



## Rekomendacja nr 118/2022

z dnia 1 grudnia 2022 r.

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

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcie refundacją produkt leczniczy Skyrizi (ryzankizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” na zaproponowanych warunkach.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Wyniki bezpośredniego porównania ryzankizumabu z adalimumabem pochodzące z badania IMMvent wskazują, że ryzankizumab wykazywał się istotnie statystycznie lepszym działaniem niż adalimumab w okresie obserwacji wynoszącym 16 tyg. w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych, dotyczących odpowiedzi na leczenie, a także dotyczących aktywności choroby oraz jakości życia. Wyniki porównania pośredniego ryzankizumabu z adalimumabem, etanerceptem, tyltrakizumabem, infliksymabem oraz certolizumabem w okresie obserwacji wynoszącym 8-24 tyg. pochodzące z przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Sbidian 2022 wskazują na porównywalną skuteczność ryzankizumabu i infliksymabu oraz statystycznie istotną większą skuteczność ryzankizumabu niż certolizumabu, adalimumabu oraz etanerceptu w zakresie ocenianych punktów końcowych. Wyniki porównania pośredniego ryzankizumabu z adalimumabem oraz etanerceptem w okresie obserwacji wynoszącym 48-56 tyg. pochodzące z przeglądu systematycznego Armstrong 2022 wskazują na statystycznie istotną przewagę ryzankizumabu nad adalimumabem i etanerceptem w zakresie uzyskania PASI 90 oraz PASI 100.

Efekt kliniczny nie jest jednak znaczący, biorąc pod uwagę [REDAKTOWANE].

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej [REDAKTOWANE].

Objęcie refundacją produktu Skyrizi w ramach programu lekowego B.47, spowoduje [REDAKTOWANE].

[REDAKTOWANE] odpowiednio w pierwszym i kolejnym roku refundacji, ale ostatecznie wynik

finansowy zależy od zmiany udziałów w rynku i stopnia zastępowania [REDACTED]

Mając na uwadze powyższe oraz uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości ewentualne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych byłoby uzasadnione pod warunkiem [REDACTED]

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Skyrizi (ryzankizumab), roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 2, amp.-strzyk. 0,83 ml + 2 gaziki, GTIN: 8054083019277, cena zbytu netto: [REDACTED] oraz Skyrizi (ryzankizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, wstrzyk., GTIN: 08054083023021, cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie. [REDACTED]

Wniosek dotyczy poszerzenia populacji o postać umiarkowaną oraz zniesienia administracyjnego ograniczenia czasu trwania terapii w programie lekowym.

### **Problem zdrowotny**

Łuszczyca (ang. *psoriasis*) jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry (do 2% ogółu populacji w Polsce, Europie i USA) o przewlekłym i nawrotowym przebiegu. Cechuje się zwiększoną proliferacją naskórka, a klinicznie – złuszczającymi się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia trwałego śladu (żywoczerwone blaszki pokryte srebrzystymi łuskami). Nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, ale wywiera znaczny wpływ na stan psychiczny, fizyczny i socjalny chorego. Może doprowadzić do kalectwa fizycznego i znacznego obniżenia jakości życia. Ciężkość łuszczycy ocenia się przy zastosowaniu m.in. wskaźnika: PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*). Do codziennej oceny klinicznej używana jest skala PGA (ang. *Psoriasis Global Assessment*).

W Polsce, jak się szacuje, łuszczyca występuje u około 2% populacji. Łuszczyca może się ujawnić w każdym wieku, występuje z taką samą częstością u obu płci. U ok. 2/3 chorych łuszczyca ma przebieg łagodny, u pozostałych rozwijają się jej cięższe postaci. Szacuje się, że u 70–80% pacjentów zmiany skórne mają niewielkie nasilenie i wymagają jedynie stosowania leków miejscowych. U pozostałych pacjentów nasilenie zmian jest większe i konieczne bywa wdrożenie fototerapii, a nierzadko także leczenia ogólnego.

Zgodnie z wynikami analizy baz sprawozdawczo-rozliczeniowych (na podstawie diagnozy łuszczycy oraz sprawozdań wykorzystywanych na potrzeby refundacji aptecznej produktów leczniczych zawierających metotreksat i cyklosporynę), 42,32% stanowiły kobiety, średni wiek wyniósł  $51,86 \pm 14,97$  lat, w ciągu siedmiu pełnych lat obserwacji odnotowano 3,96% zgonów ze średnim czasem do zgonu 4,85 lat.

### **Alternatywna technologia medyczna**

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

---

<sup>1</sup> w trakcie procedowania wniosku, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ, doszło do obniżenia ceny zbytu netto dla produktu Skyrizi do poziomu [REDACTED] zł

Wnioskodawca jako komparatory przyjął leki biologiczne aktualnie dostępne w programie lekowym „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”: adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliksymab (INF), ustekinumab (UST), iksekizumab (IKS), sekukinumab (SEK), tyldrakizumab (TIL), guselkumab (GUS), certolizumab pegol (CERT).

