szacunkowych wskaźników ukończenia badania pierwotnego, zgody na udział w badaniu przedłużającym oraz przewidywanego odsetka rezygnacji 10–15%). Dane opisano za</p>	<p>Dorośli chorzy z łuszczycą plackowatą biorący udział w badaniach UltiMMa-1, UltiMMa-2, SustaiMM, NCT03255382 lub IMMvent, zrandomizowani w tych badaniach do grupy przyjmującej RIS (w tygodniu 0, 4, a następnie co 12 tyg.).</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli; rozpoznanie przewlekłej łuszczyicy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w wywiadzie; ukończenie jednego z badań pierwotnych; spełnienie wszystkich kryteriów włączenia do długoterminowego, otwartego leczenia ryzankizumabem <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie łuszczyicy kropelkowej, erytrodermii, krostkowej lub polekowej w czasie badań pierwotnych; 	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie PASI 90 do 172 tyg. oraz w czasie 120 tyg.; odpowiedź na leczenie PASI 100 do 172 tyg. oraz w czasie 120 tyg. badania; nasilenie choroby według sPGA równego 0 lub 1 w czasie 120 tyg. badania; częstość występowania poprawy PASI w stosunku do wartości początkowych (w badaniu pierwotnym) wraz z poprawą wyniku kwestionariusza DLQI do 172 tyg. badania; ocena jakości życia w skali DLQI do 172 tyg. badania; profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
	<p>pomocą statystyk podsumowujących i przeanalizowano przy użyciu oprogramowania SAS®.</p> <p>Analizy skuteczności przeprowadzono z wykorzystaniem 3 różnych metod statystycznych w celu imputacji brakujących danych. W zmodyfikowanej metodzie kwalifikacji do grupy braku odpowiedzi (mNRI), która była podstawową metodą analizy, zastosowano model efektów zmiennych w celu imputacji brakujących wyników skuteczności jako zmienną objaśnianą oraz wizytą i wartością na początku badania jako efektami stałymi. Następnie chorych scharakteryzowano jako odpowiadających lub nieodpowiadających na leczenie na podstawie przypisanych wartości. Niezależnie od wartości imputowanych, chorzy, którzy przerwali leczenie z powodu pogorszenia łuszczyca, byli kwalifikowani jako niereagujący na leczenie.</p> <p>Analizy wrażliwości przeprowadzono przy użyciu 2 dodatkowych metod imputacji. Stosując metodę przeniesienia ostatniej obserwacji (LOCF), brakujące dane zostały przypisane na podstawie danych z zakończonej oceny z ostatniej wizyty. Stosując metodę zaobserwowanych przypadków (OC) chorzy z brakiem danych podczas wizyty oceniającej zostali wyłączeni z analizy dla tej wizyty, nie przeprowadzono imputacji danych;</p>	<ul style="list-style-type: none"> • używane zabronionych leków; • rozpoznanie lub oznaki gruźlicy; • rozpoznanie nowotworu złośliwego podczas badania pierwotnego; • rozpoznanie zakażenia wirusem HIV lub wirusem zapalenia wątroby typu B lub C; • >8 tygodni od zakończenia badania pierwotnego; • jakiegokolwiek dowody innych schorzeń, które mogą wpłynąć na jakość danych z badania (np. ciąża, przewlekłe nadużywanie alkoholu lub narkotyków, przeszczepienie narządu, nieprawidłowe kliniczne wartości laboratoryjne lub nadwrażliwość na ogólnoustrojową terapię biologiczną w wywiadzie). <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=897</p> <p><u>Wynik w skali PASI wyjściowo (średnia, SD):</u> 20,5 (8,0)</p>	
<p>Gordon 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Analiza bezpieczeństwa, zbierająca dane pacjentów z łuszczycą plackowatą, leczonych w badaniach klinicznych; pochodzące z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 11 badań randomizowanych (1311.1; 1311.2*; SustalIMM, UltiIMMa-1*; UltiIMMa-2*; IMMhance*; IMMvent*; M16-178; IMMPress; M16-177; IMMerge; M15-999) • 3 badań jednoramiennych (M16-007/1311.36; M16-005; M19-164) • 2 badań będących kontynuacją poprzednich analiz (M16-009/1311.13; LIMMitless) <p><u>Interwencja:</u> ryzankizumab w dawce 150 mg (w przypadku 4 badań niektórzy chorzy otrzymywali inne dawki ryzankizumabu)</p> <p><u>Analiza statystyczna:</u> Dane dotyczące bezpieczeństwa zostały zebrane od chorych na poziomie indywidualnym. Wskaźniki zdarzeń niepożądanych wyrażono jako wskaźniki zdarzeń skorygowane o ekspozycję (EAER) na 100 pacjentolat (PY) przez cały okres leczenia i zakodowano przy użyciu preferowanych terminów Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), wersje 22.1 i 20.0 odpowiednio do analizy długo- i krótkoterminowej.</p> <p>EAER z 95% dokładnymi przedziałami ufności Poissona (CI), obliczane przy użyciu SAS wersja 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). W przypadku wyświetlania częstości w interwałach 6- lub 12-miesięcznych do obliczenia EAER i 95% CI</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli chorzy (w większości badań ≥ 18 r.ż.); • stosowanie skutecznej antykoncepcji przez kobiety w wieku rozrodczym; • zdiagnozowana przewlekła łuszczyca plackowata od ≥ 6 mies. od przyjęcia pierwszej dawki leku; • stabilna przewlekła PsO podczas badań przesiewowych oraz w momencie rozpoczęcia badania (proces randomizacji chorych); BSA $\geq 10\%$; • PASI ≥ 12 (≥ 10 w IMMPress (M16-176)); • stały wynik sPGA ≥ 3; • kandydaci do terapii systemowej lub fototerapii w leczeniu łuszczyca plackowatej (zgodnie z oceną badacza); <p><u>Kryteria wyłączenia (główne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • obecna inna niż PsO postać łuszczyca (gruczołowa, erytrodermiczna, krostkowa); • obecna aktualna łuszczyca polekowa; • aktywne, trwające choroby zapalne inne niż łuszczyca i ŁZS, które mogą utrudniać analizę badania; 	<ul style="list-style-type: none"> • związane z bezpieczeństwem

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
	<p>wykorzystano całkowity PY ekspozycji i liczbę zdarzeń w każdym interwale. Standaryzowany współczynnik śmiertelności pacjentów leczonych RIS obliczono jako stosunek zgonów zaobserwowanych (wynikających z leczenia) do oczekiwanych zgonów na podstawie danych dotyczących śmiertelności ze Światowej Organizacji Zdrowia (2015), z uwzględnieniem kraju, płci, wieku i długości ekspozycji na RIS;</p>	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza ekspozycja na RIS; obecnie uczestnictwo w innym badaniu eksperymentalnym lub <30 dni (od badania przesiewowego) od zakończenia innego badania eksperymentalnego (dozwolone jest uczestnictwo w badaniach obserwacyjnych); przyjmowanie jakichkolwiek leków podlegających ograniczeniom lub leków, które mogą zakłócić bezpieczne prowadzenie badania; <p>Liczba chorych (analiza długoterminowa): N=3072</p>	
Badania wtórne			
<p>Sbidian 2022 <u>Źródło finansowania:</u> brak (raport The Cochrane Collaboration) *</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą siecią <u>Cel:</u> Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa niebiologicznych środków ogólnoustrojowych (acytretyna, cyklosporyna, estry kwasu fumarowego, metotreksat), małych cząsteczek (apremilast, tofacytyn b, deukrawacytyn b, netakimab), inhibitorów TNF-alfa (etanercept, infliksymab, adalimumab, certolizumab), inhibitorów IL12/23 (ustekinumab), inhibitorów IL17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab, bimekizumab), inhibitorów IL17A/F (sonelokimab) i inhibitorów IL23 (guselkumab, tyldrakizumab, ryzankizumab, mirikizumab) u chorych z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego przy użyciu NMA oraz w celu sporządzenia rankingu tych metod leczenia według ich skuteczności i bezpieczeństwa.</p> <p>Celem drugorzędnym było utrzymanie aktualności dowodów przy użyciu podejścia opartego na „żywym przeglądzie systematycznym”.</p> <p><u>Przeszukane bazy bibliograficzne</u> Medline (przez Ovid), Embase (przez Ovid), Cochrane Central Register of Controlled Trials: data przeszukania baz: od września 2019 r. co miesiąc do 05.10.2021 r. World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform oraz ClinicalTrials.gov: data przeszukania baz: do 25.10.2021 r. Poszukiwano oświadczeń o wycofaniu lub errat związanych z włączonymi badaniami w Medline i Embase w dniu 07.12.2021 r. Przeszukano również przeglądy dotyczące rejestracji leków dostępne w FDA i EMA (do 05.10.2021 r.). Dodatkowo przeszukano bibliografie włączonych badań i odpowiednich przeglądów systematycznych pod kątem dalszych odniesień do odpowiednich badań oraz poszukiwano informacji na temat danych z nieopublikowanych dotąd badań.</p>	<p>Pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanej do ciężkiej.</p> <p>Liczba badań włączonych ogółem = 133, w tym liczba badań dla ryzankizumabu: 9</p>	<ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów, u których uzyskano PASI 90, Odsetek pacjentów, u których uzyskano PASI 75, Odsetek pacjentów, u których uzyskano wynik 0 lub 1 w skali PGA, Jakość życia, Zdarzenia niepożądane (AEs), Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs).

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
<p>Armstrong 2022 <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie*</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową <u>Cel:</u> Porównanie długoterminowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa zarejestrowanych i eksperymentalnych metod leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego na podstawie metaanaliz sieciowych danych z badań klinicznych oraz charakterystyka ich profili korzyści do ryzyka w długim okresie obserwacji. <u>Przeszukane bazy bibliograficzne:</u> Embase, Medline i Cochrane. Przeprowadzono dodatkowe przeszukanie referencyjności włączonych badań, materiałów konferencyjnych, wcześniejszych zgłoszeń dotyczących oceny technologii medycznych oraz rejestrów badań klinicznych. Data przeszukania baz: do 02.05.2021 r. Przegląd został pierwotnie przeprowadzony 04.12.2017 r. i zaktualizowany 17.09.2018 r., 19.02.2021 r. oraz 02.05.2021 r.</p>	<p>Pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Liczba badań włączonych ogółem: 14. Liczba badań włączonych dla ryzankizumabu: 3 (UltIMMa-1 i UltIMMa-2 (Gordon 2018), IMMerge). Wszystkie włączone do analizy badania były badaniami RCT.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, u których uzyskano PASI 75, • Odsetek pacjentów, u których uzyskano PASI 90, • Odsetek pacjentów, u których uzyskano PASI 100, • Jakiegokolwiek AE, • Jakiegokolwiek SAE, • AE prowadzące do przerwania terapii.
Badania obserwacyjne			
<p>Gkalpakiotis 2021 <u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe <u>Interwencja:</u> Ryzankizumab w dawce 150 mg. <u>Liczba ośrodków:</u> 18 (Czechy), <u>Okres obserwacji:</u> maksymalnie 52 tygodnie. Analizowane były dane z rejestru BIOREP między majem 2005 roku a 7 styczniem 2021 roku; <u>Analiza statystyczna:</u> poziom istotności statystycznej p=0,05. Zmienne kategoryczne analizowano za pomocą testu Chi-kwadrat lub testu Fishera, natomiast zmienne ciągłe badano za pomocą testu U Manna-Whitneya. Statystykę opisową zastosowano do oceny danych podanych jako liczba chorych i odsetek chorych, zmienne ciągłe analizowano w postaci średniej i odchylenia standardowego (SD). Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania R (R Core Team 2019);</p>	<p>Do badania włączono wyniki pacjentów z łuszczycą plackowatą wpisanych do rejestru BIOREP w Czechach. <u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥18. r.ż.; • łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; • terapia RIS w wywiadzie (otrzymanie co najmniej jednej dawki 150 mg RIS s.c.); • brak terapii lekiem biologicznym w wywiadzie (terapia RIS jako pierwsze stosowane leczenie biologiczne) lub wcześniejsza ekspozycja na jeden lub więcej leków biologicznych; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • b/d. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=154 <u>Wynik w skali PASI wyjściowo (średnia, SD):</u> 16,7 (7,0)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie PASI 90; • odpowiedź na leczenie PASI 100; • średnia zmiana wyniku w skali PASI; • bezwzględna poprawa w skali PASI; • średnia poprawa wyniku w skali DLQI; • różnica w redukcji wyniku w skali DLQI wśród chorych, którzy osiągnęli PASI 90 i PASI 100 w 16. tyg. leczenia; • profil bezpieczeństwa.
<p>Caldarola 2022 <u>Źródło finansowania:</u> projekt DEAL</p>	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe <u>Interwencja:</u> ryzankizumab dawkowany zgodnie z zapisami w ChPL, nie zezwalano na żadne zmiany dawki ani częstotści podania w trakcie trwania badania <u>Liczba ośrodków:</u> 9 (Włochy), <u>Okres obserwacji:</u> 52 tygodnie (chorzy włączeni między lipcem 2019 r. a grudniem 2020 r.);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek >18 r.ż.; • przewlekła łuszczycą plackowatą; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • łuszczycą krostkową, uogólnioną lub dłoniowo-podeszwowa; • erytrodermia; 	<ul style="list-style-type: none"> • odp. PASI 75 w 4., 16., 28. i 52. tyg.; • odp. PASI 90 w 4., 16., 28. i 52. tyg.; • odp. PASI 100 w 4., 16., 28. i 52. tyg.; • odpowiedź PASI 90 do 52. tyg. w zależności od metody imputacji brakujących danych; • profil bezpieczeństwa;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe (wybrane)
	<p><u>Analiza statystyczna</u>: Dane opisowe podsumowano przy użyciu bezwzględnych i względnych (%) częstości dla zmiennych kategoryalnych oraz median i zakresów międzykwartylowych (IR) dla ciągłych zmiennych o nienormalnym rozkładzie.</p> <p>Zastosowano jednoczynnikową i wieloczynnikową analizę regresji logistycznej w ocenie czynników wpływających na odpowiedź PASI 90. Dla brakujących danych zastosowano metodę NRI – chorych, dla których brakowało wyników, uznawano za nieodpowiadających na leczenie.</p> <p>Istotność statystyczną ustalono na poziomie $p < 0,05$;</p>	<ul style="list-style-type: none"> rozpoczęcie leczenia w ramach innego badania klinicznego; chorzy leczeni jednocześnie innymi terapiami systemowymi. <p><u>Liczba pacjentów</u>: N=112</p> <p><u>Wynik w skali PASI wyjściowo (mediana, IQR)</u>: 15,25 (10; 20)</p>	<ul style="list-style-type: none"> wyniki jednoczynnikowej analizy regresji logistycznej zmiennych wpływających na odpowiedź PASI 90 w 4., 16., 28. i 52. tyg.
<p>Gargiulo 2022</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: finansowanie z „Fon-dazione Roma”, włoskiego Ministerstwa Zdrowia (Rzym, Włochy)</p>	<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe</p> <p><u>Interwencja</u>: 2 podskórne wstrzyknięcia 75 mg ryzankizumabu w 0. i 4. tyg., a następnie Q12W, zgodnie z charakterystyką produktu. Chorzy zgłaszali się do instytutu na wizyty dermatologiczne na początku badania oraz w 16., 28., 40. i 52. tyg. W 4. tyg. wszyscy chorzy samodzielnie wstrzykiwali lek w domu po przeszkoleniu w zakresie technik wstrzykiwania podskórnego;</p> <p><u>Liczba ośrodków</u>: 1 (Oddział Dermatologii w Szpitalu Badawczym IRCCS Humanitas w Rozzano, w Mediolanie, we Włoszech)</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: co najmniej 52 tyg. leczenia ryzankizumabem (26 chorych ukończyło 104 tyg. leczenia ryzankizumabemS);</p> <p><u>Analiza statystyczna</u>: poziom istotności statystycznej $p < 0,05$. W badaniu analizowano pełny zestaw analiz (FAS). Zmienne kategoryczne analizowano za pomocą testu Chi-kwadrat, natomiast zmienne ciągłe testem t-Studenta i testem Fishera. Rozkład nie-normalny testowano za pomocą testu Kruskala-Wallis. Zmienne ciągłe analizowano w postaci wartości częstości, średniej i odchylenia standardowego (SD). Odrębne parametry podano jako liczbę i procent. Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania Stata/SE 17.0, a do wygenerowania tabel wykorzystano program Microsoft Excel;</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18. r.ż.; łuszczyca plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; ukończenie co najmniej 52 tyg. leczenia RIS; wyrażenie pisemnej zgody na retrospektywne badanie danych zebranych podczas rutynowej praktyki klinicznej (dane demograficzne, wyniki kliniczne); <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> b/d. <p><u>Liczba pacjentów</u>: N=131</p> <p><u>Wynik w skali PASI wyjściowo (średnia, SD)</u>: 13,52 (8,14)</p>	<ul style="list-style-type: none"> zmiana wyniku PASI; PASI 75, PASI 90, PASI 100; PASI ≤ 2; profil bezpieczeństwa dane, które zostały przedstawione zarówno w tabeli jak i na rysunku – w takich przypadkach w analizie przedstawiano wyniki w postaci tabelarycznej.

*Informacja odnaleziona przez analityków Agencji, wnioskodawca nie przedstawił tej informacji w analizie klinicznej

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań pierwotnych włączonych do przeglądu za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad, a ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (bias) za pomocą narzędzia Risk of Bias (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.3 (Higgins 2022). Jakość badań jednoramiennych oceniono w skali NICE dla badań jednoramiennych, a jakość przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2. Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016). Ocenę jakości badań wykonywało dwóch niezależnych analityków, a w przypadku braku zgodności konsensus osiągnęto podczas dyskusji z trzecim, niezależnym analitykiem.

Wnioskodawca ocenił jakość badania IMMvent w skali Jadad na 5 (maksymalna liczba) punktów. Poniżej przedstawiono wynik oceny ryzyka błędu systematycznego badania IMMvent przeprowadzoną według narzędzia The Cochrane Collaboration. Wnioskodawca ocenił ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu IMMvent jako niskie. Warto nadmienić, iż ocena powinna być przeprowadzona osobno dla każdego punktu końcowego lub klasy punktów końcowych, zaś wnioskodawca przedstawił wynik oceny zbiorczo dla wszystkich punktów końcowych.

Tabela 28. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu IMMvent przeprowadzona przez wnioskodawcę według zaleceń The Cochrane Collaboration.

Domena	Opis	Ocena ryzyka błędu systematycznego
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorzy zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy RIS lub ADA; stratyfikację przeprowadzono względem masy ciała (≤ 100 kg vs >100 kg) i wcześniejszego leczenia inh bitorami TNF- α (0 vs ≥ 1).	niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Randomizację zaimplementowano przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi.	niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Zaślepienie podwójne; przypisane dawki leków chorzy otrzymywali w identycznie wyglądających opakowaniach. Dodatkowo, zastosowano procedurę maskowania (<i>double-dummy</i>), chorzy w każdej grupie otrzymywali taką samą liczbę wstrzyknień, w tych samych punktach czasowych.	niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badacze, a także personel badawczy, który był zaangażowany w analizę danych, pozostawali zaślepieni względem otrzymywanych przez chorych terapii, aż do momentu zakończenia badania. Niezależny komitet monitorujący dane ocenił postępy badania, w tym zaślepienie dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności w określonych odstępach czasu (w celu zapewnienia bezpieczeństwa oraz zdecydować o kontynuacji, modyfikacji lub przerwaniu badania).	niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona. Brakujące dane dotyczące skuteczności zostały opracowane przy użyciu imputacji braku odpowiedzi.	niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano żadnego punktu końcowego, dla którego nie przedstawiono by wyników.	niskie ryzyko błędu
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Nie stwierdzono.	niskie ryzyko błędu

Wnioskodawca dokonał oceny jakości przeglądów systematycznych na podstawie skali AMSTAR 2. Poniżej przedstawiono wynik przeprowadzonej oceny. Podkreśleniem zaznaczono domeny krytyczne.

Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych oznacza, że przegląd jest bardzo niskiej jakości i nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładnego i kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań.

Wnioskodawca ocenił jakość przeglądu systematycznego z metaanalizą Sbidian 2022 jako wysoką, zaś przeglądu systematycznego Armstrong 2022 jako bardzo niską z uwagi na dwie odpowiedzi „nie” w domenach krytycznych (brak oceny ryzyka związanego z błędem systematycznym dla każdego z włączonych badań oraz brak listy wykluczonych badań wraz z powodem ich wykluczenia). Analitycy Agencji są zgodni w ocenie z wnioskodawcą. Dodatkowo, wnioskodawca ocenił przeglądy systematyczne według kryteriów Coaka, przyznając publikacji Sbidian 5 punktów (maksymalną liczbę), zaś publikacji Armstrong 2022 – 4 punkty (1 punkt odjęto za brak krytycznej oceny wiarygodności badań).

W rozdziale 20.6 AKL wnioskodawcy można znaleźć ocenę jakości w skali AMSTAR 2 wszystkich przeglądów systematycznych odnalezionych przez wnioskodawcę.

Tabela 29. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2 dokonana przez wnioskodawcę

Domena*		Armstrong 2022	Sbidian 2022
(Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)			
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	TAK
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	b/d	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	TAK
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	NIE	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	TAK
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	TAK
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Wysoka

Oceny jakości badań jednoramiennych wnioskodawca dokonał przy wykorzystaniu skali NICE dla badań jednoramiennych:

- badanie LIMMitless uzyskało 7 na 8 możliwych punktów (1 punkt odjęto za brak informacji, że chorych włączano do badania kolejno),
- badanie Gkalpakiotis 2021 uzyskało 6 na 8 możliwych punktów (brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno oraz brak jasno sprecyzowanych kryteriów wykluczenia chorych),
- badanie Caldarola 2022 uzyskało 6 na 8 możliwych punktów (brak prospektywnego zbierania danych, brak informacji o kolejnym włączaniu chorych),
- badanie Gargiulo 2022 uzyskało 5 na 8 możliwych punktów (badanie nie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku; brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno oraz brak jasno sprecyzowanych kryteriów wykluczenia chorych).

W AKL wnioskodawcy nie odnaleziono oceny jakości badania Gordon 2021, będącego uzupełniającą analizą bezpieczeństwa.

