



Rekomendacja nr 117/2022

z dnia 1 grudnia 2021 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Skyrizi (risankizumabum) we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego:

- 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: 8054083019277

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)” pod warunkiem

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Skyrizi (risankizumabum, RIS) jest aktualnie finansowany w programie lekowym (PL) B.47. „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)“.

Należy zaznaczyć, że nie odnaleziono badań porównujących skuteczność i bezpieczeństwo RIS z aktywnymi komparatorami, aktualnie finansowanymi w programie lekowym B.35. W związku z powyższym przeprowadzono porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej (NMA) na podstawie zidentyfikowanych badań pierwotnych dla alternatywnych technologii. Wyniki

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej w obu perspektywach (NFZ i wspólnej) stosowanie RIS

Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej wynika w szczególności z ograniczeń analizy klinicznej, tj. braku bezpośredniego porównania RIS z komparatorami.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała płatnika publicznego w kolejnych latach refundacji

Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy dotyczą niepewności związanych z oszacowaniem wielkości populacji docelowej oraz kosztów leczenia. Ponadto model wnioskodawcy nie uwzględnił analizy kolejnych linii leczenia, nie odnaleziono również przyczyny nie podjęcia przez wnioskodawcę próby ustalenia modelu leczenia ŁZS w warunkach polskich.

W odnalezionych wytycznych brak jest informacji dotyczących stosowania RIS w ŁZS – został on zarejestrowany po dacie publikacji odnalezionych dokumentów.

Zidentyfikowano 3 pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania RIS w leczeniu ŁZS [francuską HAS 2021, szkocką SMC 2021 i niemiecką G-BA 2022], 2 pozytywne warunkowe (brytyjską NICE 2022, australijską PBAC 2022) oraz 1 negatywną (irlandzką NCPE 2022). Rekomendacja negatywna wynikała z zaproponowanej ceny leku, natomiast w pozytywnych warunkowo wskazywano na konieczność minimalizacji kosztów. Warto zwrócić także uwagę, że G-BA 2022 w swoim dokumencie wskazała, że nie stwierdzono dodatkowej korzyści ze stosowania RIS.

Mając na względzie stanowisko Rady Przejrzystości, wyniki przeprowadzonych analiz w tym w szczególności ich ograniczenia oraz rekomendacje refundacyjne, a także fakt, że leczenie ŁZS jest mocno zindywidualizowane, w zależności od stanu zdrowia pacjenta, Prezes Agencji rekomenduje jak we wstępie.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Skyrizi, risankizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, wstrzyk., GTIN: 08054083023021, proponowana cena zbytu netto wynosi
- Skyrizi, risankizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 2, amp.-strzyk. 0,83 ml + 2 gaziki, GTIN: 8054083019277, proponowana cena zbytu netto wynosi

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie, w programie lekowym (PL), w istniejącej grupie limitowej (1211.0, Ryzankizumab). Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Problem zdrowotny

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS, ang. psoriatic arthritis, PA, ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) to przewlekła immunologiczna choroba zapalna stawów u chorych na łuszczycę, zaliczana do spondyloartropatii. ŁZS związane jest przede wszystkim z zapaleniem stawów obwodowych, stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych oraz/lub przyczepów ścięgniastych, choć wyróżniane są także i inne postacie choroby, często nakładające się z wymienionymi.

Szacuje się, że częstość występowania łuszczycy w populacji wynosi około 2%. Najczęściej występującą postacią łuszczycy jest łuszczycyca plackowata, która stanowi 90% wszystkich przypadków tej choroby. U 5-26% chorych na łuszczycę plackowatą rozwija się łuszczycowe zapalenie stawów. Łuszczycowe zapalenie stawów dotyka równie często kobiet i mężczyzn, jednak postać z zajęciem stawów kręgosłupa występuje 3 razy częściej u mężczyzn. ŁZS objawia się zwykle między 20. a 50. r.ż. Wyróżnia się również postać młodzieńczą, która występuje między 9. a 12. r.ż. Zapadalność na ŁZS waha się od 0,1 na 100 tys. mieszkańców w Japonii do 23,1 na 100 tys. mieszkańców w Finlandii. Chorobowość waha się między 0,001% w Japonii do 0,42% we Włoszech.