Wybór infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu, certolizumabu pegol oraz tyldrakizumabu uznano za prawidłowy w umiarkowanej postaci choroby.

Wybór infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu, certolizumabu pegol uznano za prawidłowy w przypadku pacjentów kontynuujących leczenie biologiczne powyżej 96 tyg.

Natomiast ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, guselkumab nie są aktualnie refundowane w umiarkowanej postaci choroby (aktualnie finansowane w postaci ciężkiej, zatem należy je traktować jako dodatkowe).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Ryzankizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 1 immunoglobuliny G (IgG1), które z wysokim powinowactwem selektywnie wiąże się z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny interleukiny 23 (IL-23) bez wiązania się z IL-12 i hamuje jej interakcję z kompleksem receptora dla IL-23.

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

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym ryzankizumabu, jest zawężone poprzez zapisy dotyczące kryteriów kwalifikacji do programu lekowego.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono badania dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa ryzankizumabu oraz komparatorów w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

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 okresów obserwacji (powyżej 96 tyg.) 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.

Jednakże, z uwagi na fakt, iż oceniany wniosek refundacyjny dotyczy rozszerzenia refundacji ryzankizumabu o chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym, podjęto próbę wyodrębnienia dowodów dla tej grupy chorych. W niniejszej rekomendacji przedstawiono wyniki badań:

- IMMvent (badanie pierwotne -(Reich 2019) - kliniczne z randomizacją, III fazy, w układzie równoległym, zaślepienie. Okres obserwacji: łącznie 44 tyg. Liczba pacjentów: RIS: N=301, ADA: N=301.), 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).

Szczegółowe wyniki pozostałych badań przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy.

Jakość badania IMMvent oceniono w skali Jadad na 5 (maksymalna liczba) punktów. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu IMMvent oceniono jako niskie.

Jakość przeglądu systematycznego z metaanalizą Sbidian 2022 oceniono jako wysoką na podstawie skali AMSTAR 2., zaś przeglądu systematycznego Armstrong 2022 jako bardzo niską.

Badanie LIMMitless uzyskało 7 na 8 możliwych punktów, badanie Gkalpakiotis 2021 uzyskało 6 na 8 możliwych punktów, badanie Caldarola 2022 uzyskało 6 na 8 możliwych punktów, badanie Gargiulo 2022 uzyskało 5 na 8 możliwych punktów w skali NICE.

Skale zastosowane w badaniach:

- PASI 75/90/100 (ang. Psoriasis Area and Severity Index) – wskaźnik uwzględniający 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 zajęłą 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.

### Skuteczność

#### Porównanie bezpośrednie ryzankizumabu z adalimumabem (IMMvent)

Ryzankizumab (RIS) okazał się istotnie statystycznie (IS) lepszy niż adalimumab (ADA) w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych w 16 tyg. okresie obserwacji:

- dotyczących odpowiedzi na leczenie – uzyskanie:
  - ✓ PASI 90 - 218 (72,4%) RIS vs 144 (47,4%) ADA, OR=2,92 (2,08; 4,09), RD=0,25 (0,18; 0,33)
  - ✓ PASI 100 - 120 (39,9%) RIS vs 70 (23%) ADA, OR=2,22 (1,56; 3,15), RD=0,17 (0,10; 0,24)
  - ✓ PASI 75 - 273 (90,7%) RIS vs 218 (71,7%) ADA, OR=3,85 (2,42; 6,11), RD=0,19 (0,13; 0,25)
- dotyczących aktywności choroby – uzyskanie:
  - ✓ wyniku sPGA równego 0 lub 1: 124 (41,2%) RIS vs 71 (23,4%) ADA, OR=2,30 (1,62; 3,27), RD=0,18 (0,11; 0,25) ,
  - ✓ wyniku sPGA równego 0: 252 (84%) RIS vs 183 (60%) ADA, OR=3,40 (2,32; 4,99), RD=0,24 (0,17; 0,3)
- dotyczących jakości życia - uzyskanie wyniku 0 lub 1 w skali DLQI: 198/285 (69,5%) RIS vs 148/288 (51,4%) ADA, OR=2,15 (1,53; 3,03), RD=0,18 (0,10; 0,26).

#### Porównanie pośrednie z adalimumabem, infliksymabem, etanerceptem, certolizumabem pegol oraz tyltrakizumabem

##### Sbidian 2022

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. Okres obserwacji wynosił 8-24 tyg.