Ograniczenia badań według wnioskodawcy (rozdział 17 AKL wnioskodawcy):

- 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);
- populacja w badaniach włączonych do analizy była zbliżona do populacji docelowej, jednak:
 - kryteria włączenia chorych do badań nie wymagały niepowodzenia co najmniej 2 metod klasycznej terapii systemowej (przy czym należy podkreślić, że badania dla leków biologicznych są projektowane dla populacji chorych, która zgodnie z wiedzą kliniczną mogłaby odnieść największe korzyści z zastosowania określonej interwencji, a zapisy Programu lekowego sztucznie zawężają tę populację. Z tego względu dla większości leków biologicznych nie są dostępne badania w pełni odpowiadające zapisom Programu lekowego);
 - część wyników przedstawiono jedynie w postaci skumulowanej (łącznie dla badań UltIMMa-1 i UltIMMa-2). Taki sposób prezentacji danych uniemożliwia wnioskowanie na temat homogeniczności uzyskanych wyników w oparciu o parametr I2 oraz nie pozwala na przedstawienie wyników również w postaci wykresu typu forest plot (analogicznie do wyników dla punktów końcowych, dla których obliczenia przeprowadzono na podstawie danych z poszczególnych badań włączonych);
- badania BIOREP (Gkalpakiotis 2021) oraz Caldarola 2022 i Gargiulo 2022 były badaniami retrospektywnym przeprowadzonymi bez udziału grupy kontrolnej. Należy jednak podkreślić, że jest to standardowa konstrukcja badania wykorzystywana do analizy danych opisujących rzeczywistą praktykę kliniczną;
- populacja analizowana w ramach badania BIOREP (Gkalpakiotis 2021) nie była liczna, przy czym na moment wydania publikacji w badaniu oceniono dane zgromadzone dla największej populacji chorych leczonych RIS pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej;
- w badaniu IMMvent nie analizowano wyników skuteczności dla grup RIS-RIS i ADA-ADA dla okresu obserwacji powyżej 16 tygodni. Badanie nie zostało zaprojektowane do przeprowadzenia takiej analizy skuteczności. Przedstawiono natomiast dla tych grup wyniki dotyczące bezpieczeństwa;
- w badaniu Gargiulo 2022 uczestniczyło 33,6% chorych z wynikiem PASI poniżej 10.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Pomimo, iż warunkiem włączenia pacjentów do badania IMMvent była łuszczycza plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, z wynikiem w skali PASI wynoszącym 12 lub więcej oraz wynikiem w skali SPGA wynoszącym 3 lub więcej, w rzeczywistości w badaniu brali udział głównie pacjenci z łuszczycą o nasileniu ciężkim. Średnia wartość wyniku w skali PASI w momencie rozpoczęcia badania w grupie pacjentów przydzielonych do terapii ryzankizumabem wynosiła 20 (SD=7,5), zaś w grupie pacjentów przydzielonych do terapii adalimumabem wyniosła 19,7 (SD=7,5). Nie odnaleziono publikacji, w której przedstawione by zostały wyniki badania IMMvent uzyskane w podgrupie chorych z wyjściowym wynikiem PASI pomiędzy wartościami 10 a 18. Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego B.47., pacjenci z wynikiem w skali PASI większym niż 18 uznani są za chorych z łuszczycą o nasileniu

ciężkim, zaś pacjenci z wynikiem PASI wynoszącym więcej niż 10 – za chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. Zatem populacja pacjentów z badania IMMvent nie odpowiada populacji z wniosku refundacyjnego.

- W metaanalizie Sbidian 2022 pacjenci uczestniczący w większości włączonych badań klinicznych mieli łuszczycę o ciężkim nasileniu (średnia wartość początkowego wyniku w skali PASI wyniosła 20,4), z chorobami współistniejącymi.
- W metaanalizie Sbidian 2022 przedstawiono wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 8-24 tyg.
- W metaanalizie Armstrong 2022 nie przeprowadzono oceny heterogeniczności, autorzy publikacji podają również, że należałoby rozważyć metaanalizę z elementem losowym (random effect).

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wnioskodawca wskazał na następujące ograniczenia analizy klinicznej (rozdział 17 AKL wnioskodawcy):

- brak badań dla bezpośredniego porównania RIS względem ETA, INF, CERT, GUS, TIL i IKS wskazanych jako komparatory, jednak należy podkreślić, że dla porównań RIS względem aż 3 komparatorów (ADA, UST i SEK) wykonano porównania bezpośrednie a dodatkowo dla wszystkich komparatorów zaprezentowano wyniki porównań w ramach NMA;

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- błędna interpretacja danych, np. w tabelę 10. W AKL wnioskodawcy podpisano „Charakterystyka badań randomizowanych”, tymczasem w tabeli przedstawiono również dane dla badań obserwacyjnych,
- oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniu IMMvent według narzędzia The Cochrane Collaboration nie dokonano osobno dla każdego ocenianego punktu końcowego lub klasy punktów końcowych, ale zbiorczo dla całej publikacji,
- w ocenie jakości włączonych badań, wnioskodawca pominął badanie Gordon 2021,
- nieprawidłowo opisano niektóre punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z badania IMMvent oraz pominięto jeden punktów końcowych,
- brak wyodrębnienia wyników z badań Sbidian 2022, Armstrong 2022 dla komparatorów przyjętych w analizie (przedstawiono wyniki dla wszystkich interwencji przyjętych w publikacjach źródłowych),
- pominięto wyniki porównań pośrednich ryzankizumabu z adalimumabem i etanerceptem w zakresie skuteczności oraz ryzankizumabu z adalimumabem w zakresie bezpieczeństwa pochodzące z publikacji Armstrong 2022 (przedstawiono jedynie medianę odsetków pacjentów, którzy uzyskali poszczególne punkty końcowe),
- pominięcie ustekinumabu w długookresowej ocenie skuteczności ryzankizumabu względem komparatorów,
- brak porównań pośrednich ryzankizumabu z przyjętymi komparatorami w długim okresie czasu – przedstawiono jedynie zestawienie wyników badania LIMMitless z wynikami badań dla komparatorów.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania ryzankizumabu z wszystkimi lekami refundowanymi w programie lekowym B.47. Z uwagi na fakt, iż ryzankizumab jest obecnie refundowany w ramach tego programu lekowego u pacjentów z łuszczycą o nasileniu ciężkim, w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki porównań ryzankizumabu z lekami stosowanymi w programie lekowym u pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim. Wyniki pozostałych porównań można odnaleźć w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Dodatkowo, wnioskodawca ubiega się o zniesienie ograniczenia długości czasu leczenia w programie lekowym, który obecnie wynosi 96 tygodni. Z tego powodu, w niniejszym raporcie przedstawiono również wyniki dotyczące długoterminowej (dłuższej niż 96 tyg.) skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu oraz wszystkich pozostałych leków refundowanych w ramach programu lekowego.

Poniżej omówiono wybrane skale i kwestionariusze wykorzystane w badaniach.

Skale i kwestionariusze wykorzystane w badaniach:

- PASI 75/90/100 (ang. Psoriasis Area and Severity Index) – skala jest wskaźnikiem uwzględniającym rozległość i nasilenie zmian skórnych. Określa rumień, grubość wykwitów i nawarstwienie łuski w skali od 0 (brak zmian) do 4 (bardzo mocno nasilone zmiany) oraz zajęta powierzchnię w czterech lokalizacjach – głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne w zakresach od 0 (< 10%) do 6 (90–100%). Maksymalny wynik skali wynosi 72 punkty. Im wyższy wynik, tym nasilenie łuszczycy jest większe. W badaniach klinicznych stosuje się wskaźnik PASI 75 oraz PASI 90, co oznacza odpowiednio 75-procentową i 90-procentową redukcję zmian po zastosowanym leczeniu.
- skala PGA (ang. Physician's Global Assessment), czasem nazywana skalą IGA (ang. Investigator's Global Assessment (IGA)), określa średnie nasilenie rumienia, łuski i nacieku w kategoriach: brak zmian, zmiany łagodne, umiarkowane czy bardzo nasilone, nie uwzględnia powierzchni i lokalizacji zmian skórnych. Istnieją dwie formy PGA — statyczna: sPGA (ang. static Physician's Global Assessment) służąca do jednorazowej oceny w momencie badania i dynamiczna: dPGA (dynamic Physician's Global Assessment) stosowana w celu określenia poprawy zmian po zastosowanym leczeniu przez porównanie do początkowej, wyjściowej oceny. Ocena skuteczności leczenia za pomocą PGA jest wyrażona 2-stopniową redukcją w wyniku PGA lub uzyskaniem wyniku „bez zmian” lub „prawie bez zmian” (PGA 0 lub 1)
- Kwestionariusz DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index) jest często używany do oceny wpływu problemów skórnych na codzienne życie pacjenta. Kwestionariusz DLQI zawiera 10 pozycji z czterema wariantami odpowiedzi na temat dolegliwości występujących w ostatnim tygodniu. Suma wyniku DLQI mieści się w zakresie od 0 do 30, przy czym niższe wyniki wskazują na mniejszy wpływ łuszczycy na codzienne życie pacjentów. Określono, że dla zmian o charakterze dermatologicznym w tej skali zmiana o 5 punktów jest uznawana za znaczącą.

4.2.1.1. Analiza skuteczności klinicznej

Wynik porównania bezpośredniego z adalimumabem w zakresie skuteczności klinicznej na podstawie randomizowanego badania klinicznego IMMvent

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wybranych wyników uzyskanych w badaniu IMMvent dla ocenianej interwencji w porównaniu z adalimumabem, w zakresie wybranych punktów końcowych, w całej populacji z badania IMMvent, z części A badania. Nie są dostępne wyniki badania IMMvent w podgrupie chorych z wyjściowym wynikiem w skali PASI poniżej 18.

Pogrubiona czcionką zaznaczono różnice istotne statystycznie.

Ryzankizumab okazał się IS lepszy niż adalimumab w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych:

- dotyczących odpowiedzi na leczenie: uzyskanie PASI 90/ PASI 100/ PASI 75,
- dotyczących aktywności choroby: uzyskanie wyniku sPGA równego 0 lub 1, uzyskanie wyniku sPGA równego 0,
- dotyczących jakości życia: uzyskanie wyniku 0 lub 1 w skali DLQI.

Dodatkowo, w rozdziale 6.1. AKL wnioskodawcy można znaleźć wyniki części B badania IMMvent.

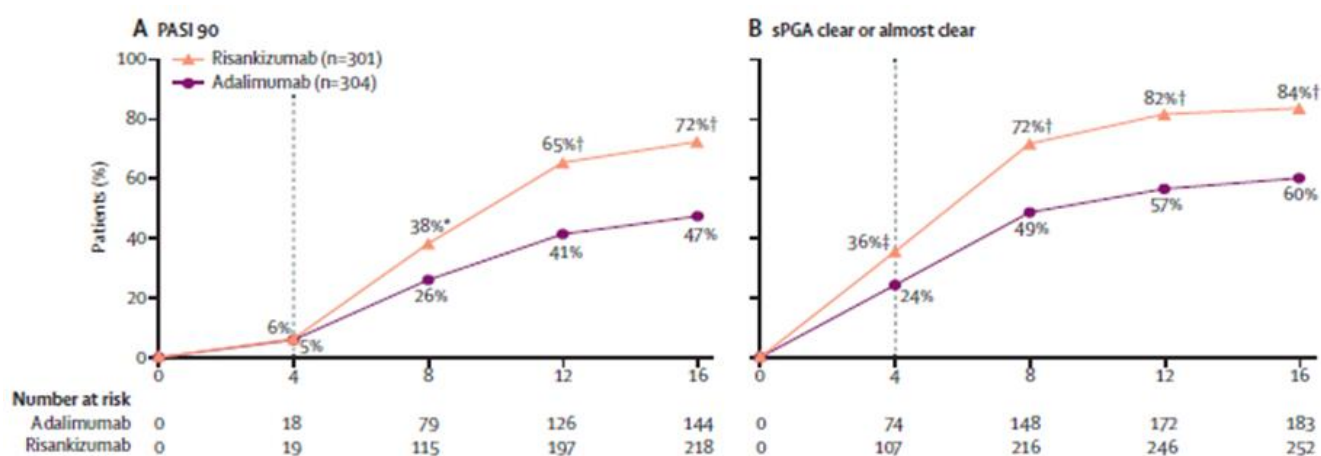
Tabela 30. Wyniki porównania bezpośredniego ryzankizumabu z adalimumabem w zakresie skuteczności klinicznej, badanie IMMvent, część A (Reich 2019)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	RIS N=301 n (%)	ADA N=304 n (%)	OR (95% CI)	RD (95%CI)
Odpowiedź na leczenie					
PASI 90*	16 tyg.	218 (72,4)	144 (47,4)	2,92 (2,08; 4,09)	0,25 (0,18; 0,33)
PASI 100	16 tyg.	120 (39,9)	70 (23)	2,22 (1,56; 3,15)	0,17 (0,10; 0,24)
PASI 75	16 tyg.	273 (90,7)	218 (71,7)	3,85 (2,42; 6,11)	0,19 (0,13; 0,25)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	RIS N=301 n (%)	ADA N=304 n (%)	OR (95% CI)	RD (95%CI)
Aktywność choroby					
sPGA równy 0	16 tyg.	124 (41,2)	71 (23,4)	2,30 (1,62; 3,27)	0,18 (0,11; 0,25)
sPGA równy 0 lub 1*	16 tyg.	252 (84)	183 (60)	3,40 (2,32; 4,99)	0,24 (0,17; 0,3)
Jakość życia					
Wynik DLQI 0 lub 1	16 tyg.	N=285 198 (69,5)	N=288 148 (51,4)	2,15 (1,53; 3,03)	0,18 (0,10; 0,26)

*pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu IMMvent

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego ryzankizumabu z adalimumabem w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych badania IMMvent: uzyskania PASI 90 (wykres A) oraz uzyskania wyniku 0 lub 1 w skali sPGA (wykres B).



Rysunek 1. Częstość występowania PASI 90 (wykres A) oraz częstość występowania wyniku 0 lub 1 w skali sPGA (wykres B) u pacjentów leczonych ryzankizumabem oraz adalimumabem w badaniu IMMvent (Reich 2019)

Wyniki porównania pośredniego z adalimumabem, infliksymabem, etanerceptem, certolizumabem pegol oraz tyltrakizumabem w zakresie skuteczności klinicznej

Z uwagi na brak odnalezionych badań bezpośrednio porównujących ryzankizumab z infliksymabem, etanerceptem, certolizumabem pegol oraz tyltrakizumabem, wnioskodawca przedstawił wyniki porównań pośrednich pochodzących z opublikowanych przeglądów systematycznych z metaanalizą sieciową Sbidian 2022 oraz Armstrong 2022.

Wyniki porównania pośredniego z adalimumabem, infliksymabem, etanerceptem, certolizumabem pegol oraz tyltrakizumabem pochodzące z badania Sbidian 2022

Poniżej przedstawiono wyniki analizy klasyfikującej SUCRA w zakresie uzyskania PASI 90, przeprowadzonej przez autorów publikacji Sbidian 2022. Wybrano wyłącznie wyniki dla leków refundowanych w programie lekowym B.47. Oryginalnie autorzy porównywali 16 interwencji, w tym placebo. Wyższa pozycja w rankingu oznacza większą skuteczność leku w zakresie ocenianego punktu końcowego.

Wyniki analizy SUCRA wskazują, iż ryzankizumab jest jednym z najskuteczniejszych leków w zakresie uzyskiwania PASI 90, PASI 75, wyniku w skali PGA równego 0 lub 1 oraz poprawy jakości życia.

Tabela 31. Wyniki analizy klasyfikującej SUCRA oraz pozycja leków w rankingu w zakresie uzyskania PASI 90, Sbidian 2022 (wybrano wyłącznie substancje czynne refundowane w ramach programu lekowego B.47)

Punkt końcowy		ryzankizumab	infliksymab	certolizumab	adalimumab	etanercept
PASI 90	SUCRA	80,7	92,7	42,8	39	26,1
	Pozycja w rankingu	4	1	9	10	14
PASI 75	SUCRA	87,8	96,8	45,5	48,8	36,8
	Pozycja w rankingu	3	1	13	11	14
PGA	SUCRA	82,5	85,2	45,3	45	30,6
	Pozycja w rankingu	4	3	11	12	15
QoL	SUCRA	94,4	66,3	34,5	40,1	46,3
	Pozycja w rankingu	2	7	12	11	10

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego ryzankizumabu z poszczególnymi komparatorami w zakresie ocenianych punktów końcowych. Wszystkie wyniki były mierzone w fazie indukcyjnej (8-24 tyg.) Wyniki dla punktów końcowych takich jak: uzyskanie PASI 90, PASI 75 lub wyniku w skali PGA równego 0 lub 1 przedstawiono jako ryzyko względne (RR, ang. relative risk) wraz z 95% przedziałem ufności, zaś wyniki dla poprawy jakości życia przedstawiono jako standaryzowaną średnią różnicę (SMD, ang. standarized mean difference). Dodatkowo, dla pierwszorzędowego punktu końcowego (uzyskanie PASI 90), autorzy publikacji Sbidian 2022 przeprowadzili ocenę wiarygodności dowodów dla poszczególnych porównań z wykorzystaniem narzędzia CINeMA. Kolorem zielonym oznaczono wyniki porównań o wysokiej wiarygodności, kolorem żółtym o umiarkowanej pewności, kolorem pomarańczowym o niskiej pewności, zaś kolorem czerwonym – o bardzo niskiej.

Wyniki wskazują na:

- porównywalną skuteczność ryzankizumabu i infliksymabu w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych (uzyskanie PASI 90, PASI 75, wyniku w skali PGA równego 0 lub 1 oraz poprawa jakości życia),
- IS większą skuteczność ryzankizumabu niż certolizumabu, adalimumabu oraz etanerceptu w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych (uzyskanie PASI 90, PASI 75, wyniku w skali PGA równego 0 lub 1 oraz poprawa jakości życia),
- IS większą skuteczność ryzankizumabu niż tydrakizumabu w zakresie uzyskania PASI 90, PASI 75, wyniku w skali PGA równego 0 lub 1 oraz porównywalną skuteczność ryzankizumabu i tydrakizumabu w zakresie poprawy jakości życia.
- Wysoką wiarygodność wyników przeprowadzonych porównań w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (uzyskanie PASI 90) ryzankizumabu z adalimumabem, etanerceptem oraz tydrakizumabem oraz umiarkowaną wiarygodność wyników przeprowadzonych porównań ryzankizumabu z infliksymabem oraz certolizumabem.

Tabela 32. Wyniki porównań pośrednich ryzankizumabu z analizowanymi komparatorami w zakresie PASI 90 (pierwszorzędowy punkt końcowy), PASI 75, PGA oraz jakości życia opublikowane w przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową Sbidian 2022., okres obserwacji: 8-24 tyg.

Punkt końcowy	Wynik porównania ryzankizumab vs komparator, RR (95% CI)				
	vs infliksymab	vs certolizumab	vs adalimumab	vs etanercept	vs tydrakizumab
PASI 90 (pierwszorzędowy punkt końcowy)	Wynik porównania IFX vs RIS: 1,75 (0,72; 4,24)	2,16 (1,59; 2,93)	1,66 (1,50; 1,83)	2,70 (2,35; 3,10)	1,55 (1,19; 2,01)
PASI 75	wynik porównania IFX vs RIS: 1,32 (0,86; 2,01)	1,42 (1,15; 1,76)	1,33 (1,21; 1,47)	1,69 (1,51; 1,89)	1,28 (1,05; 1,55)

Punkt końcowy	Wynik porównania ryzankizumab vs komparator, RR (95% CI)				
	vs infliksymab	vs certolizumab	vs adalimumab	vs etanercept	vs tyltrakizumab
PGA 0/1	wynik porównania IFX vs RIS: 1,09 (0,66; 1,81)	1,51 (1,06; 2,15)	1,49 (1,28; 1,73)	1,94 (1,63; 2,31)	1,58 (1,19; 2,09)
Wynik porównania ryzankizumab vs komparator, SMD (95% CI)					
	vs infliksymab	vs certolizumab	vs adalimumab	vs etanercept	vs tyltrakizumab
QoL	Wynik porównania IFX vs RIS: 0,46 (-0,01; 0,94)	-0,85 (-1,39; 0,31)	-0,74 (-1,18; 0,30)	-0,67 (-1,11; -0,24)	-0,42 (-0,92; 0,08)

RR – ryzyko względne (ang. relative risk), SMD – standaryzowana średnia różnica (ang. standardized mean difference), CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

W rozdziale 7.4 AKL wnioskodawcy można odnaleźć wyniki porównania pośredniego również z komparatorami refundowanymi w programie lekowym u pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu ciężkim (ustekinumabem, sekukinumabem, iksekizumabem, guselkumabem).

Wyniki porównania pośredniego z adalimumabem i etanerceptem pochodzące z badania Armstrong 2022

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki w zakresie odsetka chorych, u których uzyskano PASI 75/ PASI 90/ PASI 100 (mediana otrzymana w wyniku analizy Monte Carlo, ang. posteriori median) w okresie obserwacji wynoszącym 48-56 tyg. W analizie klasyfikującej SUCRA ryzankizumab uzyskał pierwsze miejsce wśród dziesięciu porównywanych interwencji.

Tabela 33. Odsetek pacjentów, u których uzyskano PASI 75/ PASI 90/ PASI 100, wyniki opublikowane w przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową Armstrong 2022, okres obserwacji: 48-56 tyg.

Punkt końcowy	Odsetek pacjentów, u których uzyskano punkt końcowy mediana (95%CrI)		
	ryzankizumab	adalimumab	etanercept
PASI 75	92,9% (90,5%; 94,9%)	67,7% (58,4%; 75,9%)	54,7% (46,6%; 62,6%)
PASI 90	84,9% (80,9%; 88,3%)	50,8% (41,2%; 60,4%)	37,4% (30,1%; 45,3%)
PASI 100	65,4% (59,4%; 71%)	26,9% (19,4%; 35,5%)	16,9% (12,3%; 22,5%)
SUCRA	98,5%	13,1%	0,1%

W uzupełnieniu danych przedstawionych przez wnioskodawcę w rozdziale 7.1 analizy klinicznej, poniżej przedstawiono wyniki porównań pośrednich pomiędzy ryzankizumabem a adalimumabem oraz etanerceptem, opublikowane w badaniu Armstrong 2022. Nie wiadomo z jakiego powodu wnioskodawca pominął te dane w przekazanej analizie klinicznej.

W zakresie uzyskania PASI 90 oraz PASI 100, ryzankizumab okazał się IS bardziej skuteczny niż adalimumab i etanercept.

Tabela 34. Wyniki porównań pośrednich ryzankizumabu z adalimumabem oraz z etanerceptem opublikowane w przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową Armstrong 2022, okres obserwacji: 48-56 tyg.

Punkt końcowy	Wynik porównania pośredniego ryzankizumab vs adalimumab OR (95%CrI)	Wynik porównania pośredniego ryzankizumab vs etanercept OR (95%CrI)
PASI 90	5,46 (3,49; 8,58)	9,43 (6,36; 14,06)
PASI 100	5,15 (3,31; 8,14)	9,30 (6,23; 14,03)

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej ryzankizumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane wyniki pochodzące z jednoramiennych badań obserwacyjnych dla ryzankizumabu, włączonych do AKL wnioskodawcy.