Brak jest dokładnych danych mówiących o zapadalności lub chorobowości ŁZS w Polsce. Opierając się na dostępnych danych można przyjąć, że choroba ta dotyka ok. 30-90 tys. dorosłych pacjentów w Polsce (wartość zbliżona do rozpowszechnienia zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa). Z drugiej strony, zakładając, że na łuszczycę choruje około 2% populacji, a od 5% do 30% chorych na łuszczycę dotkniętych jest dodatkowo ŁZS, liczbę chorych z ŁZS można szacować w granicach od około 40 tys. do 230 tys.

Choroba ma przebieg zmienny, z okresami zaostrzeń i remisji, a z czasem prowadzi do inwalidztwa. Niekorzystne rokowanie związane jest z większą liczbą zajętych stawów, zmianami parametrów CRP, niepowodzeniem wcześniejszych prób leczenia, obecnością uszkodzeń stwierdzanych klinicznie lub na radiogramach oraz utratą sprawności i obniżeniem jakości życia.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca w analizowanym wskazaniu za komparator dla risankizumabu (RIS) uznał: adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CERT), etanercept (ETA), golimumab (GOL), infliksymab (IFX), iksekizumab (IXE), sekukinumab (SEC), tofacytynib (TOF).

Wybór komparatora uznaje się za zasadny jednak należy zwrócić uwagę, że w trakcie postępowania do programu lekowego (PL) B.35. dla RIS włączono upadacytynib (produkt leczniczy Rinvoq), a także aktualnie trwają procesy refundacyjne dotyczące innych leków, które potencjalnie będą stosowane w leczeniu ŁZS.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ryzankizumab (RIS) jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 1 immunoglobuliny G (IgG1).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) risankizumab jest wskazany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) 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.

W PL określono kryteria kwalifikacji (pacjenci łącznie spełniający warunki: z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis); z aktywną i ciężką postacią choroby, z niezadowolającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/AS). Tym samym wnioskowane wskazanie doprecyzowuje warunki kwalifikacji pacjentów do PL. Podkreślenia wymaga, że nie poddawano ocenie skojarzenia RIS z metotreksatem. Produkt jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów dorosłych, natomiast PL nie określa wieku pacjentów kwalifikowanych do terapii.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do analizy klinicznej włączono badania:

- KEEPSAKE 1 (publikacja Kristensen 2021) – międzynarodowe, wieloośrodkowe (186 ośrodków badawczych w 38 krajach) badanie III fazy z randomizacją, podwójnie zaślepione porównujące stosowanie RIS z placebo (PLC) w populacji dorosłych pacjentów z aktywnym ŁZS nieleczonej biologicznie. Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie zgodnie %z kryteriami ACR20/50/70 (czyli poprawą o 20%/50%/70% wg American College of Rheumatology) w 24 tyg. Liczba pacjentów N=964 (RIS n=483; PLC n=481). Okres obserwacji 24 tyg. (z kontrolą PLC), 204 tyg. leczenia aktywnego;
- KEAPsAKE 2 (publikacja Östör 2021) – międzynarodowe, wieloośrodkowe (99 ośrodków badawczych w 23 krajach) badanie III fazy z randomizacją, podwójnie zaślepione porównujące stosowanie RIS z PLC w populacji dorosłych pacjentów z aktywnym ŁZS wcześniej leczonej biologicznie. Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20/50/70 w 24 tyg. Liczba pacjentów N=443 (RIS n=224; PLC n=219). Okres obserwacji: 24 tyg. (z kontrolą PLC), 208 tyg. leczenia aktywnego;
- NCT02719171 (ab. konf. Mease 2018a oraz ab. konf. Mease 2018b) – wieloośrodkowe (ośrodki w 12 krajach) badanie fazy II z randomizacją podwójnie zaślepione porównujące stosowanie RIS z PLC w populacji pacjentów z ŁZS, którzy wcześniej wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby z grupy niebiologicznych lub takiego leczenia nie tolerowali. Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20/50/70 w 16 i 24 tyg. Liczba pacjentów N=84 (RIS n=42; PLC n=42). Okres obserwacji w badaniu przedstawiono wyniki dla 16, 24 oraz 32 tyg. Badanie opublikowane jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących technologię wnioskowaną z komparatorami. W związku z tym

- dla adalimumabu: ADEPT (Mease 2005);
- dla certolizumabu pegol: RAPID-PsA (Mease 2014);
- dla etanerceptu: Mease 2004;
- dla golimumabu: GO-REVEAL (Kavanaugh 2009) (SC);
- dla infliksymabu: IMPACT 2 (Antoni 2005b);
- dla iksekizumabu: SPIRIT-H2H (Mease 2020c, Smolen 2020b), SPIRIT-P1 (Mease 2017b);
- dla sekukinumabu: EXCEED (McInnes 2020), FUTURE 2 (McInnes 2015), FUTURE 3 (Nash 2018c), FUTURE 5 (Mease 2018);

- dla tofacytynibu: OPAL Boarden (Mease 2017a).