Wyniki analizy SUCRA 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 tyltrakizumabu w zakresie uzyskania PASI 90, PASI 75, wyniku w skali PGA równego 0 lub 1 oraz porównywalną skuteczność ryzankizumabu i tyltrakizumabu w zakresie poprawy jakości życia.
- wysoką wiarygodność wyników przeprowadzonych porównań w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (uzyskanie PASI 90) ryzankizumabu z adalimumabem, etanerceptem oraz

tylindakizumabem oraz umiarkowaną wiarygodność wyników przeprowadzonych porównań ryzankizumabu z infliksymabem oraz certolizumabem.

#### Armstrong 2022

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.

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

#### Długoterminowa skuteczność kliniczna ryzankizumabu

Wyniki 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:

- 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
  - ✓ 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
  - ✓ 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.
- 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
- jakość życia - 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 (w 172. tyg. wynik taki uzyskano u ponad 78% pacjentów).

#### 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.

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. Odpowiedź na leczenie ryzankizumabem pozostaje jedną z bardziej 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 obciążone jest dużą niepewnością.

#### *Skuteczność praktyczna*

Wyniki trzech jednoramiennych badań obserwacyjnych (Gkalpakiotis 2021, Caldarola 2022, Gargiulo 2022) były spójne, zarówno pomiędzy sobą, jak i wynikami randomizowanych badań klinicznych dla ryzankizumabu. 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 klinicznej, odnotowano istotną klinicznie poprawę jakości życia.

#### *Bezpieczeństwo*

##### Porównanie bezpośrednie ryzankizumabu z adalimumabem (IMMvent)

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują na brak IS różnic pomiędzy ryzankizumabem a adalimumabem we wszystkich ocenianych punktach 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 przerwania leczenia).

##### Porównanie pośrednie z adalimumabem, infliksymabem, etanerceptem, certolizumabem pegol oraz tyltrakizumabem

###### Sbidian 2022

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.

###### Armstrong 2022

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.

##### 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 niepożdanymi.

W badaniu Gargiulo 2022 u żadnego chorego nie wystąpiło 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

#### LIMMitless

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

#### Gordon 2021

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 (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.

#### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

W Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) Skyrizi wskazano, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych. Zdarzenia niepożądane zgłaszane często: zakażenia grzybicze skóry, bóle głowy, świąd, uczucie zmęczenia, odczyny w miejscu wstrzyknięcia.

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

Wg bazy VigiAccess 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).

#### *Ograniczenia analizy*

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących RIS względem ETA, INF, CERT, GUS, TIL i IKS wskazanych jako komparatory. W związku z powyższym przedstawiono wyniki oprate na porównaniach pośrednich.

Ponadto 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. Liczba randomizowanych badań klinicznych w łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym, niezależnie od badanej interwencji, jest znikoma. Pacjenci uczestniczący w badaniach obserwacyjnych mieli wyjściowy wynik w skali PASI wskazujący na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym.

Wnioskodawca jest jednocześnie sponsorem badań klinicznych, przez co jest w posiadaniu indywidualnych danych dla populacji pacjentów o umiarkowanym nasileniu choroby. Powyższe nie znalazło odzwierciedlenia w przedłożonej dokumentacji.



Szczegółowe ograniczenia przedstawiono w AWA.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka zaproponowano [REDAKTOWANE]. Instrument jest co najmniej tożsamy z aktualnie funkcjonującym dla ryzankizumabu finansowanego w ramach innego programu lekowego niż oceniany.

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

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

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

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

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

*Oszacowany próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).*

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

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA). Ryzankizumab porównano ze wszystkimi lekami aktualnie dostępnymi w programie B.47, tj. ustekinumabem, adalimumabem, guselkumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, infliksymabem, ixekizumabem oraz sekukinumabem i tyltrakizumabem. Wyniki przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego, z uwagi brak dopłaty dla pacjenta nie uwzględniono perspektywy wspólnej. Przyjęto horyzont dożywności (52-letni). W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, kwalifikacji do programu lekowego, diagnostyki i monitorowania oraz leczenia działań niepożądanych.

Zgodnie z oszacowaniami stosowanie ryzankizumabu w miejsce leków z programu B.47 stanowiących właściwy komparator (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliksymab, tyltrakizumab) jest

[REDAKTOWANE]. Oszacowane wartości ICUR znajdują się [REDAKTOWANE] progu opłacalności i wynoszą dla poszczególnych porównań:

- adalimumab - [REDAKTOWANE]
- etanercept - [REDAKTOWANE]
- infliksymab - [REDAKTOWANE]
- certolizumab pegol - [REDAKTOWANE]
- tyltrakizumab - [REDAKTOWANE]
- ustekinumab - [REDAKTOWANE]
- iksekizumab - [REDAKTOWANE]
- sekukinumab - [REDAKTOWANE]

- guselkumab - [REDAKTOWANE]

Oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynoszą dla poszczególnych porównań w wariancie z RSS:

- adalimumab - [REDAKTOWANE]
- etanercept - [REDAKTOWANE]
- infliksymab - [REDAKTOWANE]
- certolizumab pegol - [REDAKTOWANE]
- tyldrakizumab - [REDAKTOWANE]
- ustekinumab - [REDAKTOWANE]
- iksekizumab - [REDAKTOWANE]
- sekukinumab - [REDAKTOWANE]
- guselkumab - [REDAKTOWANE]

Zgodnie z wynikami deterministycznej analizy wrażliwości [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W żadnym ze scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania odnośnie do użyteczności kosztowej ryzankizumabu w porównaniu z wybranym komparatorem.