Wyniki wszystkich trzech badań były dość spójne, zarówno z pozostałymi badaniami obserwacyjnymi, jak i wynikami randomizowanych badań klinicznych dla ryzankizumabu. Ponadto, podobnie jak

w randomizowanych badaniach klinicznych, efekt leczniczy ryzankizumabu narastał w czasie – odsetki pacjentów uzyskujących PASI 75/90/100 były wyższe w 52 tygodniu niż w 16 tygodniu obserwacji, jakość życia również ulegała poprawie w czasie trwania obserwacji.

Dodatkowo, u pacjentów leczonych ryzankizumabem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznych odnotowano istotną klinicznie poprawę jakości życia (średni wynik w skali DLQI na początku badania to $14,9 \pm 6,5$).

Tabela 35. Wyniki w zakresie skuteczności klinicznej ryzankizumabu w jednoramiennych badaniach obserwacyjnych odnalezionych przez wnioskodawcę.

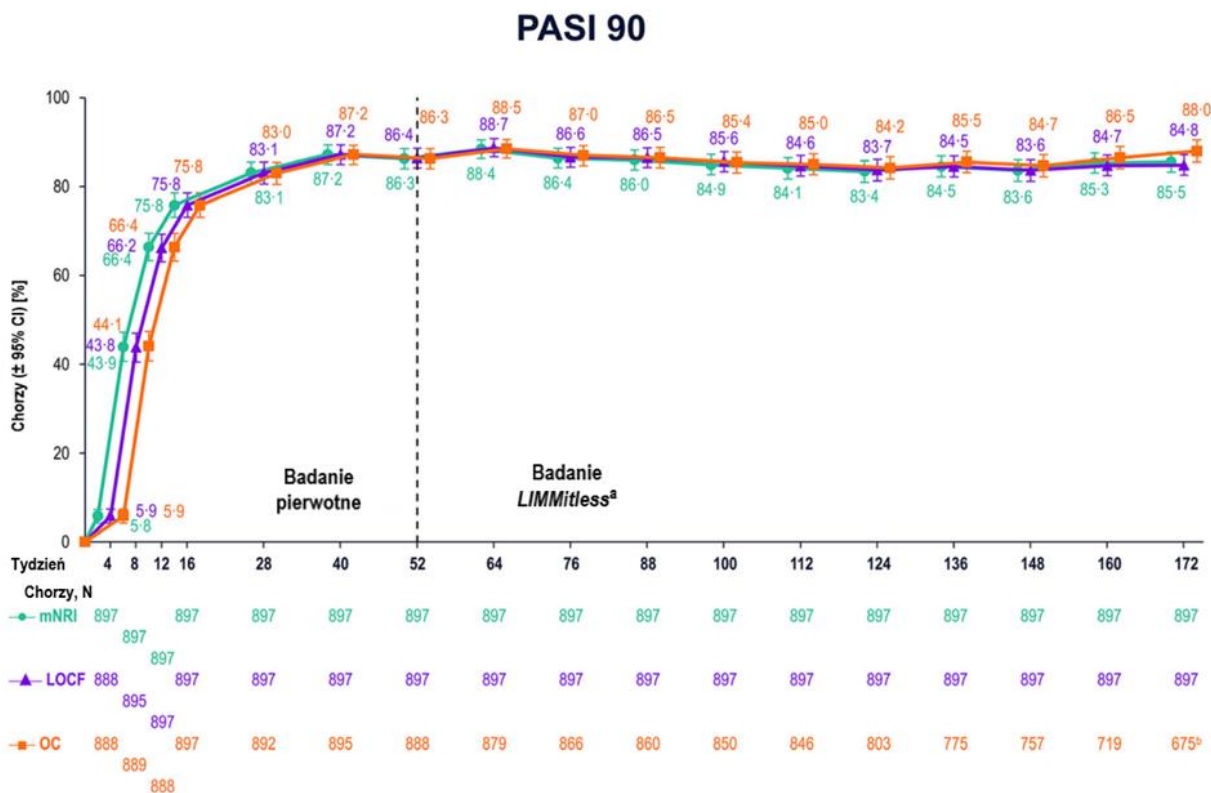
Punkt końcowy	Rejestr BIOREP (Gkalpakiotis 2021)		Caldarola 2022		Gargiulo 2022		
	okres obs.: 16 tyg. N=94	okres obs.: 52 tyg. N=34	okres obs.: 16 tyg. N=108	okres obs.: 52 tyg. N=63	okres obs.: 16 tyg. N=131	okres obs.: 52 tyg. N=131	okres obs.: 104 tyg. N=26
Odsetek pacjentów, u których uzyskano PASI 75	x	x	90,74%	98,41%	77,3%	93,9%	96,2%
Odsetek pacjentów, u których uzyskano PASI 90	63,8%	82,4%	72,22%	95,24%	55,7%	78,8%	80,8%
Odsetek pacjentów, u których uzyskano PASI 100	44,7%	67,6%	55,56%	90,48%	36,6%	61,1%	69,2%
DLQI (średni wynik)	$2,1 \pm 3,2$	$0,55 \pm 1,1$	x	x	x	x	x

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej ryzankizumabu w długim okresie czasu na podstawie badania LIMMitless

Na poniższych rysunkach przedstawiono wyniki skuteczności klinicznej ryzankizumabu w długim okresie czasu (172 tyg.) w zakresie skuteczności klinicznej. Wyniki badania LIMMitless wskazują, iż skuteczność kliniczna ryzankizumabu utrzymywała się w czasie trwania terapii na porównywalnym poziomie:

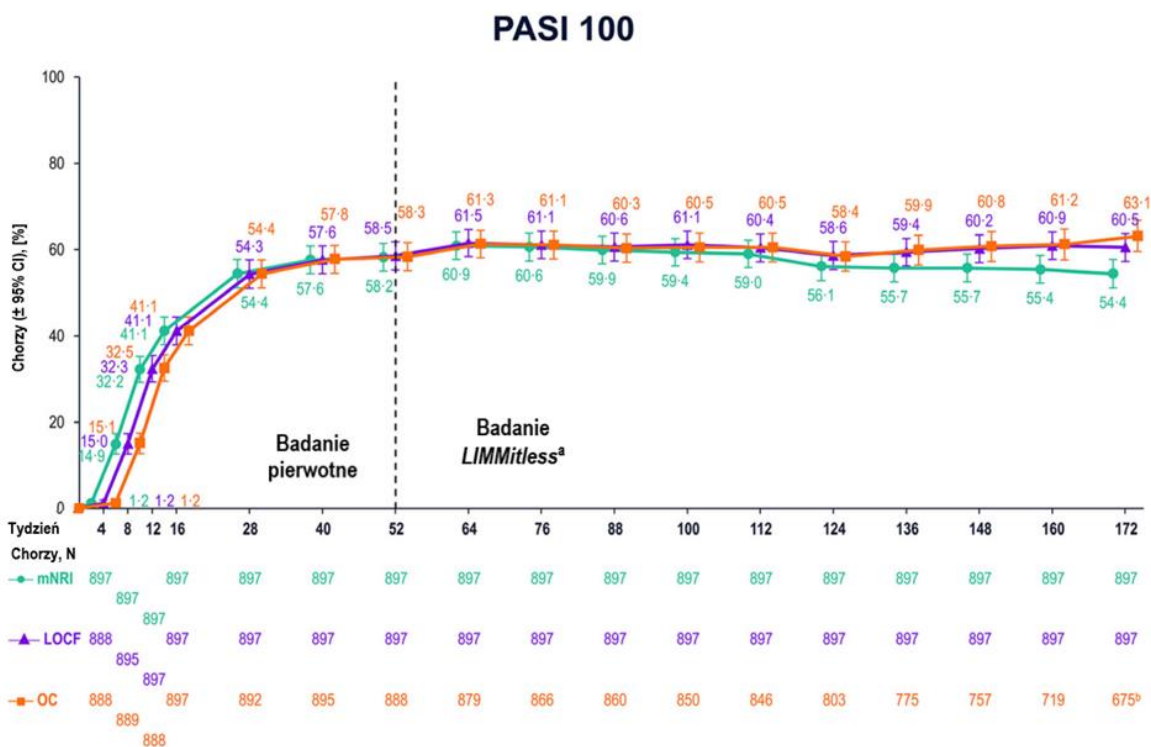
- odpowiedź na leczenie:

90-procentowa redukcja zmian skórnych (PASI 90) po pierwszych 16 tyg. stosowania ryzankizumabu wystąpiła u ponad 75% pacjentów, w 52 tygodniu u ponad 86% pacjentów i wynik ten utrzymywał się na porównywalnym poziomie w całym okresie obserwacji badania LIMMitless, do 172 tyg.



Rysunek 2. Odsetek pacjentów, u których uzyskano PASI 90 w badaniu LIMMitless (Papp 2021), okres obserwacji: 172 tyg.

100-procentowa redukcja zmian skórnych (PASI 100) po pierwszych 16 tyg. stosowania ryzankizumabu wystąpiła u ponad 41% chorych, w 52 tyg. u ponad 58% chorych i wynik ten utrzymywał się na porównywalnym poziomie w całym okresie obserwacji badania LIMMitless, do 172 tyg.



Rysunek 3. Odsetek pacjentów, u których uzyskano PASI 100 w badaniu LIMMitless (Papp 2021), okres obserwacji: 172 tyg.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki w zakresie PASI 90 oraz PASI 100 u pacjentów, u których wynik w skali PASI przed rozpoczęciem terapii ryzankizumabem wynosił <18.

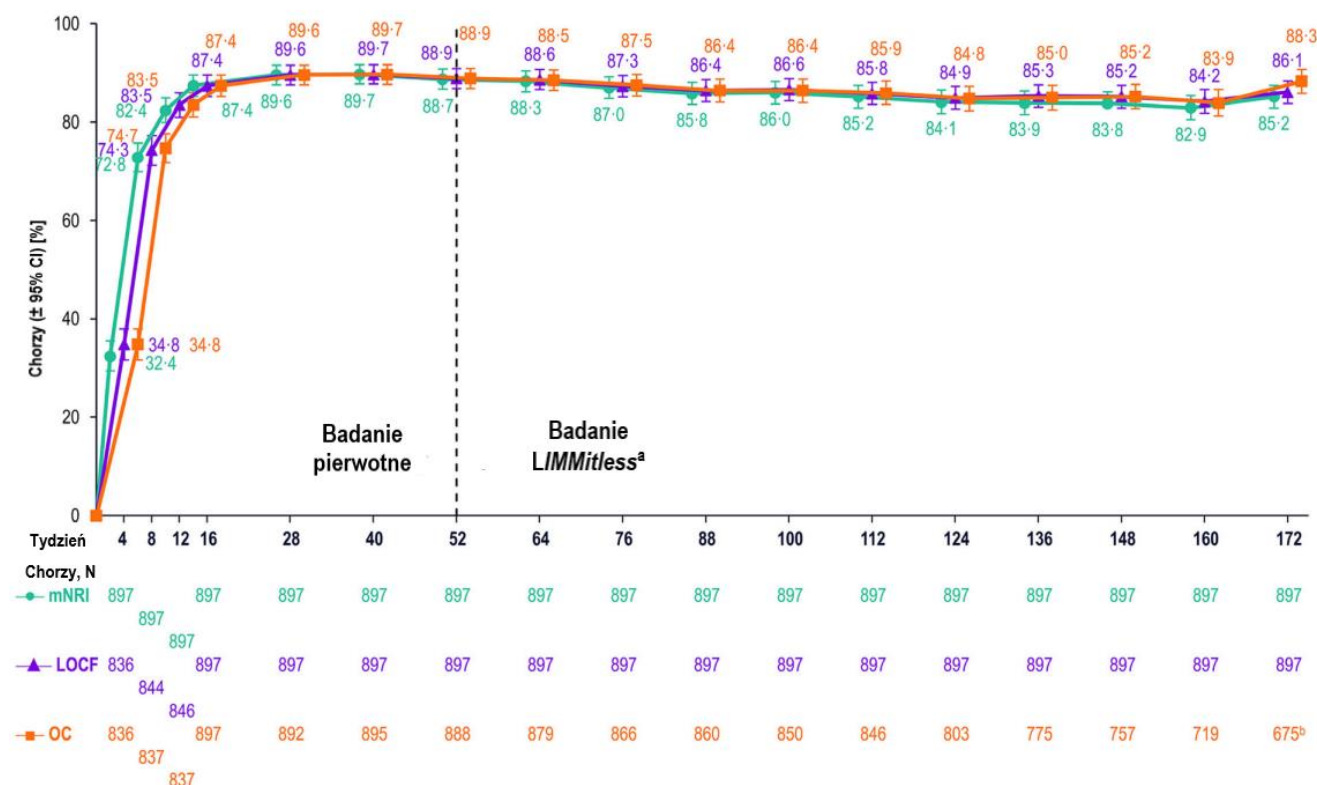
Wyniki w zakresie PASI 90 oraz PASI 100 u pacjentów z łuszczycą umiarkowaną o nasileniu umiarkowanym były spójne z wynikami uzyskanymi w całej populacji z badania: wyniki PASI 90/ PASI 100 uzyskane przez pacjentów w 52 tyg. pozostawały na zbliżonym poziomie w 172 tyg.

Tabela 36. Wyniki w zakresie PASI 100 oraz PASI 90 w podgrupach chorych z umiarkowanym nasileniem choroby przed rozpoczęciem leczenia (PASI ≤18; początkowy wynik w skali sPGA = 3), model imputacji danych: mNRI (podstawowa metodologia przyjęta w badaniu)

Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Pacjenci, u których wystąpił punkt końcowy w 52 tyg. n/N (%) [95% CI]	Pacjenci, u których wystąpił punkt końcowy w 172 tyg. n/N (%) [95% CI]
PASI 100	Początkowy wynik w skali PASI ≤18	274/450 (60,9) [56,4; 65,4]	275/450 (61,1) [56,6; 65,6]
	Początkowy wynik w skali sPGA = 3	423/723 (58,5) [54,9; 62,1]	407/723 (56,3) [52,7; 59,9]
PASI 90	Początkowy wynik w skali PASI ≤18	380/450 (84,4) [81,1; 87,8]	388/450 (86,2) [83,0; 89,4]
	Początkowy wynik w skali sPGA = 3	626/723 (86,6) [84,1; 89,1]	622/723 (86,0) [83,5; 88,6]

- aktywność choroby

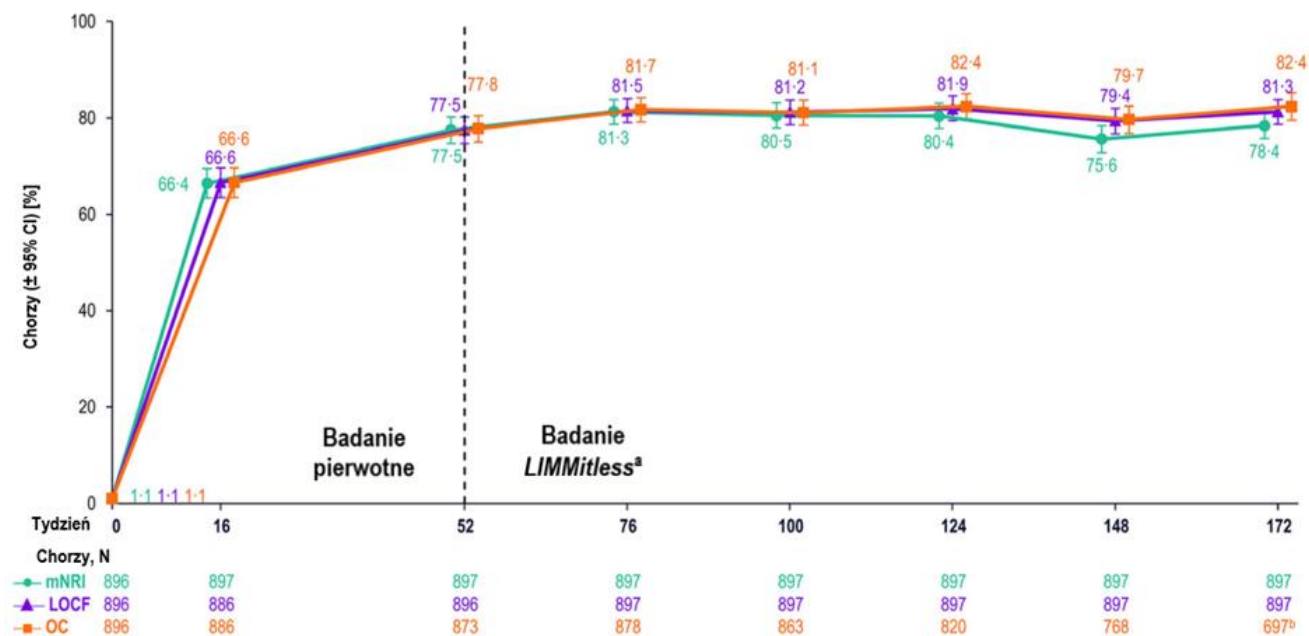
Wynik równy 0 lub 1 w skali sPGA, oznaczający odpowiednio „bez zmian” lub „prawie bez zmian” w pierwszych 16 tyg. terapii ryzankizumabem uzyskało ponad 87% pacjentów, w 52 tyg. u prawie 89% pacjentów i wynik ten utrzymywał się na porównywalnym poziomie w całym okresie obserwacji badania LIMMitless, do 172 tyg.



Rysunek 4. Odsetek pacjentów, u których uzyskano wynik równy 0 lub 1 w skali sPGA w badaniu LIMMitless (Papp 2021), okres obserwacji: 172 tyg.

- jakość życia

Jakość życia chorych w badaniu LIMMitless oceniano za pomocą kwestionariusza DLQI. Wynik kwestionariusza DLQI równy 0 lub 1 (brak wpływu choroby na jakość życia) uzyskano u ponad 66% chorych po 16 tyg. stosowania ryzankizumabu, u ponad 77% pacjentów po 52 tyg. leczenia i wynik ten utrzymywał się na porównywalnym poziomie w całym okresie obserwacji badania LIMMitless, do 172 tyg. (w 172. tyg. wynik taki uzyskano u ponad 78% pacjentów).



Rysunek 5. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik 0 lub 1 w skali DLQI w badaniu LIMMitless (Papp 2021), okres obserwacji: 172 tyg.

Porównanie długookresowej skuteczności ryzankizumabu z komparatorami.

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność ryzankizumabu z przyjętymi komparatorami, wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników wybranych badań klinicznych w zakresie utrzymywania się PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 (w zależności od dostępności danych dla ww. punktów końcowych dla ryzankizumabu i dla pozostałych leków redundowanych w ramach programu lekowego B.47).

Poniżej przedstawiono zestawienie, obejmujące wszystkie leki refundowane w programie lekowym B.47, tj. z infliksymab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, tyltrakizumab, ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab oraz guselkumab.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie odsetka pacjentów, u których uzyskano PASI 75/ PASI 90 oraz PASI 100 w okresie obserwacji, gdy uzyskano odpowiedź na leczenie oraz w najdłuższym okresie obserwacji. Wnioskodawca nie przedstawił porównania z ustekinumabem, nie uzasadnił również powodu pominięcia ustekinumabu w zestawieniu.

Odpowiedź na leczenie, mierzona jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali PASI 75/ PASI 90/ PASI 100 utrzymywała się długoterminowo na poziomie porównywalnym z okresem, w którym otrzymano odpowiedź na leczenie, zarówno u pacjentów leczonych ryzankizumabem, jak i innymi lekami refundowanymi w ramach programu lekowego. Na podstawie poniższego zestawienia, można wnioskować, iż odpowiedź na leczenie ryzankizumabem pozostaje jedną z najbardziej stabilnych w czasie odpowiedzi na leczenie, obok terapii iksekizumabem, guselkumabem, sekukinumabem oraz infliksymabem, zaś odpowiedź na leczenie adalimumabem, etanerceptem, certolizumabem pegol, tyltrakizumabem oraz ustekinumabem w bardzo niewielkim stopniu ulega zmniejszeniu podczas długotrwałej terapii. Jednakże, z uwagi na to, iż nie przeprowadzono żadnego porównania (bezpośredniego ani pośredniego) pomiędzy ryzankizumabem, a komparatorami w zakresie utrzymywania się długotrwałej odpowiedzi na leczenie, wnioskowanie obarczone jest dużą niepewnością.

Ponadto, na poniższym zestawieniu widać, iż odsetki chorych na łuszczycę uzyskujących PASI 75/ PASI 90 oraz PASI 100 u pacjentów leczonych ryzankizumabu są jednymi z najwyższych w porównaniu z innymi lekami stosowanymi w ramach programu lekowego.

Tabela 37. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali PASI 75/ PASI 90/ PASI 100 – porównanie okresu obserwacji, w którym uzyskano odpowiedź na leczenie oraz długoterminowo, zestawienie wybranych badań dla interwencji.

Interwencja	Badanie kliniczne wybrane przez wnioskodawcę	Pierwszy okres obserwacji – uzyskanie odpowiedzi na leczenie	Drugi okres obserwacji długoterminowej	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali PASI 75 w pierwszym okresie obserwacji/ w drugim okresie obserwacji	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali PASI 90 w pierwszym okresie obserwacji/ w drugim okresie obserwacji	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali PASI 100 w pierwszym okresie obserwacji/ w drugim okresie obserwacji
ryzankizumab	LIMMittless (publikacja Papp 2021)	52 tyg.	172 tyg.	x	84,4-84,7%/ 84,9-88,5%	60,9-61,6%/ 61,1-68,2%
infliksymab	REALITY (publ kacja Shear 2014)	50 tyg./ 62 tyg.	98 tyg.	88,3%/ 60%/ 66,3%	62,7%/ 42,6%/ 48,5%	x
adalimumab	REVEAL (publikacja Gordon 2012)	52 tyg.	160 tyg.	84%/ 76%	58%/ 50%	33%/ 31%
etanercept	Tyring 2007	36 tyg.	96 tyg.	x	30%/ 23%	x
certolizumab pegol	CIMPACT (publikacja Warren 2021)	48 tyg.	144 tyg.	x	70-88,1% (w zależności od dawkowania) / 66-76%	x
tyltrakizumab	reSURFACE 1 i reSURFACE 2 (publ kacja Thaci 2021)	28 tyg.	244 tyg.	99,7%/ 88,7%	70,8%/ 65,9%	28,6%/ 32,8%
ustekinumab	Nie przedstawiono porównania w AKL wnioskodawcy					
sekukinumab	FIXTURE, ERASURE i SCULPTURE (publikacja Reich 2020)	52 tyg.	5 lat	88,9%/ 88,5%	68,5%/ 66,4%	43,8%/ 41,0%
iksekizumab	UNCOVER-3 (publ kacja Blauvelt 2021)	48 tyg.	5 lat	Stąły poziom, ok. 97,4%	Stąły poziom, ok. 90,2%	Stąły poziom, ok. 66%
guselkumab	VOYAGE 1 oraz VOYAGE 22 (publikacja Reich 2021)	52 tyg.	252 tyg.	x	75,5-81,4%/ 66,6-86,6%	49,1-51,4%/ 41,7-52,5%

W uzupełnieniu danych przedstawionych przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badanie PSELLAR (NCT01550744), opisujące m.in. utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie ustekinumabem u pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w długim okresie obserwacji. Poniżej przedstawiono skrótove informacje.