Szczegółowy opis ww. publikacji znajduje się w Analizie Klinicznej (AK) wnioskodawcy.

Wnioskodawca przedstawił ocenę wiarygodności randomizowanych badań włączonych do NMA według zaleceń Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego dla ocenianych badań zostało ocenione jako niskie lub nieznanne. Ocena niejasnego ryzyka dotyczyła najczęściej domen dotyczących zaślepienia oraz ukrycia kodu randomizacji.

Skuteczność

Wyniki porównania pośredniego – metaanaliza sieciowa (NMA)

Metaanalizę przeprowadzono dla punktów końcowych



Wyniki badań pierwotnych porównanie RIS vs PLC (KEEPSAKE 1, KEEPSAKE 2)

W badaniach KEEPSAKE 1, KEEPSAKE 2 RIS okazał się IS lepszy niż placebo w zakresie ACR20/50/70 (pierwszorzędowy punkt końcowy), odsetka pacjentów z PASI 90 (ang. Psoriasis Area and Severity Index), minimalnej aktywności choroby oraz parametrów dotyczących jakości życia (wybrane drugorzędowe punkty końcowe).

W przypadku porównania RIS względem PLC, zarówno w badaniu KEEPSAKE 1, KEEPSAKE 2, dla wszystkich ocenianych punktów końcowych (z wyjątkiem zahamowania progresji radiologicznej w skali mTSS) wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść RIS.

Poniżej przedstawiono wyniki dla wybranych punktów końcowych.

W badaniu raportowano IS różnice dla punktu końcowego.:

- pierwszorzędowego:
 - odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20
 - RIS 57,3% (277/483) vs PLC 33,5% (161/481), OR=2,67 (95% CrI 2,06; 3,47); RD=0,24 (95% CrI 0,18; 0,30) (KEEPSAKE 1);
 - RIS 51,3% (115/224) vs PLC 26,5% (58/219), OR=2,93 (95% CrI 1,97; 4,36); RD=0,25 (95% CrI 0,16; 0,3) (KEEPSAKE 2);
 - odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR50
 - RIS 33,5% (162/483) vs PLC 11,2% (54/481), OR=3,99 (95% CrI 2,84; 5,61); RD=0,22 (95% CrI 0,17; 0,27) (KEEPSAKE 1);
 - RIS 26,3% (59/224) vs PLC 9,2% (20/219), OR=3,56 (95% CrI 2,06; 6,15); RD=0,17 (95% CrI 0,10; 0,24) (KEEPSAKE 2);
 - odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR70
 - RIS 15,3% (74/483) vs PLC 4,8% (23/481), OR=3,60 (95% CrI 2,21; 5,86); RD=0,11 (95% CrI 0,07; 0,14) (KEEPSAKE 1);
 - RIS 12,1% (27/224) vs PLC 5,9% (13/219), OR=2,17 (95% CrI 1,09; 4,33); RD=0,33 (95% CrI 0,27; 0,40) (KEEPSAKE 2)
- drugorzędowego (wybrane):
 - PASI 90 (oceniano wyłącznie w podgrupie chorych z BSA \geq 3% na początku badania)
 - RIS 52,4% (143/273) vs PLC 9,9% (27/272), OR=7,52 (95% CrI 24,64; 12,19); RD=0,33 (95% CrI 0,27; 0,40) (KEEPSAKE 1);
 - RIS 55,3% (68/123) vs PLC 10,1% (12/119), OR=10,32 (95% CrI 5,16; 20,67); RD=0,44 (95% CrI 0,33; 0,54) (KEEPSAKE 2);
 - Minimalna aktywność choroby (MDA)
 - RIS 25,1% (121/483) vs PLC 10,2% (49/481), OR=2,95 (95% CrI 2,06; 4,22); RD=0,15 (95% CrI 0,10; 0,20) (KEEPSAKE 1);
 - RIS 25,4% (57/224) vs PLC 11,4% (25/219), OR=2,65 (95% CrI 1,58; 4,43); RD=0,14 (95% CrI 0,07; 0,21) (KEEPSAKE 2).