#### *Ograniczenia analizy*

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna obejmowała całą populację z łuszczyką plackowatą, brak przez to możliwości oceny efektywności kosztowej ryzankizumabu w populacji pacjentów z umiarkowaną postacią choroby.

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

Ponadto ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na niepewność wnioskowania z analizy ekonomicznej.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Na dzień zakończenia prac nad raportem obowiązywał nowy próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynoszący 175 926 zł. Przeprowadzono aktualizację wysokości progu opłacalności kosztowej. [REDAKTOWANE]

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)**

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

W związku z przedstawieniem RCT bezpośrednio porównującego skuteczność i bezpieczeństwo ryzankizumabu względem adalimumabu, w którym dowiedziono przewagi ryzankizumabu nad refundowanym komparatorem, nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Jednak należy zauważyć, że w badaniu nie przedstawiono wyników w subpopulacjach pacjentów ze względu na postać choroby (umiarkowana/ciężka).

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

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

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

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

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

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

Wnioskodawca wykonał analizę wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty interwencji, podania leków, kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania leczenia. Założono, że liczba pacjentów u których będzie stosowany ryzankizumab wynosi [ ] (min: [ ]; max: [ ]) w I i [ ] (min: [ ]; max: [ ]) w II roku refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu Skyrizi w programie lekowym B.47, spowoduje wzrost wydatków [ ] odpowiednio w I i II roku refundacji. Koszt ocenianej technologii wynosi odpowiednio [ ] w I oraz [ ] w II roku refundacji [ ] dodatkowe wydatki wynoszą [ ] w I i [ ] w II roku refundacji.

W analizie 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.

#### *Ograniczenia analizy*

Oszacowano wyłącznie populację nowo włączaną do programu posługując się danymi NFZ dla programu B.47. Nie odnaleziono informacji na temat możliwości przejęcia populacji dotychczas nie włączanej do leczenia w ramach programu, należy również wskazać, że nie posłużono się innym, alternatywnym źródłem danych. Przedstawiona analiza nie uwzględnia również aktualnej praktyki leczenia polskich pacjentów w zakresie schematów terapeutycznych, tj. uwzględnienie maksymalnie trzech linii w modelu vs do pięciu linii rzeczywiście wykorzystanych w programie.

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

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 [REDAKTOWANE] (uwzględniono funkcjonujący w programie leczenia łuszczycy plackowatej [REDAKTOWANE] na zastosowaniu [REDAKTOWANE]). Porównując cenę do wnioskowanej [REDAKTOWANE] należy wskazać, że jest to [REDAKTOWANE] do obecnie proponowanego ([REDAKTOWANE]) w związku z czym [REDAKTOWANE]

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Jeden z ekspertów klinicznych zwraca uwagę na rozpatrzenie propozycji wydłużenia ważności badania RTG klatki piersiowej z 6 miesięcy do 1 roku.

Należy zaznaczyć, 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. Jednym z rozwiązań mogłoby być wprowadzenie cyklicznej oceny oraz rozważenie pogłębienia definicji odpowiedzi na leczenie.

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Proponowany mechanizm polega [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na [REDAKTOWANE] szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Skyrizi [REDAKTOWANE]

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

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne odnoszące się do leczenia łuszczycy:

- PTD 2020 (Polska)
- EuroGuiDerm 2022 (Europa)
- BAD 2020 (Wielka Brytania)

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

EuroGuiDerm 2022 zaleca 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).

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych:

- 1 pozytywną (G-BA 2019). - należy jednak podkreślić, że w dokumencie 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,
- 1 negatywna (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.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Skyrizi 150 mg/ml jest finansowany w krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.09.2022 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.734.2022.12.RBO, PLR.4500.735.2022.11.RBO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leków Skyrizi (risankizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, wstrzyk., kod GTIN: 08054083023021 oraz Skyrizi, (risankizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 2, amp.-strzyk. 0,83 ml + 2 gaziki, kod GTIN: 08054083019277 we wskazaniu: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych ((Dz. U. z 2022 r. poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 115/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Skyrizi (risankizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”.

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 115/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Skyrizi (risankizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”
2. Raport nr OT.4231.41.2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Skyrizi (ryzankizumab) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0). Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 17.11.2022