Tabela 38. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali PASI 75/ PASI 90/ PASI 100 – porównanie okresu obserwacji, w którym uzyskano odpowiedź na leczenie oraz długoterminowo, zestawienie wybranych badań dla ryzankizumabu oraz ustekinumabu.

Interwencja	Badanie kliniczne wybrane przez wnioskodawcę	Pierwszy okres obserwacji – uzyskanie odpowiedzi na leczenie	Drugi okres obserwacji długoterminowej	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali PASI 75 w pierwszym okresie obserwacji/ w drugim okresie obserwacji	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali PASI 90 w pierwszym okresie obserwacji/ w drugim okresie obserwacji	Odsetek pacjentów, którzy uzyskali PASI 100 w pierwszym okresie obserwacji/ w drugim okresie obserwacji
ryzankizumab	LIMMitless (publikacja Papp 2021)	52 tyg.	172 tyg.	x	84,4-84,7%/ 84,9-88,5%	60,9-61,6%/ 61,1-68,2%
ustekinumab	PSTELLAR (publ kacja Blauvelt 2017)	52 tyg.	112 tyg.	82,6-84,7%/ 74,1-77,7%*	ok. 60%/ ok.50%**	Ok. 30%/ ok. 30%**

* dane odczytane z Clinicaltrials

** dane przybliżone odczytane z wykresu publikacji Blauvelt 2017

4.2.1.2. Analiza bezpieczeństwa

Wyniki porównania bezpośredniego z adalimumabem w zakresie bezpieczeństwa na podstawie randomizowanego badania klinicznego IMMvent

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego ryzankizumabu z adalimumabem w zakresie profilu bezpieczeństwa, pochodzące z badania IMMvent, z okresu obserwacji wynoszącego 16 tyg.

Weryfikacja danych przedstawionych przez wnioskodawcę z publikacją źródłową Reich 2019 wskazuje na błędne tłumaczenie dwóch spośród wymienionych poniżej punktów końcowych, co zostało sprostowane w tabeli poniżej. Liczby pacjentów, którzy zmarli pochodzą z publikacji źródłowej Reich 2019, nie jest znana przyczyna rozbieżności z analizą wnioskodawcy. Dodatkowo, analitycy Agencji dodali jeden, pominięty przez wnioskodawcę punkt końcowy wraz z własnymi obliczeniami dla ilorazu szans (OR, ang. odds ratio) oraz różnicy ryzyk (RD, ang. risk difference) – pominiętym punktem końcowym było „jakikolwiek zdarzenie niepożądane”, a także obliczone wartości p dla wszystkich wartości OR i RD.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na brak IS różnic pomiędzy ryzankizumabem a adalimumabem w żadnym z ocenianych punktów końcowych.

Tabela 39. Wyniki porównania bezpośredniego ryzankizumabu z adalimumabem w zakresie bezpieczeństwa, badanie IMMvent, część A (Reich 2019)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	RIS N=301 n (%)	ADA N=304 n (%)	OR (95% CI) p ^e	RD (95%CI) p ^e
Zgon ^a	16 tyg.	1 (0,3)	2 (0,7)	0,50 (0,05; 5,58), p= p=0,576	-0,00 (-0,01; 0,01) p=0,568
Jakikolwiek zdarzenie niepożądane (AE)	16 tyg.	168 (56%)	173 (57%)	0,96 (0,69; 1,32) p=0,786	-0,01 (-0,09; 0,07) p=0,786
Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TEAE) ^b	16 tyg.	55 (18%)	61 (20%)	0,89 (0,59; 1,34) p=0,575	-0,02 (-0,08; 0,04) p=0,575
Ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE)	16 tyg.	10 (3%)	9 (3%)	1,13 (0,45; 2,81) p=0,799	0,00 (-0,02; 0,03) p=0,799
Ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TE-SAE) ^c	16 tyg.	2 (1%)	4 (1%)	0,5 (0,09; 2,76) p=0,428	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,418
Poważne zdarzenie niepożądane (ang. severe AE) ^d	16 tyg.	10 (3%)	10 (3%)	1,01 (0,41; 2,46) p=0,982	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,982
Zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	16 tyg.	4 (1%)	6 (2%)	0,67 (0,19; 2,39) p=0,537	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,533

^adane pochodzą z publikacji Reich 2019, w AKL wnioskodawcy podano inne wartości, nie jest znana przyczyna rozbieżności

^bw AKL wnioskodawcy ten punkt końcowy błędnie przetłumaczono jako „Działania niepożądane ogółem”

^cdane liczbowe pochodzą z publikacji Reich 2019, zaś obliczenia OR i RR stanowią obliczenia własne analityków Agencji (wnioskodawca pominął ten punkt końcowy w analizie klinicznej)

^dw AKL wnioskodawcy ten punkt końcowy został błędnie przetłumaczony jako „Zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu ogółem”

^ewartość p została obliczona przez analityków Agencji

W rozdziale 6.2.3.1 AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki porównania ryzankizumabu i adalimumabu w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Wyniki wskazują na brak IS różnic pomiędzy terapiami w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych (oceniano m.in. częstość zakażeń ogółem, częstość wystąpienia zakażeń wirusowych górnych dróg oddechowych, zdarzenia wątrobowe, wystąpienie nowotworów złośliwych).

Wyniki porównania pośredniego z adalimumabem, infliksymabem, etanerceptem, certolizumabem pegol oraz tyltrakizumabem w zakresie bezpieczeństwa pochodzące z badania Sbidian 2022

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego ryzankizumabu z poszczególnymi komparatorami w zakresie ocenianych punktów końcowych pochodzące z metaanalizy Sbidian 2022. Wszystkie wyniki były mierzone w fazie indukcyjnej (8-24 tyg.) Wyniki przedstawiono jako ryzyko względne (RR, ang. relative risk) wraz z 95% przedziałem ufności. Dodatkowo, dla pierwszorzędowego punktu końcowego (częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, SAEs), autorzy publikacji Sbidian 2022 przeprowadzili ocenę wiarygodności dowodów dla poszczególnych porównań z wykorzystaniem narzędzia CINeMA. Kolorem zielonym oznaczono wyniki porównań o wysokiej wiarygodności, kolorem żółtym o umiarkowanej pewności, kolorem pomarańczowym o niskiej pewności, zaś kolorem czerwonym – o bardzo niskiej.

Wyniki wskazują na:

- porównywalne bezpieczeństwo ryzankizumabu i infliksymabu, certolizumabu, adalimumabu, etanerceptu oraz tyltrakizumabu w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) oraz zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs),
- wiarygodność wyników przeprowadzonych porównań w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (częstość występowania SAEs) ryzankizumabu z infliksymabem, certolizumabem, adalimumabem, etanerceptem oraz tyltrakizumabem oceniono jako umiarkowaną.

Tabela 40. Wyniki porównań pośrednich ryzankizumabu z analizowanymi komparatorami w zakresie SAEs (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz AEs opublikowane w przeglądzie systematycznym z metaanalizą siecią Sbidian 2022., okres obserwacji: 8-24 tyg.

Punkt końcowy	Wynik porównania ryzankizumab vs komparator, RR (95% CI)				
	vs infliksymab	vs certolizumab	vs adalimumab	vs etanercept	vs tyltrakizumab
SAEs (pierwszorzędowy punkt końcowy)	Wynik porównania IFX vs RIS: 1,24 (0,7; 2,2)	1,04 (0,41; 2,63)	0,72 (0,43; 1,21)	0,92 (0,52; 1,62)	0,92 (0,38; 2,24)
AEs	wynik porównania IFX vs RIS: 1,12 (0,97; 1,29)	1,07 (0,92; 1,23)	0,96 (0,87; 1,07)	0,95 (0,85; 1,05)	1,12 (0,97; 1,30)

Wyniki porównania pośredniego z adalimumabem pochodzące z badania Armstrong 2022

Wnioskodawca przedstawił odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, ciężkie zdarzenie niepożądane lub zdarzenie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, a także pozycję poszczególnych interwencji w analizie klasyfikującej SUCRA.

W uzupełnieniu przedstawionych przez wnioskodawcę danych, poniżej przedstawiono również wynik porównania pośredniego ryzankizumabu z adalimumabem w zakresie częstości występowania jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego (AE), ciężkiego zdarzenia niepożądanego (SAE) lub zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania terapii. Nie wiadomo, z jakiego powodu wnioskodawca odstąpił od przedstawienia wyniku porównania w analizie klinicznej.

Wyniki wskazują na brak IS różnic pomiędzy ryzankizumabem a adalimumabem w zakresie częstości występowania jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych (AEs), ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Tabela 41. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa oraz wynik porównania pośredniego ryzankizumabu z adalimumabem opublikowany w przeglądzie systematycznym z metaanalizą sieciową Armstrong 2022, okres obserwacji: 48-56 tyg.

Punkt końcowy	Odsetek pacjentów, u których uzyskano punkt końcowy mediana (95%CrI)		Wynik porównania pośredniego OR (95%CrI)
	ryzankizumab	adalimumab	ryzankizumab vs adalimumab
Jakiegokolwiek AE	67,5% (57,8%; 75,5%)	72,9% (61,3%; 82,0%)	1,30 (0,69; 2,47)
Jakiegokolwiek SAE	4,4% (2,4%; 8,0%)	5,4% (2,1%; 13,4%)	1,25 (0,40; 3,84)
AE prowadzące do przerwania terapii	0,9% (0,2%; 4,0%)	3,4% (0,8%; 12,6%)	3,63 (0,51; 25,4)

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z badań obserwacyjnych

Autorzy badań obserwacyjnych Gkalpakiotis 2021, Caldarola 2022 oraz Gargiulo 2022 wskazują, że profil bezpieczeństwa ryzankizumabu był spójny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w innych badaniach.

W badaniu Gkalpakiotis 2021 u 4 chorych przerwano terapię z powodu wystąpienia działań niepożądanych. W badaniu Caldarola 2022 nie wystąpiły żadne łagodne ani ciężkie zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa i nie zgłoszono żadnych przypadków przerwania leczenia związanych z zdarzeniami niepożądanymi.

W badaniu Gargiulo 2022 u żadnego chorego nienwystąpiła zdarzenie prowadzące do przerwania terapii ani zdarzenie o charakterze ciężkim, a u 5 (3,8%) chorych wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa ryzankizumabu w długim okresie czasu na podstawie badania LIMMitless

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa pochodzące z badania LIMMitless (okres obserwacji do 208 tyg.), które zestawiono z punktami końcowymi uzyskanymi w krótszym okresie czasu (16 tyg.) u pacjentów stosujących ryzankizumab lub placebo.

Wyniki wskazują, iż częstość występowania wszystkich analizowanych punktów końcowych wyrażona jako zdarzenia/ pacjentolata była niższa w dłuższym okresie czasu niż w okresie obserwacji wynoszącym 16 tyg.

Tabela 42. Liczba zdarzeń niepożądanych (liczba zdarzeń/ 100 pacjentolat) w badaniu LIMMitless, okres obserwacji: 208 tyg.

Punkt końcowy	Okres obserwacji: 16 tyg.		Okres obserwacji: mediana: 208 tyg. (4 lata)
	Placebo N=300	Ryzankizumab N=1306	Ryzankizumab N=897
Liczba zdarzeń (zdarzenia/ 100 pacjentolat)			
Zgon	0 (0,0)	2 (0,5)	5 (0,2) *
SAEs	16 (17,4)	40 (9,9)	209 (6,7)
AEs prowadzące do przerwania leczenia	9 (9,8)	11 (2,7)	44 (1,4)
TEAEs	261 (283,7)	1 279 (318,0)	5 295 (170,5)

Dodatkowo, w rozdziale 8.2. AKL wnioskodawcy można odnaleźć dane dotyczące zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (TEAEs), zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania zaistniałych w trakcie leczenia (TE-AESi) oraz ciężkich zakażeń zaistniałych w trakcie leczenia.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa ryzankizumabu w długim okresie czasu na podstawie badania Gordon 2021

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z terapią ryzankizumabem w długim okresie obserwacji (mediana czasu obserwacji wyniosła 2,9 lat) w zestawieniu z wynikami uzyskanymi w krótkim okresie czasu (16 tyg.) w grupie otrzymującej ryzankizumab oraz u pacjentów leczonych placebo.

Wskaźnik częstości występowania zdarzeń niepożądanych (EAER) w ramach analizy długoterminowej wynosił 171 zdarzeń/ 100 pacjentolat i był niższy niż w krótszym okresie obserwacji. Wnioskodawca, za autorami publikacji Gordon 2019 podaje, iż większość zdarzeń niepożądanych występowała z nasileniem od łagodnego do umiarkowanego oraz nie wymagała przerwania stosowania leku, ponadto uznano je za nie mające związku z leczeniem ryzankizumabem. Analiza krótkoterminowa wykazała porównywalne wyniki chorych leczonych ryzankizumabem i placebo oraz spójność w stosunku do analizy długoterminowej.

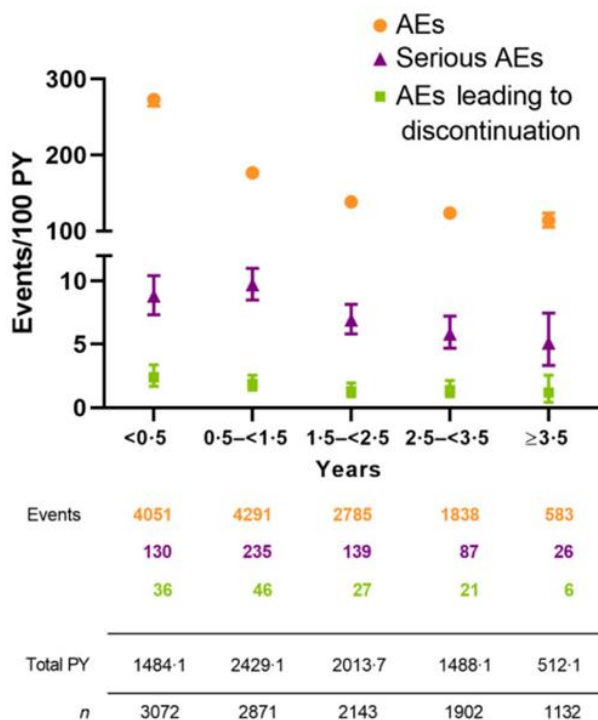
Tabela 43. Liczba zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs, ang. treatment emergent adverse events) oraz liczba zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem specjalnego zainteresowania (TEAESI, ang. treatment emergent adverse events of special interest)

TEAE	Okres obserwacji: 16 tyg.		Okres obserwacji: mediana: 2,9 lat
	Placebo N=300; 92,0 pacjentolat	Ryzankizumab 150 mg N=1306; 402 pacjentolat	Ryzankizumab w jakiegokolwiek dawce N=3072; 7927 pacjentolat
TE-AEs: liczba zdarzeń (zdarzenia/ 100 pacjentolat)			
TE-AEs ogółem	261 (284)	1279 (318)	13 548 (171)
Ciężkie AE	16 (17,4)	40 (9,9)	617 (7,8)
Ciężkie AE związane z leczeniem	1 (1,1)	6 (1,5)	82 (1,0)
AE prowadzące do przerwania leczenia	9 (9,8)	11 (2,7)	136 (1,7)
AE prowadzące do zgonu	0 (0,0)	1 (0,2)	17 (0,2)

Na rysunku poniżej przedstawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AEs), ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii w kolejnych okresach czasu.

Wraz z upływem czasu częstość występowania zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych była coraz niższa, a częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii utrzymywała się na względnie stałym, niskim poziomie.

Więcej szczegółów dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa ryzankizumabu można odnaleźć w rozdziale 12 AKL wnioskodawcy.



Rysunek 6. Wskaźnik częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs), ciężkich zdarzeń niepożądanych (serious AEs) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii (AEs leading to discontinuation) w kolejnych okresach czasu

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki badania Blauvelt 2020, badającego skuteczność i bezpieczeństwo ciągłej terapii ryzankizumabem w porównaniu z przerwaniem terapii ryzankizumabem.

Badanie Blauvelt 2020 było międzynarodowym, randomizowanym badaniem III fazy badającym skuteczność i bezpieczeństwo ryzankizumabu w porównaniu do placebo oraz terapii ciągłej ryzankizumabem do odstawienia terapii u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą, którzy mieli stabilną chorobę przez co najmniej 6 miesięcy przed włączeniem do badania (zajęcie powierzchni ciała $\geq 10\%$, wynik PASI ≥ 12 , wynik w skali sPGA ≥ 3).

Badanie składało się z dwóch części: w części A badania pacjentów zrandomizowano do grupy otrzymującej ryzankizumab 150 mg lub placebo (w tygodniach 0 oraz 4). Następnie w tygodniu 16. Wszyscy pacjenci otrzymali ryzankizumab.

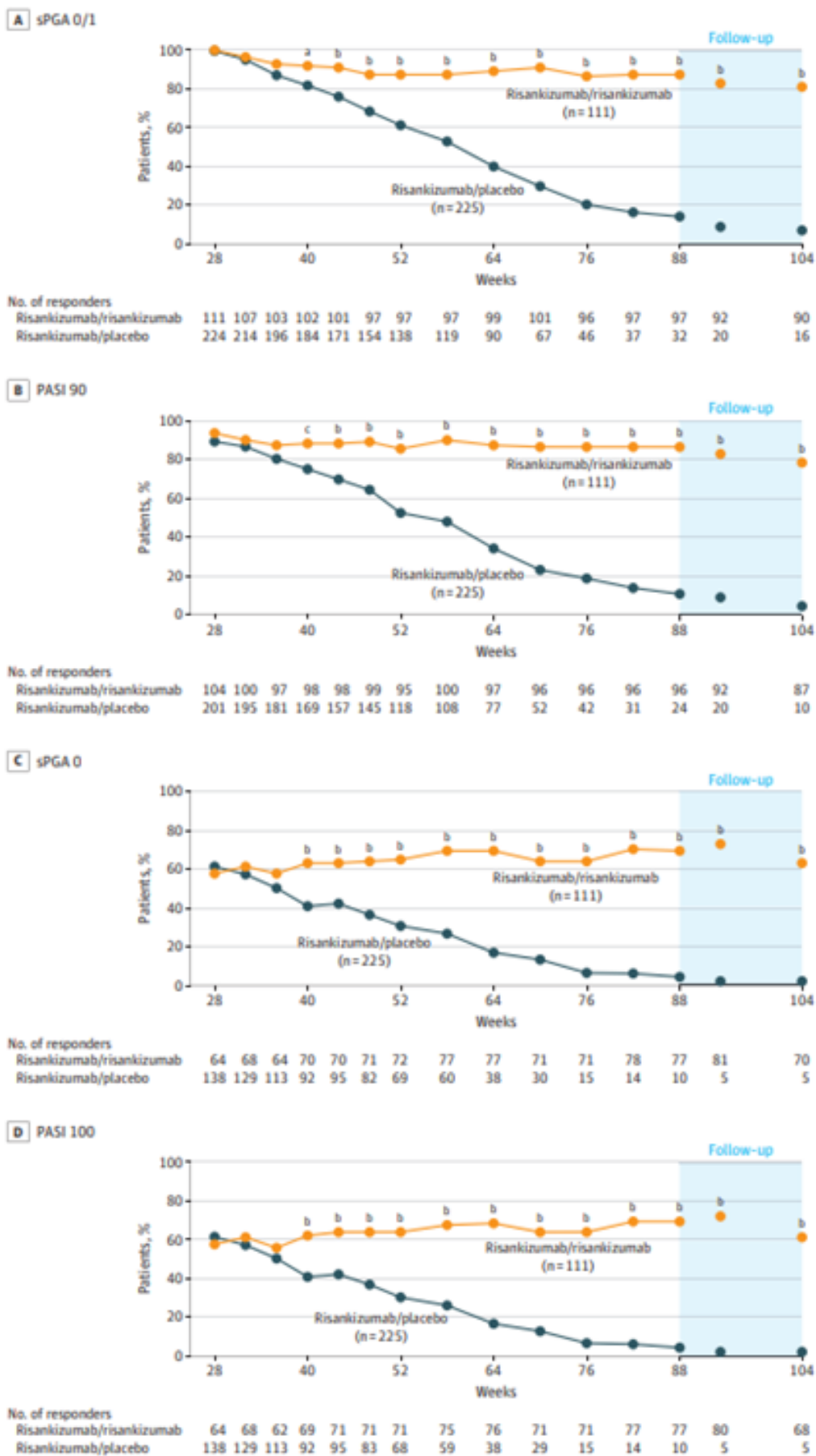
W części B badania pacjenci, którzy w poprzednim etapie otrzymywali ryzankizumab i uzyskali wynik w skali sPGA równy 0 lub 1 zostali poddani rerandomizacji (1:2) do grupy otrzymującej placebo lub ryzankizumab co 12 tygodni. Okres obserwacji wynosił do 104 tygodni. W kolejnych okresach obserwacji mierzono skuteczność i bezpieczeństwo terapii.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki części B badania. U pacjentów kontynuujących terapię ryzankizumabem, wyniki były IS lepsze w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych niż u pacjentów, którzy przegrali terapię (pomiar 24 tyg. po odstawieniu terapii). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Wyniki w zakresie skuteczności klinicznej u pacjentów kontynuujących terapię ryzankizumabem oraz u pacjentów, którzy przegrali terapię pochodzące z badania Blauvelt 2020. Randomizacja do jednej z grup nastąpiła w 28 tyg.

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Pacjenci kontynuujący terapię ryzankizumabem N=111 n (%)	Pacjenci, którym przerwano terapię ryzankizumabem N=225 n (%)	Wynik porównania pacjenci kontynuujący terapię vs przerwanie terapii RD (95%CI), p
sPGA 0/1	52 tyg.	97 (87,4)	138 (61,3)	25,9 (17,3; 34,6), p<0,001
	104 tyg.	90 (81,1)	16 (7,1)	73,9 (66,0; 81,9), p<0,001
PASI 75	52 tyg.	103 (92,8)	161 (71,6)	21,2 (13,7; 28,7), p<0,001
PASI 90	52 tyg.	95 (85,6)	118 (52,4)	33,1 (24,0; 42,2), p<0,001
PASI 100	52 tyg.	71 (64,0)	68 (30,2)	33,7 (23,2; 44,2), p<0,001

Na wykresie poniżej przedstawiono wyniki w zakresie uzyskania wyniku sPGA równego 0 lub 1 (wykres A), PASI 90 (wykres B), sPGA równego 0, PASI 100.