Szczegółowe wyniki dotyczące porównania bezpośredniego znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Bezpieczeństwo

Wyniki badań pierwotnych porównanie RIS vs PLC (KEEPSAKE 1, KEEPSAKE 2)

Wyniki badań bezpośrednich KEEPSAKE 1 i KEEPSAKE 2 wskazują na brak IS różnic pomiędzy RIS a PLC w zakresie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia.

Dodatkowo, wyniki porównania wskazują na brak IS różnic pomiędzy RIS a PLC w zakresie częstości występowania wszystkich ocenianych zdarzeń niepożądanych. W czasie 24 tygodni obserwacji badań zaobserwowano 1 zgon (81 letniego mężczyzny z powodu urosepsy) w grupie badanej w badaniu KEEPSAKE 1.

Wyniki porównania pośredniego – metaanaliza sieciowa (NMA)

Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) obejmują zakażenia górnych dróg oddechowych.

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Skyrizi (risankizumabum) na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA), oraz WHO (baza VigiAccess).

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

W VigiAccess odnotowano łącznie 9 494 raportów dla substancji czynnej risankizumabum. 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

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących RIS ze wszystkimi lekami refundowanymi w programie lekowym, tj. ADA, CERT, ETA, GOL, IFX, IXE, SEC, TOF co wiązało się z koniecznością przeprowadzenia porównania pośredniego (NMA dostarczonego przez wnioskodawcę). Metaanaliza sieciowa porównująca RIS z komparatorami została przeprowadzona w populacji pacjentów z ŁZS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego, natomiast do proponowanego programu lekowego, w ramach którego będzie dostępne leczenie wnioskowaną terapią mogą zostać włączeni pacjenci z ciężką postacią choroby. Należy mieć na uwadze, że porównanie pośrednie (w tym NMA) cechuje mniejsza wiarygodność niż porównanie bezpośrednie, przez co wyniki NMA należy traktować z większą ostrożnością.

Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) oraz w AKL wnioskodawcy.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny

koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 175 926 zł (3 x 58 642 zł).

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

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii Skyrizi (ryzankizumab; RIS) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów została przeprowadzona z zastosowaniem analizy minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis, CMA). W analizie przyjęto:

- komparatory: adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CERT), etanercept (ETA), golimumab (GOL), infliksymab (IFX), iksekizumab (IXE), sekukinumab (SEC), tofacytynib (TOF);
- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), oraz wspólnej (NFZ i pacjenta). Przyjęto, że wyniki z obydwu perspektyw są tożsame;
- horyzont czasowy: 18-miesięczny;
- uwzględnione koszty: interwencji i komparatorów oraz podania leków;
- dyskontowanie: 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy całkowity 18-miesięczny koszt stosowania RIS w perspektywie NFZ oraz w perspektywie wspólnej wynosi [redacted]. Koszt inkrementalny [redacted].

Mając na uwadze wyniki przeprowadzonej analizy zauważyć należy, że terapia RIS [redacted]

Wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Skyrizi, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi od [redacted] dla porównania z [redacted] do [redacted] dla porównania z [redacted], [redacted].

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości, dla kluczowych parametrów (m.in.: długość horyzontu czasowego, prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie czy korekty połowy cyklu) w której testowano łącznie 18 możliwych scenariuszy. [redacted].

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej związane są z ograniczeniami analizy klinicznej i wynikają przede wszystkim z braku porównania bezpośredniego RIS vs komparatory. Dodatkowo model wnioskodawcy nie uwzględniał analizy kolejnych linii leczenia co prawdopodobnie ma niewielki wpływ na wyniki. Warto także zwrócić uwagę, że z uwagi na różnice w skuteczności preferowaną techniką analityczną jest analiza użyteczności kosztów natomiast wnioskodawca zastosował CMA.

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.

Analiza kliniczna nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami zachodzą zatem okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Urzędowa cena zbytu leku Skyrizi (risankizumabum, RIS), przy której koszty jego stosowania nie jest wyższy

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych risankizumabu (Skyrizi) w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycowego zapalenia stawów, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby, zgodnie z kryteriami proponowanego PL.