Rysunek 7. Wyniki badania Blauvelt 2020 w zakresie skuteczności terapii.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki w zakresie bezpieczeństwa terapii z części B badania Blauvelt 2020. Zdaniem autorów badania Blauvelt 2020, częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. Treatment Emergent Adverse Events, TEAEs) była porównywalna u pacjentów kontynuujących terapię oraz u pacjentów, u których zastosowano placebo.

Tabela 45. Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem w badaniu Blauvelt 2020.

Punkt końcowy	Pacjenci kontynuujący terapię ryzankizumabem, N=111 n (%)	Pacjenci, którym przerwano terapię ryzankizumabem, N=225 n (%)
TEAEs	91 (82,0)	155 (68,9)
TE-SAEs	13 (11,7)	17 (7,6)
Poważne TEAEs	9 (8,1)	16 (7,1)
TEAEs prowadzące do przerwania terapii	4 (3,6)	4 (1,8)
Zgon z jakiegokolwiek powodu	2 (1,8)	0

Wybrane informacje na podstawie ChPL Skyrizi

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych.

Poniżej przedstawiono częste oraz bardzo częste działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania na podstawie ChPL Skyrizi. Przyjęto następujące kategorie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tabela 46. Działania niepożądane ryzankizumabu na podstawie ChPL Skyrizi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenie i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg oddechowych*	Bardzo często
	Grzybica dermatofitowa**	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy***	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia****	Często
	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia*****	Często

*w tym: zakażenie dróg oddechowych (wirusowe, bakteryjne lub nieokreślone), zapalenie zatok (w tym ostre), nieżyt nosa, zapalenie nosogardła, zapalenie gardła (w tym wirusowe), zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie krtani, zapalenie tchawicy

** w tym: grzybica stóp, grzybica pachwin, grzybica skóry gładkiej, łupież pstry, grzybica dłoni, grzybica paznokci, zakażenie grzybicze skóry

*** w tym: ból głowy, napięciowy ból głowy, zatokowy ból głowy

**** W tym: uczucie zmęczenia, astenia

***** w tym: zasinienie, rumień, krwiał, krwotok, podrażnienie, ból, świąd, odczyn, obrzęk, stwardnienie, wysypka w miejscu wstrzyknięcia

Opis wybranych działań niepożądanych na podstawie ChPL Skyrizi

Zakażenia

Częstość występowania zakażeń wynosiła 75,5 zdarzeń/100 pacjentolat w badaniach klinicznych w łuszczycy i 43,0 zdarzeń/100 pacjentolat w badaniach klinicznych w łuszczycowym zapaleniu stawów, włączając długotrwałe narażenie na ryzankizumab. W większości przypadków zakażenia nie były ciężkie, miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie prowadziły do zaprzestania stosowania ryzankizumabu. Częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 1,7 zdarzeń/100 pacjentolat w badaniach klinicznych w łuszczycy i 2,6 zdarzeń/100 pacjentolat w badaniach w łuszczycowym zapaleniu stawów.

Immunogenność

Jak wszystkie białka o zastosowaniu leczniczym, ryzankizumab jest potencjalnie immunogeny. Wykrycie wytworzenia przeciwciał w znacznym stopniu zależy od czułości i swoistości zastosowanego testu.

U pacjentów leczonych ryzankizumabem w zalecanej dawce klinicznej przez okres do 52 tygodni w badaniach klinicznych w łuszczycy, związane z leczeniem przeciwciała przeciw lekowi i przeciwciała neutralizujące wykryto u odpowiednio 24% (263/1079) i 14% (150/1079) zbadanych pacjentów.

U większości pacjentów z łuszczycą obecność przeciwciał przeciw ryzankizumabowi, w tym przeciwciał neutralizujących, nie wiązała się ze zmianami w odpowiedzi klinicznej lub bezpieczeństwie stosowania. U nielicznych pacjentów (w przybliżeniu 1%: 7/1000 w 16. tygodniu i 6/598 w 52. tygodniu) z wysokimi mianami przeciwciał (> 128) odpowiedź kliniczna była zmniejszona. Częstość występowania odczynów w miejscu wstrzyknięcia jest liczbowo większa w grupach z przeciwciałami przeciw lekowi w porównaniu do grup bez przeciwciał przeciw lekowi w krótkim okresie (16 tygodni: 2,7% vs 1,3%) i dłuższym okresie leczenia (>52 tygodnie: 5,0% vs 3,3%). Odczyny w miejscu wstrzyknięcia miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, żaden odczyn nie był ciężki i żaden nie prowadził do zaprzestania stosowania ryzankizumabu.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Ryzankizumab może zwiększać ryzyko zakażenia. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub znanymi czynnikami ryzyka zakażenia należy zachować ostrożność podczas stosowania ryzankizumabu. Nie należy rozpoczynać leczenia ryzankizumabem u pacjentów z jakimkolwiek istotnym klinicznie czynnym zakażeniem do czasu jego wyleczenia lub do czasu wdrożenia odpowiedniego leczenia.

Pacjentów leczonych ryzankizumabem należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych istotnego klinicznie przewlekłego lub ostrego zakażenia. Jeśli u pacjenta wystąpi takie zakażenie lub nie ma odpowiedzi na standardowe leczenie zakażenia, pacjent powinien być ściśle monitorowany, a ryzankizumabu nie należy podawać aż do momentu ustąpienia objawów zakażenia.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem, pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zakażenia gruźlicą. Pacjentów otrzymujących ryzankizumab należy monitorować, aby ustalić, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy. Przed rozpoczęciem podawania ryzankizumabu należy rozważyć zastosowanie terapii przeciwgruźliczej u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić właściwie przeprowadzonego leczenia.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem należy rozważyć przeprowadzenie wszystkich właściwych szczepień zgodnie z obowiązującymi zaleceniami odnośnie szczepień. Jeśli pacjent otrzymał żywą szczepionkę (wirusową lub bakteryjną) zaleca się, aby poczekać co najmniej 4 tygodnie na rozpoczęcie leczenia ryzankizumabem. Pacjenci leczeni ryzankizumabem nie powinni otrzymywać żywych szczepionek w trakcie leczenia i przez co najmniej 21 tygodni po jego zakończeniu.

Reakcje nadwrażliwości

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać podawanie ryzankizumabu i rozpocząć właściwe leczenie.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Przeszukanie w bazie VigiAccess wykonano w dniu 07.11.2022 r. Dotychczas zgłoszono 9 494 raportów dla substancji czynnej ryzankizumab. Najwięcej zgłoszeń pochodziło z obu Ameryk (70%) oraz z Europy (28% wszystkich zgłoszeń). Połowa zgłoszeń pochodziła od kobiet, 45% od mężczyzn, dla pozostałych raportów nie określono płci pacjenta. Ponad połowa (51%) zgłoszeń nie zawierała wieku pacjenta, 23% raportów dotyczyło pacjentów w wieku 45-64 lata, zaś 13% od pacjentów w wieku 18-44 lata.

Największa liczba zgłoszeń dotyczyła ogólnych zaburzeń i stanów w miejscu podania (2 882 zgłoszeń) oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (2 333 zgłoszenia).

Uwagę zwraca duża liczba odnotowanych zgonów (266 zgłoszenia).

Tabela 47. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Skyrizi wg WHO

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych (odsetek wszystkich zdarzeń niepożądanych)
Ogólne zaburzenia i stany w miejscu podania		2 882 (16%)
	Zmęczenie	418
	Lek nieskuteczny	394
	Zgon	266
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		2 333 (13%)
	łuszczycyca	1 058
	świąd	328
	wysypka	160
Zakażenia i zarażenia		1 889 (11%)
	COVID-19	482
	Zapalenie płuc	208
	Zapalenie nosogardzieli	139
Procedury medyczne i chirurgiczne		1 201 (7%)
	Zabieg chirurgiczny	168
	Artroplastyka kolana	85
	Operacja rdzenia kręgowego	66
Zranienie, zatrucie lub problemy proceduralne		1 229 (7%)
	Omdlenie	209
	Użycie poza zarejestrowanym wskazaniem	113
	Podanie niewłaściwej dawki	82

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>)

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

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono komunikatów skierowanych do personelu medycznego.

4.3. Komentarz Agencji do analizy klinicznej

Zamierzeniem wnioskodawcy było przedstawienie dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ryzankizumabu w populacji dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, czyli w całej populacji, dla której ryzankizumab został zarejestrowany.

Wnioskodawca w piśmie z dnia 27 października 2022 r. podaje, iż „aktualnie ryzankizumab jest objęty finansowaniem w ramach Programu lekowego B.47 dla dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim. Populacja chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym jest komplementarna do tej, w której już ryzankizumab jest refundowany i co istotne, łącznie stanowią pełną populację rejestracyjną dla analizowanej interwencji. Populacja docelowa obejmuje zatem wszystkich chorych z umiarkowaną oraz ciężką postacią łuszczycy.”

Jednakże, z uwagi na fakt, iż oceniany wniosek refundacyjny dotyczy rozszerzenia refundacji ryzankizumabu o chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym, w niniejszym raporcie podjęto próbę wyodrębnienia dowodów dla tej grupy chorych.

Znacznym ograniczeniem niniejszej analizy jest fakt, iż w randomizowanych badaniach klinicznych dla ryzankizumabu (m.in. w opisanym w niniejszej analizie badaniu IMMvent, ale również w innych badaniach klinicznych dla ryzankizumabu) populację badaną w zamierzeniu stanowić mieli pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, ale średni wynik w skali PASI, mierzącej rozległość i nasilenie zmian skórnych w momencie randomizacji oscyluje wokół 20, co według kryteriów włączenia do programu lekowego B.47. wskazuje na łuszczycę o nasileniu ciężkim. Jednakże, za włączeniem wyżej wskazanych dowodów do analizy przemawiają wyniki wysokiej jakości przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową wykonanego przez The Cochrane Collaboration (Sbidian 2022). W badaniu Sbidian 2022, do którego włączono 133 badania kliniczne dla szesnastu interwencji, pacjenci uczestniczący w większości włączonych badań klinicznych mieli łuszczycę o ciężkim nasileniu (średnia wartość początkowego wyniku w skali PASI wyniosła 20,4) – można zatem wnioskować, że liczba randomizowanych badań klinicznych w łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym, niezależnie od badanej interwencji, jest znikoma.

Poza wynikami badań randomizowanych oraz porównań pośrednich, wnioskodawca przedstawił wyniki trzech jednoramiennych badań obserwacyjnych. Pacjenci uczestniczący w badaniach obserwacyjnych mieli wyjściowy wynik w skali PASI wskazujący na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym.

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna w niniejszym raporcie została ograniczona do populacji pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym jako komparatory podstawowe przyjęto te interwencje, które są aktualnie refundowane u pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim (wnioskodawca przedstawił również porównanie z interwencjami refundowanymi u pacjentów z łuszczycą o nasileniu ciężkim).

Poza rozszerzeniem populacji na chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym, złożony wniosek refundacyjny dotyczył zniesienia ograniczenia czasu leczenia ryzankizumabem w programie lekowym B.47 – u pacjentów z łuszczycą o nasileniu zarówno umiarkowanym, jak i ciężkim. Wnioskodawca w złożonej analizie klinicznej przedstawił wyniki badania LIMItless, badającego skuteczność i bezpieczeństwo ryzankizumabu w długim okresie czasu (do 172 tyg.) i zestawił je z wynikami badań dla komparatorów (wszystkich interwencji refundowanych w programie lekowym). Nie przeprowadzono porównania pośredniego uzyskanych wyników. Dodatkowo, przedstawiono uzupełniającą analizę bezpieczeństwa Gordon 2021 zbierającą dane z długiego okresu czasu (2,9 lat).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

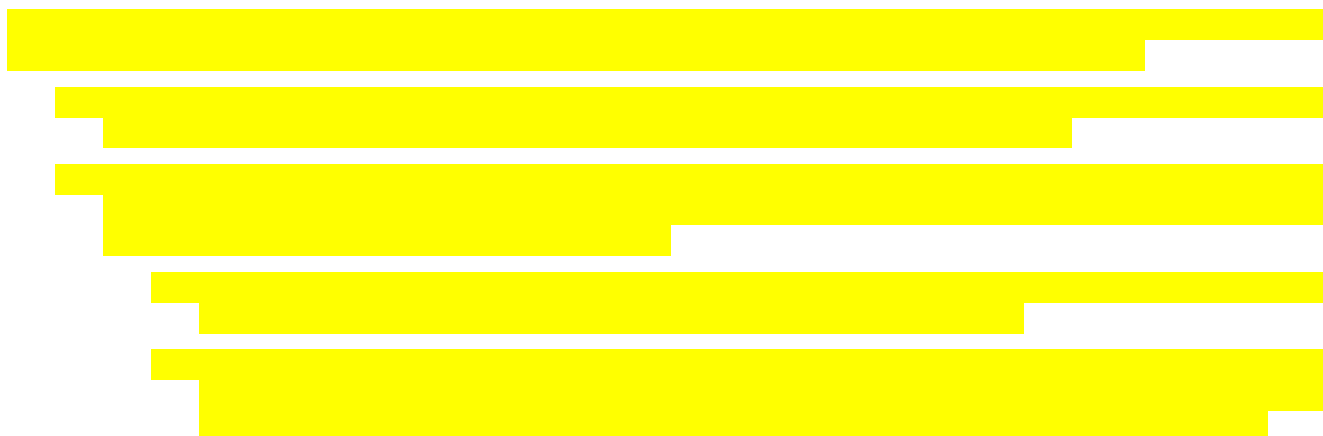
Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było określenie opłacalności stosowania w Polsce ryzankizumabu (Skyrizi) w leczeniu chorych na umiarkowaną i ciężką postać łuszczycy plackowatej określonej jak w proponowanych zmianach do programu B.47 leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L.40.0).

W analizie została zastosowana technika analityczna kosztów-użyteczności (CUA). Stosowanie ryzankizumabu porównano ze wszystkimi lekami aktualnie dostępnymi w programie B.47, tj. ustekinumabem, adalimumabem, guselkumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, infliksymabem, ixekizumabem, sekukinumabem oraz tyldrakizumabem.

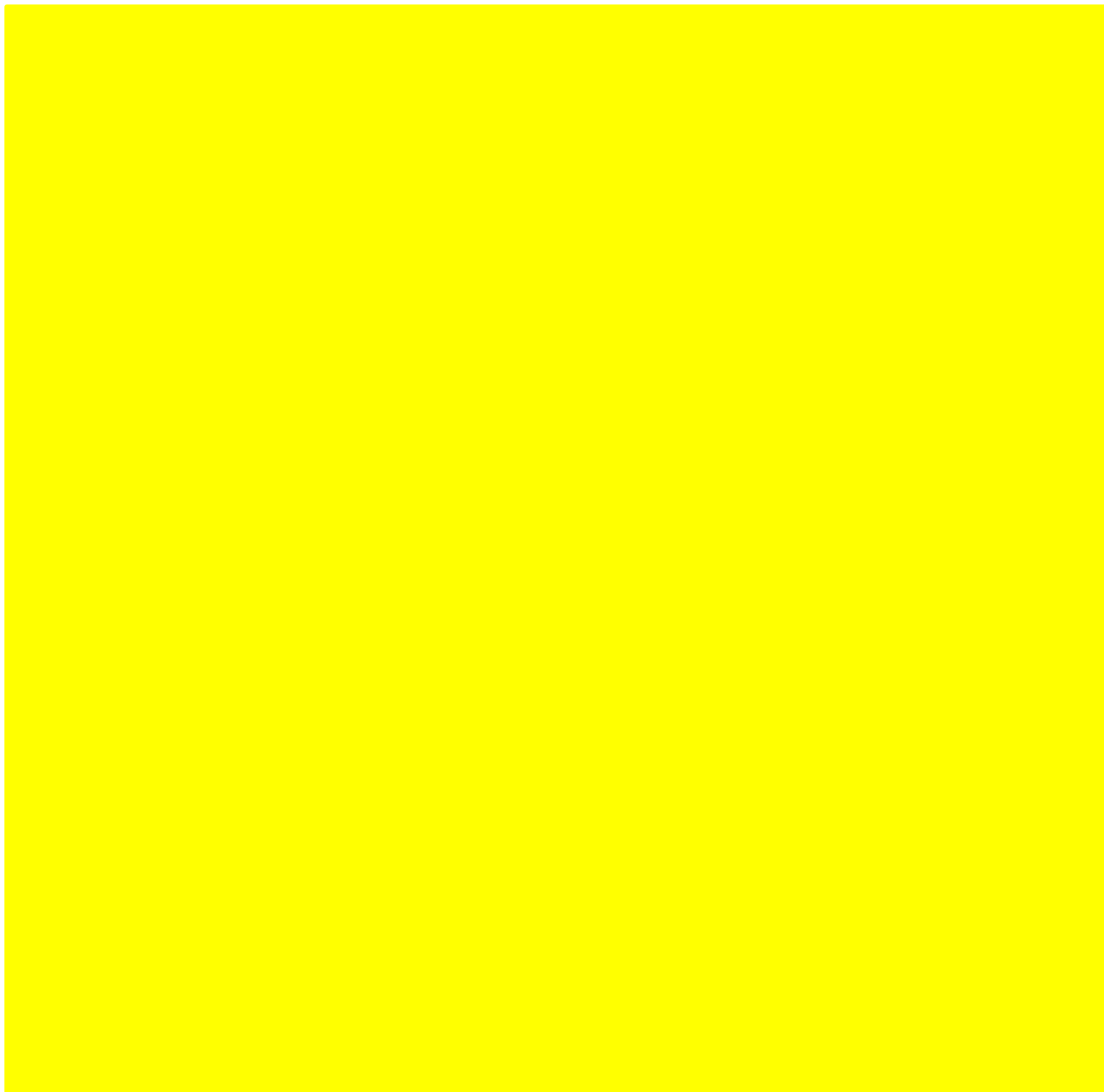
Wyniki zostały zaprezentowane z perspektywy płatnika publicznego, ponieważ z uwagi na analizę technologii finansowanych w ramach programu lekowego (bezpłatne dla pacjenta) nie uwzględniono perspektywy wspólnej.

Przyjęto horyzont dożywności (52-letni).

Struktura modelu



Szczegółową konstrukcję modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 4. Schemat modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna w analizie podstawowej została przyjęta na podstawie przedstawionej w ramach analizy klinicznej metaanalizy sieciowej Armstrong 2022, z kolei skuteczność dla fazy indukcji określono na podstawie badań klinicznych UltiMMa-1, UltiMMa-2.

W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, kwalifikacji do programu lekowego, diagnostyki i monitorowania oraz leczenia działań niepożądanych. Koszty komparatorów zostały określone na podstawie danych NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych) w przypadku adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu, dla pozostałych przyjęto koszty zgodnie z odnalezionymi danymi przetargowymi. Koszty podań określono na podstawie wyceny świadczeń zgodnej z obowiązującym zarządzeniem.

Użyteczności stanów zdrowia określono na podstawie danych zaczerpniętych z analizy ekonomicznej dla sekukinumabu ocenionej przez NICE; w związku z brakiem danych dla chorych z wynikiem PASI 100, dla tej grupy przyjęto użyteczność chorych z wynikiem PASI 90-99).

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 48. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Strategia leczenia	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (ryzankizumab vs komparator)		ICUR [zł/QALY] (ryzankizumab vs komparator)
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
[redacted]					
ryzankizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
adalimumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
etanercept	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
infliksymab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
certolizumab pegol	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
tyldrakizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ustekinumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
iksekizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
sekukinumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
guselkumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
ryzankizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
adalimumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
etanercept	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
infliksymab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
certolizumab pegol	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
tyldrakizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ustekinumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
iksekizumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
sekukinumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
guselkumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

kursywą wyróżniono komparatory dodatkowe według opinii analityków Agencji przedstawionej w rozdziale 3.6 **Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę**

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ryzankizumabu w miejsce leków z programu B.47 stanowiących właściwy komparator dla analiz jest [redacted]

Na dzień zakończenia prac nad raportem obowiązywał nowy próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynoszący 175 926 zł. [redacted]

Należy zwrócić uwagę, że powyższe oszacowania mogą nie uwzględniać niektórych mechanizmów RSS funkcjonujących dla komparatorów.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W tabeli poniżej zaprezentowano oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progę⁸, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Tabela 49. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy – progowe ceny zbytu netto leku Skyrizi [zł]

Komparator	Perspektywa NFZ
adalimumab	
etanercept	
infliksymab	
certolizumab pegol	
tyldrakizumab	
ustekinumab	
iksekizumab	
sekukinumab	
guselkumab	

kursywą wyróżniono komparatory dodatkowe według opinii analityków Agencji przedstawionej w rozdziale 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Z uwagi przedstawienie RCT bezpośrednio porównującego skuteczność i bezpieczeństwo ryzankizumabu względem adalimumabu (badanie IMMvent; publikacja Reich 2019), w którym dowiedziono przewagi ryzankizumabu nad refundowanym komparatorem **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Jednak w tym miejscu należy jasno zauważyć, że w badaniu nie przedstawiono wyników w subpopulacjach pacjentów ze względu na postać choroby (umiarkowana/ciężka).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości. W analizie deterministycznej przetestowano takie parametry jak horyzont czasowy, prawdopodobieństwo podwyższenia jakości życia w PASI 100, dane o skuteczności ryzankizumabu w oparciu o alternatywne źródła danych czy inną sekwencję leczenia po niepowodzeniu terapii w zależności od klasy terapeutycznej – TNF-alfa, IL-17, IL-23, ustekinumab (łącznie 31 scenariuszy). Analizy wrażliwości prawidłowe. W żadnym ze scenariuszy testowanych nie doszło do zmiany wnioskowania odnośnie użyteczności kosztowej ryzankizumabu w porównaniu z wybranym komparatorem.

Szczegółowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy znajdują się na ss. 87-207 AE.

⁸ 175 926 zł

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 50. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna obejmowała całościową populację z łuszczycą plackowatą, brak przez to możliwości oceny efektywności kosztowej ryzankizumabu w populacji pacjentów z umiarkowaną postacią choroby
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	ustekinumab, sekukinumab, ksekizumab, guselkumab nie są aktualnie refundowane w umiarkowanej postaci choroby. Nier refundowane komparatory należy traktować jako dodatkowe.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy wskazać, że załączony dokument elektroniczny nie umożliwił powtórzenia obliczeń dla perspektywy wspólnej przedstawionej w dokumencie opisowym
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	horyzont dożywności (52-letni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	zgodnie z wytycznymi AOTMiT (3,5% dla efektów i 5% dla kosztów)
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	przedstawiono deterministyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, typ i struktura modelu, wybór komparatorów oraz długość horyzontu czasowego zostały poddane ocenie. Technika, typ i horyzont czasowy oceniono jako prawidłowe.

Odnośnie struktury zastrzeżenia budzi fakt, że ograniczono się do modelowania 3 linii leczenia w programie lekowym, po niepowodzeniu których chory trafia na BSC. Zgodnie z wynikami **3.3.4 Stosowane opcje terapeutyczne w PL B.47 – analiza schematu leczenia** u pacjentów stosowane jest do pięciu linii leczenia, przez co należy uznać założenie za niezgodne z danymi rzeczywistymi polskiej praktyki leczenia łuszczycy plackowatej. Wnioskodawca nie podjął próby przeprowadzenia analizy schematów leczenia w ramach programu (linie terapeutyczne). Na zasadność powyższego ograniczenia zwraca również uwagę wnioskodawca, wskazując, że testowano kombinacje kolejności zastosowania leków. Ponadto przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna obejmowała całościową populację z łuszczycą plackowatą, brak przez to możliwości oceny efektywności kosztowej ryzankizumabu w populacji pacjentów z umiarkowaną postacią choroby, będącą właściwym przedmiotem niniejszego wniosku.

Wybór infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu, certolizumabu pegol oraz tyldrakizumabu prawidłowy zarówno w umiarkowanej postaci choroby jak i w przypadku pacjentów kontynuujących leczenie biologiczne powyżej 96 tyg. Ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, guselkumab nie są aktualnie refundowane w umiarkowanej postaci choroby. Nier refundowane komparatory należy traktować jako dodatkowe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W dokumencie opisowym analizy wskazano, że prawdopodobieństwa osiągnięcia wyników w skali PASI w przedziałach określonych w ramach stanów uwzględnionych w modelu określono na podstawie wyników metaanalizy sieciowej Sbidian 2022 oraz Armstrong 2022. Tymczasem w modelu elektronicznym skuteczność ryzankizumabu po 52 tyg. może być określona na podstawie NMA Armstrong 2022, nie ma możliwości wyboru jako źródło danych Sibidian 2022, który jest systematycznym przeglądem Cochrane, o wysokiej jakości.

Pozostałe wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano innych ograniczeń/błędów, które potencjalnie wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Analizy Agencji wprowadzili do modelu ceny komparatorów na podstawie danych NFZ (patrz rozdział **3.5 Refundowane technologie medyczne**). Różnice w wynikach były pomijalne, nie przekraczające 6% różnicy, za wyjątkiem ustekinumabu. Cena ustekinumabu wykorzystana przez wnioskodawcę pochodzi z przetargów szpitalnych, jednak jest wyższa od średniej ceny na podstawie danych NFZ (149,75 vs 130,00 zł za mg).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analizy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analizy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł badań długoterminowych umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

Wnioskodawca odnalazł 1 analizę ekonomiczną pozwalającą oszacować wyniki opłacalności stosowania ryzankizumabu z komparatorami w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą. W analizie Blauvelt 2021 uwzględniono leki biologiczne: iksekizumab, adalimumab, guselkumab, ustekinumab, sekukinumab, ryzankizumab i certolizumab pegol. Wśród badanych leków biologicznych iksekizumab wykazał największą skumulowaną korzyść kliniczną, utrzymując najniższy koszt na skumulowaną korzyść dla odpowiedzi PASI 100 i najniższy zdyskontowany koszt na skumulowaną korzyść dla odpowiedzi PASI 90 i PASI 100 dla łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w ciągu pierwszych 16 tygodni okresu leczenia. W publikacji nie przedstawiono jednak wyników modelowania, które można by odnieść do wyników wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Przeprowadzono aktualizację wysokości progu opłacalności kosztowej, rozdział **5.2.2 Wyniki analizy progowej**.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii ryzankizumabem w leczeniu osób dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, które kwalifikują się do leczenia ogólnego, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego. Przy czym należy zaznaczyć, że ryzankizumab jest aktualnie finansowany w leczeniu postaci ciężkiej.

Wnioskodawca wykonał analizę z perspektywy płatnika publicznego. Wykazano nieistotny udział kosztów ponoszonych przez świadczeniobiorcę. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Analiza uwzględnia scenariusz istniejący, w którym leczenie pacjentów z łuszczycą plackowatą odbywa się w programie B.47 z wykorzystaniem finansowanych technologii:

- **infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu, certolizumabu pegol, tyltrakizumabu** w umiarkowanej lub ciężkiej postaci choroby oraz
- ustekinumabu, sekukinumabu, iksekizumabu, guselkumabu, ryzankizumabu w ciężkiej postaci choroby.

Przyjęty przez wnioskodawcę scenariusz nowy dotyczy poszerzenia warunków refundacji ryzankizumabu w ramach istniejącego programu lekowego o leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci choroby, co spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych aktualnie stosowanych, wynikające z poszerzenia wskazań dla terapii ryzankizumabem:

- „zmniejszenie”⁹ liczby pacjentów stosujących komparatory właściwe do leczenia postaci umiarkowanej adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol, tyltrakizumab.

Ponadto w analizie wnioskodawcy uwzględniono, że chorzy są leczeni bezterminowo (tj. bez ograniczenia czasowego) we wszystkich ramionach analizy. W ocenie wnioskodawcy należy się spodziewać, że w przypadku programu leczenia łuszczycy plackowatej zostanie podjęte postępowanie zniesienia limitów czasowych dla leków biologicznych. Wnioskodawca motywował to obserwacją sytuacji w programach lekowych właściwych do leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Należy jednak wskazać, że powyższe nie znajduje uzasadnienia jako wariant analizy podstawowej do oceny programu, w którym takie zmiany nie zaszły.

Warianty analizy opisane jako minimalny i maksymalny skonstruowano w oparciu o różne źródła danych wejściowych do szacowanej na kolejne lata wielkości populacji. Wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla parametrów populacji docelowej (masa ciała) oraz stopnia przejścia udziałów w populacji chorych leczonych substancjami refundowanymi w postaci umiarkowanej do ciężkiej.

⁹ poprzez zmniejszenie liczby pacjentów rozumiane jest porównanie przyszłych scenariuszy hipotetycznych – istniejącego wobec nowego zakładającego zmiany struktury rynku leków w programie, rzeczywista liczba pacjentów będzie wykazywać przyrost

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o dane ze Sprawozdań NFZ za lata 2016 – 2021. Na podstawie tych danych wykonano prognozę na lata 2022 – 2024 (a więc obejmującą horyzont czasowy analizy) z wykorzystaniem 2 trendów – liniowego (stanowiący wariant minimalny oszacowania) oraz wykładniczego (wariant maksymalny), na podstawie których wyznaczono uśredniony wariant prawdopodobny.

Tabela 51. Porównanie danych wejściowych do oszacowań wielkości populacji

	dane podane w analizie wnioskodawcy		rzeczywiste dane NFZ	
adalimumab	515	24,4%	514	26,1%
etanercept*	16**	0,7%	11	0,6%
infliksymab	116	5,5%	116	5,9%
certolizumab pegol	20	0,9%	20	1,0%
ustekinumab	308	14,6%	308	15,7%
iksekizumab	347	16,4%	347	17,7%
sekukinumab	391	18,5%	391	19,9%
guselkumab	145	6,9%	145	7,4%
ryzankizumab	253	12,0%	256	13,0%
tyltrakizumab	1	<0,1%	1	0,1%
suma	2 112		1 966	

* etanercept jest jedynym lekiem w Programie lekowym B.47 refundowanym u dzieci, w związku z czym liczbę chorych leczonych etanerceptem skorygowano o populację nieletnich na podstawie danych ze Statystyk NFZ

** prognozowana liczba dorosłych chorych leczonych etanerceptem (nie dostępne dane o liczbie dzieci poddanych terapii etanerceptem w 2016 r. i 2021 r.

Różnica w danych sprawozdawczych jest związana z faktem, że wnioskodawca dokonał oszacowań na podstawie danych uniemożliwiających faktyczną ekstrakcję pacjentów dorosłych. Zidentyfikowano również znaczną rozbieżność w liczbie pacjentów ogółem, wnioskodawca nie uwzględnił sytuacji zachodzącej w rzeczywistej praktyce, że w ciągu pojedynczego roku sprawozdawczego u jednego pacjenta może być zastosowana więcej niż jedna opcja leczenia. Szczegółowe dane dotyczące przepływów pacjentów wraz z odsetkami i średnim czasem stosowania zostały zaraportowane w rozdziale **3.3.4 Stosowane opcje terapeutyczne w PL B.47 – analiza schematu leczenia** jako wyniki analizy baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ przeprowadzonej przez analityków Agencji.

Uwagę zwraca fakt, że analizę wpływu na budżet skonstruowano w niewłaściwy sposób, ponieważ model uwzględnia wyłącznie nowowłączanych pacjentów, przez co przedstawione wyniki dla scenariuszy zarówno istniejącego jak i nowego nie odpowiadają na pytanie dotyczące oszacowania aktualnych rocznych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów określonych jak we wniosku. Wnioskodawca nie przedstawił również żadnych danych ponoszonych aktualnie na leczenie pacjentów poza programem lekowym, którzy stanowią potencjalną wielkość populacji, w której ryzankizumab mógłby być w przyszłości zastosowany. Punktem wyjścia do analiz były wyłącznie dane dotyczące liczebności pacjentów włączonych do programu, nie przedstawiono w ramach dokumentu z analizą wpływu na budżet metodologii zgodnie z którą oszacowano, że nowowłączani pacjenci stanowią % łącznej rocznej populacji. Jest to sprzeczne z danymi rzeczywistymi, zgodnie z którymi na przestrzeni lat 2015-2021 odsetek tak zdefiniowanej populacji zawarł się w zakresie wartości między 22,24% a 35,19% z oszacowaną średnią na poziomie 30,08%. W związku z czym należy uznać, że szacunki wnioskodawcy skonstruowano w nieprawidłowy sposób. Z uwagi na zmienność wskaźnika, oczekiwaniem Agencji byłoby przetestowanie wskaźnika odsetka nowowłączanych pacjentów w analizie wrażliwości dla wyniku obciążenia budżetu jako założenie szacunku w oparciu o inny zestaw danych.

Ze względu na przyjęte założenie dotyczące leczenia bezterminowego, o którym mowa w rozdziale **6.1.1 Opis modelu wnioskodawcy** należy uznać, że szacunki wnioskodawcy w żaden sposób nie pozwalają na ocenę zmian wielkości populacji z postacią ciężką i udokumentowaną odpowiedzią na leczenie utrzymującą się powyżej 96 tyg. terapii. Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo znak: OT.4231.41.2022.MRd.7 w sprawie niezgodności analiz dla leku Skyrizi względem wymagań minimalnych określonych w rozporządzeniu nie przedstawił

ustosunkowania się do zarzutu powielając jedynie treść przyjętych założeń. Nie wskazano również uprawnionego źródła danych dla powyższego założenia, ponieważ w bazie zleceń Ministra Zdrowia dotyczących zmian w opisach programów lekowych nie wpłynęło jak dotąd (na czas sporządzenia analiz) pismo, które zlecałoby dokonanie oceny wprowadzenia takiej modyfikacji do programu B.47.

Należy wskazać, że na rozstrzygnięcie przez MZ aktualnie oczekuje wniosek dla guselkumabu ocenianego w populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym oraz zniesienie ograniczenia czasowego leczenia guselkumabem do maksymalnie 96 tygodni w przypadku leczenia postaci ciężkiej. Rada Przejrzystości uznała za zasadne rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla guselkumabu, a jako jeden z głównych argumentów decyzji wskazano, że obserwacja trwająca do 252 tygodni leczenia wykazała względnie stabilne utrzymywanie się efektu klinicznego¹⁰. Nie zidentyfikowano tego typu postępowań dla ustekinumabu, sekukinumabu czy iksekizumabu.

Udziały

Udziały technologii określono w warunkach wysokiej niepewności, z uwagi na fakt, że tyldrakizumab został objęty refundacją w Programie lekowym B.47 w listopadzie 2021 r., przez co trendy związane ze zmianą struktury rynkowej w programie w praktyce nie uwzględniają faktu finansowania TYL. W pierwszej kolejności na podstawie Sprawozdań NFZ oszacowano hipotetyczne udziały poszczególnych grup substancji czynnych w scenariuszu istniejącym w latach 2022 – 2024. Przyjęto, że TYL jako szósta substancja czynna z grupy inhibitorów interleukiny osiągnie 1/6 udziałów w populacji leczonej inhibitorami interleukiny w postaci ciężkiej (udziały te będą rosły liniowo, będą odbierane w sposób proporcjonalny od poszczególnych inhibitorów interleukiny i zostaną osiągnięte po 2 latach od objęcia refundacją TYL). Należy także zauważyć, że TYL jest także piątą substancją czynną refundowaną w postaci umiarkowanej do ciężkiej, pierwszą substancją z grupy inhibitorów interleukiny.

W scenariuszu nowym założono, że

W konsekwencji wszystkich przyjętych założeń w analizie wnioskodawcy oszacowano, że populacja pacjentów stosujących ryzankizumab może zwiększyć się o ■■■ pacjentów w pierwszym roku i ■■■ w roku kolejnym. Z uwagi na tak nieznaczne zmiany wielkości populacji nie przedstawiano szczegółowych danych.

Udziały dla technologii zostały przyjęte w oparciu o udziały ogółem dla pacjentów leczonych w programie a modelowana wielkość populacji uwzględniona w analizie wpływu na budżet dotyczy wyłącznie nowowłączanych pacjentów. Należy więc uznać, że wnioskodawca wykorzystał źródło danych dla populacji ogólnie leczonej w programie ekstrapolując wynik na populację nowowłączaną. Taka konstrukcja analizy nie jest uprawniona, nie zidentyfikowano również w ramach dokumentacji złożonej przez wnioskodawcę próby pozyskania zestawu danych pozwalającego na potwierdzenie założeń lub konstrukcji wariantów alternatywnych. Założenia te, mając na uwadze dynamikę zmian udziałów poszczególnych substancji w rynku leków objętych finansowaniem w programie B.47 są nieprawidłowe i sprzeczne ze stanem faktycznym.

Koszty

W ramach analiz uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych: koszty interwencji, podania leków, kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania leczenia. Poziom kosztów przyjęto zgodnie z obliczeniami wykonanymi w ramach analizy ekonomicznej.

Koszty leków w analizie wnioskodawcy przyjęto na podstawie komunikatów DGL oraz platformy zakupowej – dane z przetargów. Należy wskazać, że koszty jednostkowe w niektórych przypadkach były niespójne z danymi NFZ, które zaraportowano w rozdziale 3.5.

¹⁰ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 77/2022 z dnia 22 sierpnia 2022 roku w sprawie oceny leku Tremfya (guselkumabum) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”

[2022/038/SRP/U 33 220 22082022 s 77 Tremfya guselkumab w ref zac REOPTR.pdf](#)

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Populacja, w której technologia jest obecnie stosowana	(min: ■; max: ■)	(min: ■; max: ■)
Pacjenci, u których będzie stosowany ryzankizumab	(min: ■; max: ■)	(min: ■; max: ■)

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

wariant	■		■	
	I rok	II rok	I rok	II rok
	scenariusz istniejący			
minimalny	■	■	■	■
prawdopodobny	■	■	■	■
maksymalny	■	■	■	■
	scenariusz nowy			
minimalny	■	■	■	■
prawdopodobny	■	■	■	■
maksymalny	■	■	■	■
	koszty ryzankizumabu			
minimalny	■	■	■	■
prawdopodobny	■	■	■	■
maksymalny	■	■	■	■
	koszty inkrementalne			
minimalny	■	■	■	■
prawdopodobny	■	■	■	■
maksymalny	■	■	■	■

Zgodnie z szacunkiem wnioskodawcy populacja ■ nowowłączanych pacjentów z łuszczycą plackowatą określoną jak w istniejącym programie lekowym B.47, z uwzględnieniem leczenia działań niepożądanych generuje koszty scenariusza istniejącego w wysokości ■ (średnio ■ zł w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta). Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej średnioroczny koszt leczenia pacjentów we wspomnianym programie lekowym z pełnych sprawozdanych lat 2014-2021 wyniósł 77 474,55 zł, a średnioroczny koszt dla 2021 roku wyniósł 22,2 tys. zł. Zweryfikowano również jaka jest rzeczywista wielkość refundacji na pacjenta nowowłączanego do programu. W 2021 roku włączono 680 pacjentów (33,76% leczonych ogółem), którzy wygenerowali obciążenie w łącznej kwocie **12,74 mln zł** (średnio 18 730,03 zł). Należy więc uznać, że model wnioskodawcy predysponuje do przeszacowania wyników.

W tym miejscu należy zaznaczyć, że wnioskodawca przedstawia wyniki właściwe do oceny zmian obciążenia budżetu płatnika ograniczonych do ocenianego programu lekowego, zamiast przeprowadzenia kompleksowej analizy finansowania świadczeń ogółem (refundacja apteczna, inne dostępne świadczenia opieki zdrowotnej).

Objęcie refundacją produktu Skyrizi w ramach programu lekowego B.47, spowoduje wzrost wydatków ■ odpowiednio w pierwszym i kolejnym roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę ocenianej technologii, wynosi ■.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 54. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Oszacowano wyłącznie populację nowowłączaną do programu na podstawie niewłaściwego źródła, liczebność populacji oszacowano wyłącznie posługując się danymi NFZ dla programu B.47 nie odnaleziono informacji na temat możliwości przejścia populacji dotychczas nie włączanej do leczenia w ramach programu, należy również wskazać, że nie posiłkowano się innym, alternatywnym źródłem danych zidentyfikowano różnice w liczbie pacjentów aktywnie leczonych sprawozdawanych przez NFZ
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	horyzont dwuletni
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	nie przeprowadzono analizy finansowania świadczeń ogółem (refundacja apteczna, inne dostępne świadczenia opieki zdrowotnej) pacjentów ze wskazaniem określonym jak we wniosku a dotychczas leczonych poza programem niektóre technologie finansowane w ramach B.47 zostały przyjęte na poziomie niezgodnym z rzeczywistymi danymi sprawozdawczymi NFZ, szczegóły cen produktów jednostkowych w grudniu 2021 przedstawiono w rozdziale 3.5 Refundowane technologie medyczne
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	w analizie estrapolowano udziały technologii z danych dla programu ogółem na oszacowaną populację pacjentów nowowłączaną do programu wnioskodawca nie podjął próby przeprowadzenia analizy schematów leczenia w ramach programu (linie terapeutyczne) z uwagi na krótki okres obserwacji refundacji pełnej gamy ośmiu technologii oraz ze względu na wysoką dynamikę zmian, prognoza udziałów wiąże się z wysoką niepewnością oszacowań
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	komparatory określone prawidłowo, z tym, że w ramach analizy wpływu na budżet należałoby rozpatrywać populację pacjentów leczonych dotychczas poza programem oraz populację pacjentów stosujących kolejną linię leczenia
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	aktualnie ryzankizumab stosuje co najmniej 256 pacjentów, a w 2021 roku nowych pacjentów stosujących było 217 (wartość o ██████████ od przyjętej w analizie) analiza danych udostępnianych w bazie prowadzonej przez NFZ wykazuje, że przyszła sprzedaż produktu Skyrizi prawdopodobnie będzie wyższa od oszacowanej
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	założenia wnioskodawcy są niespójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	wyбір testowanych parametrów był ograniczony, szczególnie, że nie przetestowano innego źródła danych na oszacowanie wielkości populacji docelowej, mającej kluczowe znaczenie na uzyskiwane wyn ki

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

Analizę wpływu na budżet skonstruowano w niewłaściwy sposób, ponieważ model uwzględnia wyłącznie nowowłączanych pacjentów, przez co przedstawione wyniki dla scenariuszy zarówno istniejącego jak i nowego nie odpowiadają na pytanie dotyczące oszacowania aktualnych rocznych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów określonych jak we wniosku. Punktem wyjścia do analiz były wyłącznie dane dotyczące liczebności pacjentów włączonych do programu, nie przedstawiono w ramach dokumentu z analizą wpływu na budżet metodologii zgodnie z którą oszacowano, że nowowłączani pacjenci stanowią % łącznej rocznej populacji. Jest to sprzeczne z danymi rzeczywistymi co zaraportowano.

Ponadto ze względu na przyjęte założenie dotyczące leczenia bezterminowego, o którym mowa w rozdziale **6.1.1 Opis modelu wnioskodawcy** należy uznać, że szacunki wnioskodawcy w żaden sposób nie pozwalają na ocenę zmian wielkości populacji z postacią ciężką i udokumentowaną odpowiedzią na leczenie utrzymującą się powyżej 96 tyg. terapii. W analizie wnioskodawcy ograniczono się do modelowania 3 linii leczenia w programie lekowym, po niepowodzeniu których chory trafia na BSC. Zgodnie z wynikami **3.3.4 Stosowane opcje terapeutyczne w PL B.47 – analiza schematu leczenia** u pacjentów stosowane jest do pięciu linii leczenia, przez co należy uznać założenie za niezgodne z danymi rzeczywistymi polskiej praktyki leczenia łuszczycy plackowatej. Wnioskodawca nie podjął próby przeprowadzenia analizy schematów leczenia w ramach programu (linie terapeutyczne).

Wnioskodawca nie przedstawił wielkości kosztów ponoszonych przez płatnika na leczenie poza programem lekowym ani liczebności potencjalnej populacji, w której ryzankizumab mógłby być w zastosowany.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające alternatywne scenariusze dla: parametrów populacji docelowej (masa ciała) oraz stopnia przejęcia udziałów w populacji chorych leczonych substancjami refundowanymi w postaci umiarkowanej do ciężkiej. W żadnym ze scenariuszy nie doszło do zmiany kierunku wyniku inkrementalnego.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała ograniczenia, które w sposób istotny dla wnioskowania mogą wpływać na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Ze względu na ograniczenia czasowe oraz spodziewaną niską wartość poznawczą remodelingu przeprowadzono obliczenia własne ograniczone do modyfikacji cen technologii, przyjętych zgodnie z rozdziałem 3.5.

Tabela 55. Wyniki analiz wnioskodawcy w zestawieniu z wynikami analityków Agencji

	Analiza wnioskodawcy, war. prawd.		Obliczenia własne Agencji, war. prawd.	
	I rok	II rok	I rok	II rok
sc. istniejący				
sc. nowy				
koszty ryzankizumabu				
inkrement				

Wprowadzenie modyfikacji dotyczących cen zgłoszonych przez analityków skutkowało zmniejszeniem wyników inkrementalnych o mniej niż 1%.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Skyrizi spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

Wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Skyrizi - [REDACTED].