Założenia analizy:

- perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta). Przyjęto, że wyniki z obydwu perspektyw są tożsame;
- horyzont czasowy: 2-letni;
- uwzględnione koszty: analogicznie jak w analizie ekonomicznej,
- liczebność populacji –

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Skyrizi (risankizumabum, RIS), spowoduje

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w której testowano 19 alternatywnych wariantów, dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych. W żadnym wariancie nie doszło do zmiany kierunku wyniku inkrementalnego. Najbardziej zauważalne wydatków płatnika publicznego () zanotowano w przypadku

w którym jako grupę substancji od których RIZ przejmuje udziały w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w PL w scenariuszu nowym wskazano inhibitory JAK i IL-17.

Obliczenia własne Agencji

W Agencji przeprowadzono obliczenia uwzględniające zmodyfikowane ceny jednostkowe technologii stosowanych w PL. Wprowadzenie wszystkich modyfikacji spowodowało zwiększenie wyników inkrementalnych w wariantach z RSS o 14,4% w I. roku i 8,5% w II roku refundacji.

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy dotyczą niepewności związanych z oszacowaniem wielkości populacji docelowej, kosztów leczenia a także przyszłych udziałów wnioskowanej technologii.

Ponadto model wnioskodawcy nie uwzględniał analizy kolejnych linii leczenia, nie odnaleziono również przyczyny nie podjęcia przez wnioskodawcę próby ustalenia modelu leczenia ŁZS w warunkach polskich. Uwagę zwrócił również fakt dynamicznie zmieniających się udziałów w analizowanym programie do czego wnioskodawca odniósł się w ograniczony sposób.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Uwagi do programu lekowego

Nie wskazano.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na [Redacted]

Wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoliłoby na uwolnienie środków w wysokości [Redacted] co pokrywa oszacowane dodatkowe wydatki NFZ.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- European League Against Rheumatism (EULAR 2019);

- Italian Society for Rheumatology (SIR 2015);
- American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation (ACR/NFP 2018)
- Tłustołowicz 2016
- Spanish Society of Rheumatology (SSR 2015)
- Portuguese Society of Rheumatology (PSR 2015)
- Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA 2015);

W odnalezionych wytycznych brak jest informacji dotyczących stosowania RIS w ŁZS.

Odnalezione wytyczne wskazują na konieczność uwzględnienia wszystkich współistniejących chorób oraz stanu pacjenta podczas dobierania terapii. Najważniejsze jest wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie terapii opartych o niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby (kLMPCh) i/lub podawanie miejscowych zastrzyków lub ogólnoustrojowych glikokortykosteroidy (GKS). W przypadku niepowodzenia (lub przeciwwskazań do stosowania) tych terapii należy rozpocząć terapię lekami biologicznymi. Większość wytycznych wskazuje następującą kolejność stosowania terapii biologicznych: inhibitor TNF, inny inhibitor TNF (jeśli pierwszy był nieskuteczny; jeśli wystąpiły działania niepożądane lub toksyczność należy od razu zmienić lek), inne leki. Na tę kolejność mogą wpływać choroby współistniejące, dlatego też leczenie ŁZS jest mocno zindywidualizowane, w zależności od stanu zdrowia pacjenta.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych w tym: 3 pozytywne [Scottish Medicines Consortium (SMC 2021; Szkocja), Haute Autorité de Santé (HAS 2021; Francja), Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA 2022; Niemcy), 2 pozytywne warunkowo [National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2022, Wielka Brytania), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC 2022; Australia)] oraz 1 negatywną [National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE 2022; Irlandia)].

Rekomendacja negatywna wynikała z zaproponowanej ceny leku, natomiast w rekomendacjach pozytywnych warunkowo wskazywano na konieczność minimalizacji kosztów. Ponadto podkreślenia wymaga, że G-BA 2022 nie stwierdziło dodatkowej korzyści ze stosowania RIS.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Skyrizi 75 mg x 2 amp.-strzyk jest finansowany w [redacted] krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), [redacted]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.09.2022 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.858.2022.12.RBO; PLR.4500.859.2022.11.RBO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Skyrizi, risankizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, wstrzyk., 75 mg, 2, amp.-strzyk. 0,83 ml + 2 gaziki, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”, 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 114/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Skyrizi (risankizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr . 114/2022 z dnia 28 listopada 2022 roku w sprawie oceny leku Skyrizi (risankizumabum) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”
2. Raport nr OT.4231.40.2022 „Skyrizi (ryzankizumab) w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”, data ukończenia: 17 listopada 2022 r.