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Jedna z ankietowanych ekspertów przez Agencję – dr hab. Irena Walecka-Herniczek KW w dz. dermatologii i wenerologii zwróciła uwagę na rozpatrzenie propozycji wydłużenia ważności badania RTG klatki piersiowej z 6 miesięcy do 1 roku.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że całkowite zniesienie ograniczeń czasowych stosowania leczenia biologicznego nie jest zasadnym podejściem w kontekście zabezpieczenia wydatków płatnika publicznego przy jednoczesnej maksymalizacji efektu zdrowotnego w populacji. Aktualnie ocena adekwatnej odpowiedzi proponowana jest wyłącznie raz, po 4 miesiącach terapii, z kolei wyłączenie pacjenta po tej ocenie możliwe jest w przypadku podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o zakończeniu leczenia. Zasadnym byłoby wprowadzenie cyklicznej oceny oraz rozważenie pogłębienia definicji odpowiedzi na leczenie.

Propozycja Agencji

- **C. Adekwatna odpowiedź na leczenie**

1. oceniana co 4 miesiące (\pm 30 dni) terapii, rozumiana jako zmniejszenie wartości wskaźnika PASI o co najmniej 75% lub
2. oceniana co 4 miesiące (\pm 30 dni) terapii, rozumiana jako zmniejszenie wartości wskaźnika PASI o co najmniej 50% z jednoczesną poprawą jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI (ew. CDLQI) o przynajmniej 5 punktów.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Skyrizi (ryzankizumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.11.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „risankizumab” i „Skyrizi”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji, wśród których 1 była pozytywna (G-BA 2019). Należy jednak podkreślić, że w dokumencie przygotowanym przez G-BA 2019 nie stwierdzono dodatkowej korzyści ze stosowania ryzankizumabu w populacji osób z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanej do ciężkiej, którzy nie kwalifikują się do leczenia konwencjonalnego jako części początkowej terapii systemowej.

Jedna negatywna rekomendacja irlandzka (NCPE 2021) wynikała z zaproponowanej ceny leku. Pozostałe rekomendacje refundacyjne były pozytywne warunkowo (SMC 2019, CADTH 2019, NICE 2019, PBAC 2019, HAS 2019) i uwzględniały schemat wcześniejszego leczenia, charakterystykę choroby oraz konieczność minimalizacji kosztów względem innych leków biologicznych.

Szczegóły odnalezionych rekomendacji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 56. Rekomendacje refundacyjne dla Skyrizi (ryzankizumab) we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2019 (Szkocja)	Leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>SMC rekomenduje finansowanie ryzankizumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego, u pacjentów, którzy nie mieli odpowiedzi, mają przeciwwskazania lub nietolerancje na konwencjonalne terapie systemowe (w tym cyklosporyna, metotreksat i fototerapia).</p> <p>Ryzankizumab był skuteczniejszy niż</p> <ul style="list-style-type: none"> • placebo, • inhibitory TNF • inhibitory IL-12/23 <p>w łagodzeniu objawów u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą.</p> <p>Niniejsza rekomendacja SMC uwzględnia korzyści płynące z dostępności programu leczenia dla pacjentów (PAS, Patient Access Scheme), który poprawia opłacalność ryzankizumabu.</p> <p>Niniejsza rekomendacja jest zależna od ciągłej dostępności do programu lub ceny leku, która jest równoważna lub niższa, niż ustalona w NHSScotland.</p>
CADTH 2019 (Kanada)	Leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Finansowanie ryzankizumabu ze środków publicznych jest rekomendowane w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów po spełnieniu następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • finansowanie ryzankizumabu odbędzie się na podobnych zasadach jak innych refundowanych leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; • leczenie należy przerwać, jeśli odpowiedź na ryzankizumab nie została wykazana przez 16 tygodni terapii; • koszt leczenia ryzankizumabem nie powinien przekraczać kosztów zastosowania najtańszej terapii obejmującej leki biologiczne refundowane w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Wyniki przedstawionych badań wskazują na statystycznie i klinicznie istotną przewagę ryzankizumabu nad placebo, ustekinumabem i adalimumabem. Biorąc pod uwagę niepewność dotyczącą skuteczności ryzankizumabu w porównaniu z innymi lekami biologicznymi, które mogą być refundowane w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej oraz ograniczenia modelu analizy kosztów-użyteczności, nie ma wystarczających dowodów uzasadniających ponoszenie wyższych kosztów w stosunku do innych najmniej kosztownych terapii refundowanych w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>
<p>PBAC 2019 PBAC 2021 (Australia)</p>	<p>Dorośli chorzy z przewlekłą łuszczycą plackowatą o ciężkim stopniu nasilenia, u których nie powiodło się lub przeciwwskazane są terapie konwencjonalne.</p>	<p>Decyzja pozytywna warunkowa</p> <p>Finansowanie ryzankizumabu (75 mg w 0,83 ml ampułko-strzykawce) u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> dorosłych z przewlekłą łuszczycą plackowatą o ciężkim nasileniu, u których nie powiodła się terapia konwencjonalna lub u których występują przeciwwskazania do leczenia konwencjonalnego. <p>Stwierdzono, iż u chorych z ciężką łuszczycą plackowatą RIS jest skuteczniejszy niż UST pod względem poprawy wskaźników odpowiedzi PASI 90 i PASI 75 oraz nie jest gorszy pod względem profilu bezpieczeństwa. W odniesieniu do tych samych wskaźników oraz wyników bezpieczeństwa uznano, że RIS nie jest gorszy od IKS oraz GUS.</p> <p>PBAC wydało pozytywną rekomendację pod warunkiem minimalizacji kosztów, ponieważ nie oczekuje się, iż RIS zapewni znaczną i klinicznie istotną poprawę skuteczności lub zmniejszenie toksyczności w porównaniu z innymi lekami biologicznymi, lub nie przewiduje się, że zaspokoi pilną i niezaspokojoną potrzebę kliniczną, biorąc pod uwagę obecność alternatywnych terapii.</p> <p>W 2021 roku PBAC wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania RIS w postaci 150 mg w 1 ml fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza (PFP) i 150 mg w 1 ml ampułko-strzykawki (PFS)). Rozpatrywano umieszczenia RIS w dawce 150 mg PFP i 150 mg PFS w takich samych warunkach, jak RIS 75 mg/0,83ml PFS obecny na liście PBS.</p> <p>PBAC zaleca refundowanie RIS 150 mg/1 ml PFP i 150 mg/1 ml PFS w takich samych warunkach, jak obecnie refundowany RIS 75 mg/0,83 ml PFS.</p> <p>Uznano, że zarówno RIS we wstrzykiwaczu jak i ampułko-strzykawce są porównywalne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa względem RIS 75 mg/0,83 ml PFS.</p> <p>PBAC uznał, że refundowanie obu postaci RIS nie spowoduje żadnych dodatkowych kosztów dla rządu. PBAC wskazało również, że należy zminimalizować koszty obu postaci RIS do najniższego kosztu środka biologicznego dostępnego w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej. Zwrócono uwagę, że każdy z obecnie refundowanych bLMPCh może być terapią alternatywną dla RIS.</p>
<p>G-BA 2019 (Niemcy)</p>	<p>Dorośli z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanej do ciężkiej, kwalifikujący się do terapii systemowej.</p>	<p>Decyzja pozytywna</p> <p>Finansowania ryzankizumabu rozpatrywano w dwóch populacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanej do ciężkiej, którzy nie kwalifikują się do leczenia konwencjonalnego jako części początkowej terapii systemowej; chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanej do ciężkiej, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie lub wykazano brak tolerancji na konwencjonalne leczenie systemowe. <p>W leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanej do ciężkiej, którzy nie kwalifikują się do leczenia konwencjonalnego jako części początkowej terapii systemowej dodatkowa korzyść kliniczna RIS nie została udowodniona. Nie przedstawiono odpowiednich danych w porównaniu z odpowiednią terapią porównawczą (adalimumabem, guselkumabem, ksekizumabem lub sekukinumabem).</p> <p>W leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanej do ciężkiej, u których nie osiągnięto wystarczającej odpowiedzi na leczenie lub wykazano brak tolerancji na konwencjonalne leczenie systemowe przedstawiono dowód na dodatkową korzyść kliniczną terapii RIS vs. UST.</p> <p>Wyniki uzyskane z badań klinicznych wskazują, iż ryzankizumab odznacza się wyższą skutecznością w porównaniu do ustekinumabu (UltiMMA-1 i UltiMMA-2)</p> <p>W ogólnej ocenie pozytywny wpływ RIS na oceniane punkty końcowe dotyczące skuteczności oraz jakości życia związanej ze zdrowiem bez niekorzystnego profilu bezpieczeństwa w porównaniu z komparatorem oceniono jako istotną, wcześniej nieosiągniętą poprawę w możliwości leczenia – istotną korzyść dla chorego, zakres dodatkowego świadczenia zaklasyfikowano jako znaczny.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>HAS 2019 HAS 2021 HAS 2022 (Francja)</p>	<p>Dorośli chorzy z łuszczycą plackowatą o ciężkim nasileniu.</p>	<p>Decyzja pozytywna warunkowa</p> <p>Skyrizi został pozytywnie zatwierdzony do refundacji, po spełnieniu następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> niepowodzenie (niewystarczająca odpowiedź, przeciwwskazanie lub nietolerancja) co najmniej dwóch systemowych terapii niebiologicznych i fototerapii; ciężka postać łuszczycy i/lub rozległy wpływ psychospołeczny. <p>Komisja ds. Przejrzystości uważa, że istotna rzeczywista korzyść ze stosowania produktu leczniczego Skyrizi występuje jedynie w leczeniu dorosłych chorych z ciężką przewlekłą łuszczycą plackowatą (kryteria zdefiniowane powyżej). Uznano, iż w pozostałych przypadkach rzeczywista korzyść ze stosowania produktu leczniczego Skyrizi jest niewystarczająca do uzasadnienia objęcia finansowaniem ze środków publicznych.</p> <p>Pod uwagę wzięto:</p> <ul style="list-style-type: none"> wykazaną wyższość RIS w porównaniu z ADA i UST z klinicznie istotnymi różnicami pod względem częstości występowania sPGA = 0/1 oraz częstości występowania odpowiedzi PASI 90 po 16 tygodniach (przewaga utrzymana do 52. tyg.); równoważność (ang. non-inferiority) RIS względem SEK pod względem częstości występowania odpowiedzi PASI 90 w 16. tyg.; profil bezpieczeństwa porównywalny z innymi inhibitorami interleukin; brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa (powyżej 104 tygodni). <p>W 2021 roku Komitet podtrzymał decyzję co do zasadności refundacji Skyrizi w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu ciężkim (lub rozległy wpływ psychospołeczny) z niewystarczającą odpowiedzią, przeciwwskazaniem lub nietolerancją co najmniej dwóch systemowych terapii niebiologicznych i fototerapii.</p> <p>W 2022 roku Komitet podtrzymał decyzję o finansowaniu leków biologicznych, takich jak: RIS oraz INF, CERT, TIL, SEK, GUS, IKS i BRO w pełnej populacji rejestracyjnej, tj. u chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>Uznano, że leki biologiczne będą objęte finansowaniem u chorych, u których odnotowano niewystarczającą skuteczność, przeciwwskazania lub brak tolerancji na konwencjonalne leczenie systemowe zastosowane w I linii leczenia (metotreksat, cyklosporyna lub acytretyna i ewentualnie fototerapia).</p> <p>Decyzja o rozpoczęciu leczenia musi uwzględniać dane pochodzące z wywiadu chorego, w tym poprzednie leczenie, nasilenie objawów choroby, ocenianą pod kątem występowania zmian chorobowych oraz ich rozległości, wpływ choroby na jakość życia i aspekty psychospołeczne.</p>
<p>NICE 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p>Leczenie łuszczycy plackowatej u dorosłych</p>	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa</p> <p>Finansowanie ryzankizumabu ze środków publicznych jest rekomendowane w leczeniu łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów po spełnieniu następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> choroba ma postać ciężką definiowaną jako wskaźnik PASI ≥ 10 oraz DLQI > 10; brak odpowiedzi na wcześniejsze leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat i fototerapię, lub obecność przeciwwskazań lub nietolerancji na leczenie; podmiot odpowiedzialny dostarczy lek zgodnie z umową handlową (wynegocjowaną ceną leku). <p>Wyniki pochodzące z badań klinicznych wskazują, iż ryzankizumab wykazuje wyższą skuteczność w porównaniu z ustekinumabem i adalimumabem. Wyniki porównań pośrednich sugerują, że podczas terapii ryzankizumabem obserwuje się lepszą odpowiedź PASI w porównaniu z wieloma innymi lekami biologicznymi.</p> <p>Jeśli chorzy i ich lekarze prowadzący rozważają terapię ryzankizumabem za najbardziej odpowiednią spośród dostępnych opcji terapeutycznych, do których można zaliczyć guselkumab, sekukinumab i iksekizumab, powinni wybrać najtańszą terapię (biorąc pod uwagę koszty podawania, dawkowanie, cenę za dawkę i ustalenia handlowe).</p>
<p>NCPE 2019 (Irlandia)</p>	<p>Leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego</p>	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>NCPE rekomenduje nier refundowanie ryzankizumabu przy zaproponowanej cenie. Jednocześnie zaznaczono, że pełen raport HTA nie jest wymagany.</p>

bdMARD – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby; **DMARD** – leki modyfikujące przebieg choroby; **G-BA** – Der Gemeinsame Bundesausschuss; **HAS** - Haute Autorité de Santé; **inhibitory TNF** – inhibitory czynnika martwicy nowotworów; **NCPE** - National Centre for Pharmacoeconomics; **NHS** - National Health Service; **NICE** - National Institute for Health and Care Excellence; **PAS** - program dostępu pacjentów w NHSScotland; **PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; **SMC** - The Scottish Medicines Consortium

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.09.2022 r., znak PLR.4500.734.2022.12.RBO oraz PLR.4500.735.2022.11.RBO (data wpływu do AOTMiT 12.09.2022 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Skyrizi, risankizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, wstrzyk., GTIN: 08054083023021,
- Skyrizi, risankizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 2, amp.-strzyk. 0,83 ml + 2 gaziki, GTIN: 08054083019277

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

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 6.10.2022 r., znak OT.4231.41.2022.MRd.7. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 27.10.2022 r.

Problem zdrowotny

Łuszczyca jest niezakaźną, przewlekłą, ogólnoustrojową chorobą zapalną, która charakteryzuje się specyficznymi zmianami skórnymi wynikającymi z nadmiernego rogowacenia naskórka. Łuszczyca zwyczajna (plackowata) występuje najczęściej (dotyczy nawet 90% chorych). Typowe dla niej zmiany są wypukłe, okrągłe lub owalne, pokryte łuską, wyraźnie oddzielone od zdrowej skóry, zlokalizowane na nogach, ramionach, kolanach i łokciach, plecach, głowie, rzadziej na twarzy, dłoniach, stopach czy brzuchu.

Dotyczy około 2% populacji w Europie i Stanach Zjednoczonych, w Azji i Afryce występuje rzadziej. Częstość występowania łuszczycy w populacji polskiej określa się na ok. 3%.

Łuszczyca jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia, wpływającą negatywnie na wszystkie aspekty życia codziennego i relacje z innymi ludźmi. Łuszczyca predysponuje nie tylko do rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS), lecz także szeregu innych schorzeń ogólnoustrojowych, w tym powikłań sercowo-naczyniowych, zaburzeń gospodarki lipidowej i ostatecznie może doprowadzić do zespołu metabolicznego.

Wytyczne kliniczne

Polskie wytyczne PTD z 2020 r. zalecają zastosowanie leków ogólnoustrojowych u pacjentów z łuszcycą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, a leczenie miejscowe traktowane jest jedynie wspomagająco. Wytyczne PTD odnoszą się również do czasu terapii, zalecając jej kontynuowanie w celu uzyskania długotrwałej kontroli choroby, pod warunkiem, że u chorego nie obserwuje się istotnych działań niepożądanych leczenia.

Europejskie wytyczne EuroGuiDerm 2022 zalecają włączenie terapii ogólnoustrojowej u pacjentów z łuszcycą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim. W łuszczycy pospolitej o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim leki pierwszego wyboru to: acytreina, cyklosporyna, metotreksat, fumarany. W przypadku gdy powyższe leki są nieskuteczne, źle tolerowane lub istnieją przeciwwskazania do ich zastosowania, poleca się jako leczenie pierwszej linii: adalimumab, bimekizumab, brodalumab, certolizumab, guselkumab, iksekizumab, ryzankizumab, sekukinumab, tyldrakizumab, a jako leczenie drugiej linii: apremilast, etanercept, infliksymab, ustekinumab.

Brytyjskie wytyczne zalecają leczenie lekami biologicznymi u chorych na łuszcycę, u których leczenie układowe metotreksatem i cyklosporyną nie jest skuteczne, nie jest tolerowane lub jest przeciwwskazane, a choroba ma znaczny wpływ na funkcjonowanie fizyczne, psychiczne oraz społeczne, a także gdy zmiany łuszczycowe są rozległe (definiowane jako BSA >10% lub PASI ≥10) lub gdy łuszczyca ma miejscowo ciężkie nasilenie i jest związana z upośledzeniem funkcjonowania i/lub znacznym dyskomfortem (np. łuszczyca paznokci, zmiany na twarzy, łuszczyca skóry głowy, dłoni i stóp, zmiany w miejscach zgięć oraz na genitaliach).

Alternatywne technologie medyczne

Wybór infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu, certolizumabu pegol oraz tyldrakizumabu prawidłowy w umiarkowanej postaci choroby. Wybór infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu, certolizumabu pegol prawidłowy w przypadku pacjentów kontynuujących leczenie biologiczne powyżej 96 tyg.

Ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, guselkumab nie są aktualnie refundowane w umiarkowanej postaci choroby. Nierefundowane komparatory należy traktować jako dodatkowe.

Leczenie ustekinumabem, sekukinumabem, iksekizumabem, guselkumabem i tyldrakizumabem jest ograniczone do 96 tyg., o ile Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej nie wyda indywidualnej zgody. W przypadku technologii takich jak sekukinumab, iksekizumab oraz ustekinumab odnotowano, że decyzje Zespołu Koordynacyjnego dotyczące przedłużenia czasu trwania terapii były dość powszechną praktyką. Najwięcej decyzji odnotowano w przypadku ustekinumabu, gdzie około **70% pacjentów** stosowało leczenie powyżej 96. tygodnia. Zarówno w przypadku iksekizumabu jak i sekukinumabu leczenie przedłużono u około jednego na czterech pacjentów. Pozostałe technologie finansowane w leczeniu postaci ciężkiej zostały wprowadzone w okresie późniejszym niż minimalny czas obserwacji pacjenta w bazie danych pozwalający na ocenę czasu leczenia przekraczającego 96 tyg.

Należy wskazać, że na rozstrzygnięcie przez MZ aktualnie oczekuje wniosek dla guselkumabu ocenianego w populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym oraz zniesienie ograniczenia czasowego leczenia guselkumabem do maksymalnie 96 tygodni w przypadku leczenia postaci ciężkiej. Rada Przejrzystości uznała za zasadne rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla guselkumabu, a jako jeden z głównych argumentów decyzji wskazano, że obserwacja trwająca do 252 tygodni leczenia wykazała względnie stabilne utrzymywanie się efektu klinicznego. Nie zidentyfikowano tego typu postępowań dla ustekinumabu, sekukinumabu czy iksekizumabu.

Wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Określenie liczebności populacji przeprowadzono w kilku podejściach: przedstawienie liczby wszystkich unikalnych identyfikatorów pacjenta kiedykolwiek rozpoznanego w kodach związanych z łuszczycą w tym łuszczycą plackowatą, niezależnie od zaszeregowania (główne lub współistniejące); przedstawienie liczby pacjentów, w zależności od liczby sprawozdanych świadczeń sfinansowanych przez NFZ – co najmniej trzy, z rozpoznaniem j.w. niezależnie od zaszeregowania; liczba pacjentów z rozpoznaniem j.w., leczonych wyselekcjonowanymi opcjami terapeutycznymi.

Zidentyfikowano odpowiednio 821 772; 442 239 oraz 82 248 pacjentów. Dla dwóch pierwszych oszacowań przeprowadzono również alternatywne, uwzględniające zaszeregowanie rozpoznań zamieszczonych w tytule programu jako główne, uzyskując liczby 255 015 oraz 193 005 pacjentów.

Przeprowadzono zestawienie charakterystyk opisowych zidentyfikowanych populacji pacjentów. Występowały rozbieżności w charakterystyce pacjentów w zależności od przyjętej metodologii, znaczne w przypadku odsetka zgonów, liczby udzielonych świadczeń oraz struktury demograficznej. Udział kobiet został przyjęty jako wyróżnik struktury, podobne odsetki uzyskano stosując alternatywną metodologię zliczania pacjentów, jednak różne w zależności od metody zasadniczej. Zwraca uwagę odwrócona struktura pacjentów leczonych w ramach programu lekowego, w którym to mimo faktu, że alternatywne scenariusze zbliżają do określenia rzeczywistej liczby pacjentów z łuszczycą, większość stanowili mężczyźni. W zakresie średniego wieku pacjentów, można uznać, że populacje były zbliżone najbardziej, z tym że w programie lekowym byli pacjenci młodszy o około 4 lata w porównaniu do wartości szacowanych w alternatywnych scenariuszach dla metod oraz o około 5 lat w porównaniu do populacji szacowanej metodami podstawowymi. Odchylenie standardowe dla próbki w przypadku programu lekowego cechowało się najniższą wartością, bardziej rozproszone wyniki były w populacjach bez zawężeń scenariuszem alternatywnym. Średnia liczba świadczeń przypadająca na pacjenta z łuszczycą mieściła się w zakresie między 51 a 118, zauważalnie pacjenci w programie lekowym korzystali ze zdecydowanie większej liczby świadczeń w porównaniu do populacji całkowitej. Największy odsetek zgonów odnotowano w populacji o najbardziej szerokich kryteriach identyfikacji, najniższy oszacowano w przypadku pacjentów leczonych w ramach programu lekowego. Z uwagi na niski odsetek zgonów, czas do zgonu był wysoką wartością, przekraczającą 4 lata, a w przypadku pacjentów włączonych do programu liczba ta przekroczyła 5 lat.

Największy udział w populacji pacjentów zidentyfikowanej z wykorzystaniem metody III z uwzględnieniem pacjentów korzystających z programu lekowego miał metotreksat, który w 2021 roku wykorzystywany był u ponad 85% pacjentów. Na drugim miejscu co do rozpowszechnienia była cyklosporyna, wykorzystywana w leczeniu niespełna 13% pacjentów. Zauważalny jest rosnący trend udziału pacjentów w programie lekowym (zmiana udziałów z 2% na 6%).

Dynamika zmian udziałów w programie B.47 była znacząca. Początkowo dostępne były 2 opcje terapeutyczne, aktualnie dostępnych jest pięciokrotnie więcej. Początkowo, dominujący był udział ustekinumabu, z którego w 2014 skorzystało prawie 2/3 wówczas leczonych pacjentów. W kolejnych latach udział zmniejszał się znacząco i już w 2017 roku dominujący okazał się być adalimumab z udziałem sięgającym 37%. W roku 2021 adalimumab dalej był opcją z największym udziałem wśród pacjentów, jednak zauważalny jest rozszerzający się „lejek” nowszych i bardziej skuteczniejszych opcji terapeutycznych dołączanych do programu. Aktualnie nie

można odnieść się do danych dla certolizumabu pegol i tyldrakizumabu, które dostępne są w programie od 2021 roku łączny ich udział wyniósł około 1% pacjentów programu ogółem.

Przejsięcie na drugą linię leczenia odnotowano u 450 z 2 432 analizowanych pacjentów, trzecią u 70, czwartą u 13, z kolei piąta linia leczenia dotyczyła zaledwie 3 pacjentów w bazie. Zgodnie z przyjętą, w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonym przez analityków Agencji, definicją linii leczenia zidentyfikowano, że u pacjentów stosowano do 5 linii leczenia, w ciągu analizowanego okresu obserwacji. Analiza przepływów pacjentów, w przypadku których odnotowano więcej niż jedną linię leczenia wskazuje na wysoką niejednorodność postępowania z pacjentami z łuszczycą plackowatą. Nie zidentyfikowano typowego tak jak dla innych jednostek chorobowych, standardu postępowania. Dla każdej z technologii odnotowano liczne możliwości dalszych przepływów pacjentów.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy klinicznej włączono randomizowane badanie kliniczne IMMvent porównujące bezpośrednio ryzankizumab z adalimumabem w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową Sbidian 2022 (porównujące pośrednio ryzankizumab z adalimumabem, infliksymabem, etanerceptem, certolizumabem oraz tyldrakizumabem w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) oraz Armstrong 2022 (porównujące pośrednio ryzankizumab z etanerceptem i adalimumabem w zakresie skuteczności klinicznej oraz ryzankizumab z adalimumabem w zakresie bezpieczeństwa), Dodatkowo, przedstawiono wyniki badania LIMMitles, będącego jednoramiennym badaniem fazy przedłużonej, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo ryzankizumabu w długim horyzoncie czasowym (do 172 tyg.), a także badanie Gordon 2021, stanowiące uzupełniającą analizę bezpieczeństwa. Ponadto, włączono szereg badań obserwacyjnych, badających skuteczność i bezpieczeństwo ryzankizumabu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Gkalpakiotis 2021 na podstawie czeskiego rejestru BIOREP, Caldarola 2022, Gargiulo 2022).

Wyniki w zakresie skuteczności klinicznej i praktycznej

Wyniki bezpośredniego porównania ryzankizumabu z adalimumabem pochodzące z badania IMMvent wskazują, że ryzankizumab był IS lepszy niż adalimumab w okresie obserwacji wynoszącym 16 tyg. w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych:

- dotyczących odpowiedzi na leczenie: uzyskanie PASI 90/ PASI 100/ PASI 75,
- dotyczących aktywności choroby: uzyskanie wyniku sPGA równego 0 lub 1, uzyskanie wyniku sPGA równego 0,
- dotyczących jakości życia: uzyskanie wyniku 0 lub 1 w skali DLQI.

Wyniki porównania pośredniego ryzankizumabu z adalimumabem, etanerceptem, tyldrakizumabem infliksymabem oraz certolizumabem w okresie obserwacji wynoszącym 8-24 tyg. pochodzące z wysokiej jakości przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Sbidian 2022 wskazują na:

- porównywalną skuteczność ryzankizumabu i infliksymabu oraz IS większą skuteczność ryzankizumabu niż certolizumabu, adalimumabu oraz etanerceptu w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych (uzyskanie PASI 90, PASI 75, wyniku w skali PGA równego 0 lub 1 oraz poprawa jakości życia),
- IS większą skuteczność ryzankizumabu niż tyldrakizumabu w zakresie uzyskania PASI 90, PASI 75, wyniku w skali PGA równego 0 lub 1 oraz porównywalną skuteczność ryzankizumabu i tyldrakizumabu w zakresie poprawy jakości życia.

Wyniki porównania pośredniego ryzankizumabu z adalimumabem oraz etanerceptem w okresie obserwacji wynoszącym 48-56 tyg. pochodzące z przeglądu systematycznego bardzo niskiej jakości Armstrong 2022 wskazują na IS przewagę ryzankizumabu nad adalimumabem i etanerceptem w zakresie uzyskania PASI 90 oraz PASI 100.

Wyniki trzech jednoramiennych badań obserwacyjnych (Gkalpakiotis 2021, Caldarola 2022, Gargiulo 2022) były dość spójne, zarówno pomiędzy sobą, jak i wynikami randomizowanych badań klinicznych dla ryzankizumabu. Ponadto, podobnie jak w randomizowanych badaniach klinicznych, efekt leczniczy ryzankizumabu narastał w czasie – odsetki pacjentów uzyskujących PASI 75/90/100 były wyższe w 52 tygodniu niż w 16 tygodniu obserwacji, jakość życia również ulegała poprawie w czasie trwania obserwacji. Dodatkowo, u pacjentów leczonych ryzankizumabem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznych odnotowano istotną klinicznie poprawę jakości życia.

Wyniki w zakresie długoterminowej skuteczności klinicznej pochodzące z badania LIMMitles, obejmujące okres czasu 172 tyg. wskazują, iż skuteczność kliniczna ryzankizumabu utrzymywała się w czasie trwania terapii na

porównywalnym poziomie w całej populacji z badania (w zakresie PASI 90, PASI 100, wyniku 0 lub 1 w skali PGA oraz jakości życia), a także w podgrupach chorych z umiarkowaną postacią łuszczycy (początkowy wynik w skali PASI ≤ 18 , początkowy wynik w skali sPGA = 3) w zakresie PASI 90 oraz PASI 100.

Odpowiedź na leczenie, mierzona jako odsetek pacjentów, którzy uzyskali PASI 75/ PASI 90/ PASI 100 utrzymywała się długoterminowo na poziomie porównywalnym z okresem, w którym otrzymano odpowiedź na leczenie, zarówno u pacjentów leczonych ryzankizumabem, jak i innymi lekami refundowanymi w ramach programu lekowego. Na podstawie zestawienia przygotowanego przez wnioskodawcę można wnioskować, iż odpowiedź na leczenie ryzankizumabem pozostaje jedną z najbardziej stabilnych w czasie odpowiedzi na leczenie, obok terapii iksekizumabem, guselkumabem, sekukinumabem oraz infliksmabem, zaś odpowiedź na leczenie adalimumabem, etanerceptem, certolizumabem pegol, tyldrakizumabem oraz ustekinumabem w bardzo niewielkim stopniu ulega zmniejszeniu podczas długotrwałej terapii. Jednakże, z uwagi na to, iż nie przeprowadzono żadnego porównania (bezpośredniego ani pośredniego) pomiędzy ryzankizumabem, a komparatorami w zakresie utrzymywania się długotrwałej odpowiedzi na leczenie, wnioskowanie obarczone jest dużą niepewnością.

Poza badaniami włączonymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji przedstawili wyniki międzynarodowego, randomizowanego badania Blauvelt 2020, badającego skuteczność i bezpieczeństwo ciągłej terapii ryzankizumabem w porównaniu do przerywania terapii u pacjentów uprzednio leczonych ryzankizumabem z powodu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. U pacjentów kontynuujących terapię ryzankizumabem, wyniki były IS lepsze w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych niż u pacjentów, którzy przegrali terapię (pomiar 24 tyg. po odstawieniu terapii).

Wyniki w zakresie bezpieczeństwa

Wyniki bezpośredniego porównania ryzankizumabu z adalimumabem pochodzące z badania IMMvent wskazują na brak IS różnic pomiędzy ryzankizumabem a adalimumabem w żadnym z ocenianych punktów końcowych (m.in. zgon, jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane (AE), zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TEAE), ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE), ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (TE-SAE), poważne zdarzenie niepożądane (ang. severe AE), zdarzenie niepożądane prowadzące do przerywania leczenia).

Wyniki porównania pośredniego pochodzącego z publikacji Sbidian 2022 wskazują na porównywalne bezpieczeństwo ryzankizumabu i infliksymabu, certolizumabu, adalimumabu, etanerceptu oraz tyldrakizumabu w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) oraz zdarzeń niepożądanych ogółem (AEs).

Wyniki porównania pośredniego z adalimumabem pochodzące z publikacji Armstrong 2022 wskazują na brak IS różnic pomiędzy ryzankizumabem a adalimumabem w zakresie częstości występowania jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych (AEs), ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerywania leczenia.

Autorzy badań obserwacyjnych Gkalpakiotis 2021, Caldarola 2022 oraz Gargiulo 2022 wskazują, że profil bezpieczeństwa ryzankizumabu był spójny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w innych badaniach.

W badaniu Gkalpakiotis 2021 u 4 chorych przerywano terapię z powodu wystąpienia działań niepożądanych. W badaniu Caldarola 2022 nie wystąpiły żadne łagodne ani ciężkie zdarzenia dotyczące bezpieczeństwa i nie zgłoszono żadnych przypadków przerywania leczenia związanych z zdarzeniami niepożdanymi. W badaniu Gargiulo 2022 u żadnego chorego nienwystąpiła zdarzenie prowadzące do przerywania terapii ani zdarzenie o charakterze ciężkim, a u 5 (3,8%) chorych wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane.

Wyniki pochodzące z długookresowej obserwacji z badania LIMMitles wskazują, iż częstość występowania wszystkich analizowanych punktów końcowych wyrażona jako zdarzenia/ pacjentolata (zgon, SAEs, AEs prowadzące do przerywania leczenia, TEAEs) była niższa w dłuższym okresie czasu niż w okresie obserwacji wynoszącym 16 tyg. Wskaźnik częstości występowania zdarzeń niepożądanych (EAER) w ramach analizy długoterminowej Gordon 2021 był niższy niż w krótszym okresie obserwacji.

Wyniki włączonego przez analityków randomizowanego badania Blauvelt 2020, badającego skuteczność i bezpieczeństwo ciągłej terapii ryzankizumabem w porównaniu do przerywania terapii u pacjentów uprzednio leczonych ryzankizumabem z powodu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa ryzankizumabu i placebo.

ChPL Skyrizi podaje, że najczęściej występującym działaniem niepożdanym były zakażenia dróg oddechowych (występujące bardzo często, u $\geq 1/10$ pacjentów. Największa liczba zgłoszeń w bazie VigiAccess dotyczyła ogólnych zaburzeń i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej.

Na stronach URPL, FDA oraz EMA nie odnaleziono komunikatów skierowanych do personelu medycznego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ryzankizumabu w miejsce leków z programu B.47 stanowiących właściwy komparator dla analiz jest [REDACTED]

[REDACTED]. Należy zwrócić uwagę, że powyższe oszacowania mogą nie uwzględniać niektórych mechanizmów RSS funkcjonujących dla komparatorów.

Na dzień zakończenia prac nad raportem obowiązywał nowy próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynoszący 175 926 zł. [REDACTED]

Z uwagi przedstawienie RCT bezpośrednio porównującego skuteczność i bezpieczeństwo ryzankizumabu względem adalimumabu (badanie IMMvent; publikacja Reich 2019), w którym dowiedziono przewagi ryzankizumabu nad refundowanym komparatorem **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z szacunkiem wnioskodawcy populacja [REDACTED] nowowłączanych pacjentów z łuszczycą plackowatą określoną jak w istniejącym programie lekowym B.47, z uwzględnieniem leczenia działań niepożądanych generuje koszty scenariusza istniejącego w wysokości [REDACTED] (średnio [REDACTED] zł w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta). Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej średnioroczny koszt leczenia pacjentów we wspomnianym programie lekowym z pełnych sprawozdanych lat 2014-2021 wyniósł 77 474,55 zł, a średnioroczny koszt dla 2021 roku wyniósł 22,2 tys. zł. Zweryfikowano również jaka jest rzeczywista wielkość refundacji na pacjenta nowowłączanego do programu. W 2021 roku włączono 680 pacjentów (33,76% leczonych ogółem), którzy wygenerowali obciążenie w łącznej kwocie **12,74 mln zł** (średnio 18 730,03 zł). Należy więc uznać, że model wnioskodawcy predysponuje do przeszacowania wyników.

W tym miejscu należy zaznaczyć, że wnioskodawca przedstawia wyniki właściwe do oceny zmian obciążenia budżetu płatnika ograniczonych do ocenianego programu lekowego, zamiast przeprowadzenia kompleksowej analizy finansowania świadczeń ogółem (refundacja apteczna, inne dostępne świadczenia opieki zdrowotnej).

Objęcie refundacją produktu Skyrizi w ramach programu lekowego B.47, spowoduje wzrost wydatków [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio w pierwszym i kolejnym roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę ocenianej technologii, wynosi [REDACTED].

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała ograniczenia, które w sposób istotny dla wnioskowania mogą wpływać na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Ze względu na ograniczenia czasowe oraz spodziewaną niską wartość poznawczą remodelingu przeprowadzono obliczenia własne ograniczone do modyfikacji cen technologii, przyjętych zgodnie z rozdziałem 3.5. Wprowadzenie modyfikacji dotyczących cen zgłoszonych przez analityków skutkowało zmniejszeniem wyników inkrementalnych o mniej niż 1%.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 7 rekomendacji, wśród których 1 była pozytywna (G-BA 2019). Należy jednak podkreślić, że w dokumencie przygotowanym przez G-BA 2019 nie stwierdzono dodatkowej korzyści ze stosowania ryzankizumabu w populacji osób z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanej do ciężkiej, którzy nie kwalifikują się do leczenia konwencjonalnego jako części początkowej terapii systemowej.

Jedna negatywna rekomendacja irlandzka (NCPE 2021) wynikała z zaproponowanej ceny leku. Pozostałe rekomendacje refundacyjne były pozytywne warunkowo (SMC 2019, CADTH 2019, NICE 2019, PBAC 2019, HAS 2019) i uwzględniały schemat wcześniejszego leczenia, charakterystykę choroby oraz konieczność minimalizacji kosztów względem innych leków biologicznych.

Uwagi do programu lekowego

Jedna z ankietowanych ekspertów przez Agencję – dr hab. Irena Walecka-Herniczek KW w dz. dermatologii i wenerologii zwróciła uwagę na rozpatrzenie propozycji wydłużenia ważności badania RTG klatki piersiowej z 6 miesięcy do 1 roku. Analitycy Agencji zwracają uwagę, że całkowite zniesienie ograniczeń czasowych stosowania leczenia biologicznego nie jest zasadnym podejściem w kontekście zabezpieczenia wydatków płatnika publicznego przy jednoczesnej maksymalizacji efekty zdrowotnego w populacji. Aktualnie ocena adekwatnej odpowiedzi proponowana jest wyłącznie raz, po 4 miesiącach terapii, z kolei wyłączenie pacjenta po tej ocenie możliwe jest w przypadku podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o zakończeniu leczenia. Zasadnym byłoby wprowadzenie cyklicznej oceny oraz rozważenie pogłębienia definicji odpowiedzi na leczenie.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu.

Analiza wpływu na budżet nie zawiera właściwego oszacowania populacji docelowej, której wnioskowana technologia może być zastosowana. Posiłowano się wyłącznie danymi ze sprawozdań dotyczących leczenia w ramach programów lekowych. Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Skyrizi są szersze niż definicje populacji pacjentów uprawnionych do korzystania ze świadczeń gwarantowanych określonych przez kryteria włączenia do programów zarówno B.35 jak i B.47 (**§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. a** Rozporządzenia). W analizie wskazano inny sposób szacowania liczebności populacji docelowej włączając w to potencjał całkowity populacji aktualnie poza programami.

Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów w stanie klinicznym określonym jak we wniosku. Przedstawiono wyłącznie oszacowania pochodzące z modelowania zamiast przeprowadzenia analiz dla finansowania świadczeń ogółem (refundacja apteczna, inne dostępne świadczenia opieki zdrowotnej) (**§ 6 ust. 1 pkt 3** Rozporządzenia).

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

W związku z niespełnieniem wymagań, o których mowa w rozdziale 12 należy uznać, że zgodnie z definicją analizy wpływu na budżet zamieszczoną w rozdziale 5,1 Wytycznych (ss. 46) analiza wnioskodawcy nie odpowiada w pełni definicji. Zgodnie z założeniem analiza określa konsekwencje finansowe finansowania ocenianej technologii medycznej w polskim systemie opieki zdrowotnej. W przedstawionej analizie przez wnioskodawcę zabrakło zwrócenia większej uwagi na aspekty systemowego zużycia zasobów.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Armstrong 2022	Armstrong A.W., Soliman A.M., Betts K.A. i in., Long-Term Benefit-Risk Profiles of Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis, <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 2022 Jan;12(1):167-184.
Blauvelt 2020	Blauvelt A, Leonardi CL, Gooderham M et al. Efficacy and Safety of Continuous Risankizumab Therapy vs Treatment Withdrawal in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis A Phase 3 Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Dermatol.</i> 2020;156(6):649-658.
Caldarola 2022	Caldarola G., Zangrilli A., Bernardini N., i in., Risankizumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A multicenter, retrospective, 1-year real-life study. <i>Dermatol Ther.</i> 2022 Jun;35(6): e15489
Gargiulo 2022	Gargiulo L., Ibba L., Pavia G., i in., Real-Life Effectiveness and Safety of Risankizumab in 131 Patients Affected by Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A 52-Week Retrospective Study. <i>Dermatol Ther (Heidelb).</i> 2022 Oct;12(10):2309-2324
Gkalpakiotis 2021	Gkalpakiotis S., Cetkovska P., Arenberger P. i in., Risankizumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Real-Life Multicenter Experience from the Czech Republic, <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 2021, 11, 1345–1355
Gordon 2021	Gordon K.B., Lebwohl M., Papp K.A., i in., Long-term safety of risankizumab from 17 clinical trials in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, <i>Br J Dermatol</i> 2021 Oct 15.
IMMvent (Reich 2019)	Reich K., Gooderham M., Thaçi D., i in., Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial, <i>Lancet</i> 2019 Aug 17;394(10198):576-586.
LIMMtless (Papp 2021)	Papp K.A., Lebwohl M.G., Puig L., i in., Long-term efficacy and safety of risankizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: interim analysis of the LIMMtless open-label extension trial beyond 3 years of follow-up, <i>Br J Dermatol</i> 2021, Dec;185(6):1135-1145.
PSTELLAR (Blauvelt 2017)	Blauvelt A, Ferris LK, Yamauchi PS et al. Extension of ustekinumab maintenance dosing interval in moderate-to-severe psoriasis: results of a phase IIIb, randomized, double-blinded, active-controlled, multicentre study (PSTELLAR). <i>Br J Dermatol.</i> 2017 Dec;177(6):1552-1561.
Sbidian 2022	Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, Hughes C, Naldi L, Afach S, Le Cleach L. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2022, Issue 5.
Wytoczne kliniczne	
BAD 2020	Smith C. H., Yiu Z. Z. N., Bale T., i in., British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit, British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. <i>British Journal of Dermatology</i> 2020, 183(4), 628-637.
EuroGuiDerm 2022	Nast. A., Smith C., Spuls P. I., i in., EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris–Part 1: treatment and monitoring recommendations. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> 2020, 34(11), 2461-2498.
PTD 2020	Reich A., Adamski Z., Chodorowska G., i in., Łuszczycza. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 1, <i>Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny</i> 2020, 107(2)
Rekomendacje refundacyjne	
G-BA 2019	Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients According to Section 35a SGB V Risankizumab of 22 November 2019. https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4025/2019-11-22_AM-RL-XII_Risankizumab_D-453_EN.pdf [dostęp: 16.11.2022 r.]
HAS 2019	Haute Autorité de santé (HAS). COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHÈSE D'AVIS 06 NOVEMBER 2019, Risankizumab, SKYRIZI 75 mg, injectable solution in pre-filled syringe, First assessment https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-02/skyrizi_summary_ct17924.pdf
HAS 2021	Commission de la Transparence, Avis 11 Juillet 2022, https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/reevaluation_mdt/sbiologiques_psoriasis_psobiteq2_pic_avisdef_modifiele30092022_cteval544.pdf [dostęp: 15.11.2022 r.]
HAS 2022	Haute Autorité de santé (HAS). COMMISSION DE LA TRANSPARENCE SYNTHÈSE D'AVIS, 11 JUILLET 2022, Réévaluation https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-10/reevaluation_psoriasis_11072022_synthese_cteval544.pdf [dostęp: 15.11.2022 r.]
NCPE 2019	National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Risankizumab (Skyrizi®) HTA ID: 19010. 2019. https://www.ncpe.ie/drugs/risankizumab-skyrizi/ [dostęp: 16.11.2022 r.]

NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal guidance. Risankizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. 21 August 2019. https://www.nice.org.uk/guidance/ta596/resources/risankizumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-pdf-82607267096773 [dostęp: 16.11.2022 r.]
PBAC 2019	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – July 2019. RISANKIZUMAB, Injection, 75 mg in 0.83 mL pre-filled syringe, Skyrizi®, https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/risankizumab-psd-july-2019.pdf [dostęp: 16.11.2022 r.]
PBAC 2021	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – November 2021. RISANKIZUMAB, Injection 150 mg in 1 mL pre-filled pen and 150 mg in 1 mL pre-filled syringe, Skyrizi®, https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-11/files/risankizumab-psd-nov-2021.pdf [dostęp: 16.11.2022 r.]
SMC 2019	The Scottish Medicines Consortium (SMC), risankizumab 75mg solution for injection in pre-filled syringe (Skyrizi®), SMC2196, 06 September 2019 https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4775/risankizumab-skyrizi-final-sept-2019-amended-2019-for-website.pdf [dostęp: 15.11.2022 r.]

Pozostałe publikacje

ChPL Skyrizi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Skyrizi
Blauvelt 2021	Blauvelt A, Burge R, Malatestinic W, Brnabic A, Guo J, Janardhanan M, Zhu B. Cost per cumulative clinical benefit of biologic therapies for patients with plaque psoriasis: a systematic review. J Manag Care Spec Pharm. 2021 Jan;27(1):84-94. doi: 10.18553/jmcp.2021.27.1.084. PMID: 33377444. https://www.jmcp.org/doi/10.18553/jmcp.2021.27.1.084?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed