



Rekomendacja nr 21/2025

z dnia 26 lutego 2025 r.

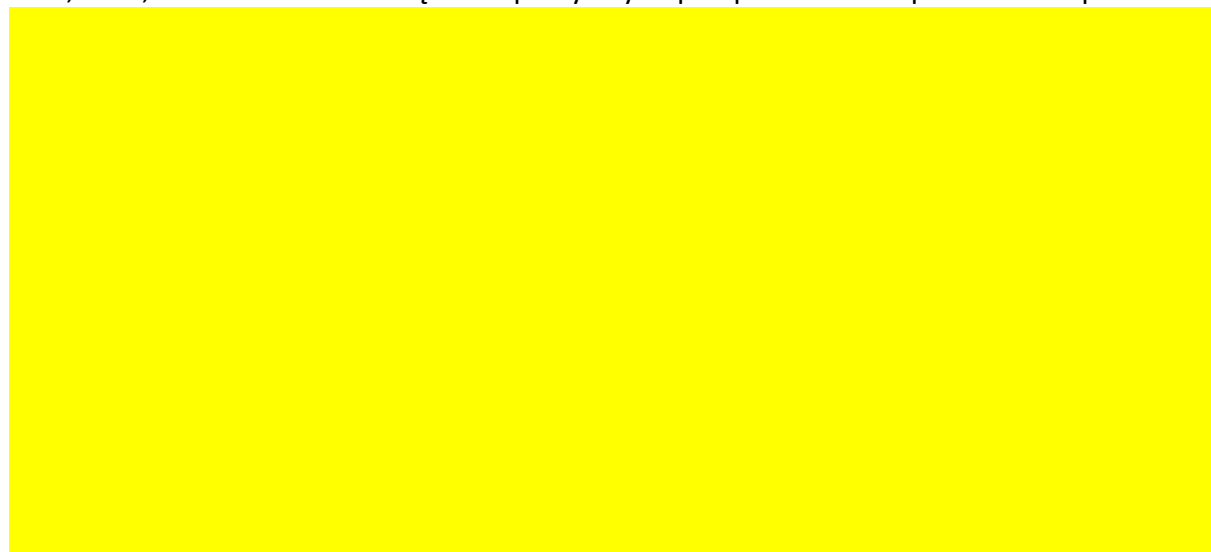
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Ebglyss (lebrykizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ebglyss (lebrykizumab) w ramach funkcjonującego programu lekowego B.124 „Leczenie chorych z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (ICD-10 L20)”.

Uzasadnienie

Pacjenci z ciężką postacią atopowego zapalenia skóry (AZS) aktualnie mają możliwość leczenia w programie lekowym: dupilumabem (DUP), tralokinumabem (TRA), baricytynibem (BAR), upadacytynibem (UPA) i abrocitinibem (ABR). Zgodnie z proponowanym wskazaniem lebrykizumab miałby być dostępny w leczeniu chorych dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, z umiarkowanym i ciężkim AZS. Obecnie lek Ebglyss nie jest refundowany.

Analiza kliniczna przeprowadzona na podstawie badań z randomizacją (ADhere, Advantage, ADvocate-1, ADvocate-2, KGAF) wykazała, że terapia lebrykizumabem względem placebo w leczeniu pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego AZS wiąże się z istotną statystycznie poprawą w zakresie m.in. redukcji zmian AZS w skali EASI i redukcji zmian na podstawie skali IGA. Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących badaną interwencję z UPA, DUP, BAR, ABR i TRA. W związku z powyższym przeprowadzono porównanie pośrednie.



Nie odnaleziono badań obserwacyjnych ani prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej w wariancie z RSS w populacji osób dorosłych z ciężką postacią AZS stosowanie lebrykizumabu jest droższe i skuteczniejsze niż tralokinumabu i barycytynibu oraz tańsze i mniej skuteczne niż upadacytynibu, koszt leczenia lebrykizumabem jest wyższy niż terapia abrocytynibem i niższy od leczenia dupilumabem. Wyniki analizy ekonomicznej w populacji dzieci z ciężką postacią AZS wskazują na brak efektywności kosztowej względem tralokinumabu oraz wyższe koszty terapii niż dupilumabem i upadacytynibem. Natomiast w populacji osób dorosłych oraz dzieci z umiarkowaną postacią AZS zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce terapii standardowej nie jest efektywne kosztowo zarówno w wariancie z jak i bez RSS. Należy także mieć na uwadze, że ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na analizę ekonomiczną.

Pod uwagę wzięto również wnioski płynące z analizy wpływu na budżet, które wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie prowadzić do znacznego [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego (oszacowane na ok. [REDAKTOWANE] w I roku oraz na ok. [REDAKTOWANE] w II roku refundacji). Należy także uwzględnić niepewność dotyczącą założeń do oszacowania populacji.

W zidentyfikowanych rekomendacjach refundacyjnych w większości pozytywnie oceniono zastosowanie lebrykizumabu zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami. We francuskiej pozytywnej rekomendacji podkreślono brak zapewnienia dodatkowej wartości klinicznej jako druga linia leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS u dorosłych, i jako pierwsza linia w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego AZS w populacji dziecięcej od 12 r.ż. i masie ciała ≥ 40 kg (HAS 2024). Negatywna decyzja CDA-AMC wynikała głównie z braku dowodów na przewagę lebrykizumabu nad dupilumabem \pm kortykosteroidy, ponadto w rekomendacji zwrócono uwagę, że nie wykazano dodatkowej wartości klinicznej lebrikizumabu w stosunku do dostępnych opcji leczenia AZS.

Mając na uwadze powyższe, w szczególności brak dodatkowej wartości klinicznej względem komparatorów, wyższe koszty leczenia względem większości komparatorów, dostępność alternatywnych terapii w programie lekowym dla pacjentów z ciężką postacią choroby, a także znaczny wpływ na budżet płatnika, uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Eblyss.

Przedmiot wniosku

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

- Ebglyss, lebrikizumabum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 250 mg, 2 ml, GTIN: 08430308134084, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]
- Ebglyss, lebrikizumabum, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 250 mg, 2 ml, GTIN: 08430308134091, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]

w ramach istniejącego programu lekowego B.124. „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym (PL), w nowej grupie limitowej.

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Atopowe zapalenie skóry (ICD-10 L20) to zapalna przewlekła lub przewlekłe nawracająca, niezakaźna choroba skóry, występująca często rodzinnie, zajmująca naskórek i skórę właściwą, cechująca się silnym, uporczywym świądem i typowym umiejscowieniem zmian wypryskowych na skórze.

Atopowe zapalenie skóry należy do najczęstszych alergicznych chorób skóry: choruje 20% dzieci i 1-3% dorosłych. U 45% chorujących dzieci atopowe zapalenie skóry zaczyna się w pierwszych 6 miesiącach życia, u 50% przed ukończeniem 1. r.ż., a u 90% przed ukończeniem 5. r.ż., u 20% pacjentów utrzymuje się do wieku dorosłego.

AZS cechuje się trudnym do określenia rokowaniem. Do niekorzystnych czynników rokowniczych zalicza się wczesny początek objawów i rozległe zmiany w wieku niemowlęcym i w dzieciństwie, współistniejący alergiczny nieżyt nosa lub astma, wyprysk atopowy w wywiadzie rodzinnym oraz stale sucha i swędząca skóra u dorosłych.

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: L20 w wieku poniżej 18 lat w latach 2019-2023 wahała się od 262 tys. do 306 tys., natomiast w wieku powyżej 18 lat liczba pacjentów wynosiła od 158 tys. do 191 tys. Zgodnie z danym NFZ w ramach PL B.124 w pierwszej połowie 2024 r. leczonych było ogółem (co najmniej jedną z substancji czynnych) 1 573 pacjentów, w tym 560 pacjentów <18 r.ż. i 1 020 pacjentów >18 r.ż., łączne koszty w tym okresie wynosiły 23,73 mln PLN.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r., refundowane są:

- w refundacji aptecznej we wskazaniu atopowe zapalenie skóry: kortykosteroidy miejscowe, kortykosteroidy ogólne, cyklosporyna, azatiopryna, metotreksat, mykofenolan mofetylu oraz cetyryzyna;
- w programie lekowym B.124 „Leczenie chorych na atopowe zapalenie skóry (ICD-10:L20)”: inhibitory interleukiny: dupilumab (od 6 r.ż), tralokinumab (od 12 r.ż.) oraz inhibitory JAK: upadacytnib (od 12 r.ż.); baricytynib (od 18 r.ż.); abrocycynib (od 12 r.ż.).

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wnioskodawca przyjął u pacjentów z ciężką postacią choroby, tj. z wynikiem EASI ≥ 20 : dupilumab; upadacytnib; tralokinumab; baricytynib (wyłącznie u chorych w wieku ≥ 18 lat); abrocycynib, (wyłącznie u chorych w wieku ≥ 18 lat); oraz kontynuacja suboptymalnego leczenia, tj. emolienty z TCS (u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z wynikiem EASI ≥ 16 i < 20).

Wybór komparatora uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Lebrykizumab jest przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin (IgG4), które wiąże się z wysokim powinowactwem do interleukiny (IL)-13 i wybiórczo hamuje przekazywanie sygnałów IL-13 przez heterodimer receptora alfa IL-4 (IL-4R α) / receptora alfa 1 IL-13 (IL-13R α 1), hamując w ten sposób dalsze działanie IL-13. Oczekuje się, że hamowanie sygnałów IL-13 będzie korzystne w przypadku chorób, w których IL-13 jest kluczowym czynnikiem wpływającym na patogenezę choroby. Lebrykizumab nie zapobiega wiązaniu IL-13 z receptorem alfa 2 IL-13 (IL-13R α 2 lub receptorem wabikowym), co pozwala na internalizację IL-13 w komórce.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ebglyss jest wskazany w leczeniu atopowego zapalenia skóry o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

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 7 badań pierwotnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lebrykizumabu u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry, w tym badania z randomizacją, badanie jednoramienne bez randomizacji oraz długoterminowe przedłużenie badań randomizowanych:

- ADhere - randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, badanie fazy III. Do badania włączono łącznie 211 pacjentów, w tym 145 w grupie LEB + TCS oraz 66 w grupie PLC + TCS. Okres obserwacji wyniósł 16 tygodni;
- Advantage - randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane PLC, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, badanie międzynarodowe badanie, do którego włączono łącznie 331 pacjentów, w tym 220 w grupie LEB + TCS oraz 111 w grupie PLC + TCS. Okres obserwacji wyniósł [REDACTED];
- ADore – wielośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie fazy III, do którego włączono łącznie 206 pacjentów, stosujących LEB 250 mg. Okres obserwacji wyniósł 52 tygodnie;
- ADcovate1 - randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wielośrodkowe badanie fazy III, do którego włączono łącznie 424, w tym 283 do grupy LEB oraz 141 do grupy PLC. Okres obserwacji wyniósł 52 tygodnie;
- ADvocate-2 - randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wielośrodkowe badanie fazy III, do którego włączono łącznie 427, w tym 281 w grupie LEB oraz 146 w grupie PLC. Okres obserwacji wyniósł 52 tygodnie;
- KGAF - randomizowane, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, wielośrodkowe badanie fazy II, do którego włączono łącznie 127 pacjentów, w tym 75 w grupie LEB oraz 52 w grupie PLC. Okres obserwacji wyniósł 16 tygodni;
- ADjoin - badanie bez randomizacji, długoterminowe przedłużenie badań ADhere, ADore, ADcovate1 i ADvocate-2, obejmujące pacjentów, którzy otrzymywali LEB w monoterapii lub w skojarzeniu z TCS odpowiedzieli na leczenie w 16. tyg. oraz przyjmowali i ukończyli leczenie LEB oraz ukończyli ostatnią wizytę w badaniu macierzystym.

Do ww. badań włączano chorych z rozpoznaniem AZS o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, zdefiniowanym jako wynik EASI ≥ 16 oraz wynik IGA ≥ 3 oraz wynik BSA $\geq 10\%$.

Ryzyko błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB-2) oceniono jako [redacted] Badanie ADore uzyskało 7/8 punktów wg skali NICE.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących badaną interwencję z UPA, DUP, BAR, ABR, TRA. W celu porównania pośredniego przeprowadzono:

[redacted] analizę MAIC dla porównania LEB vs DUP, przy czym odstąpiono od przedstawiania wyników z uwagi na odmienne niż w ChPL dawkowanie DUP oraz analizę [redacted]

Odnaleziono także 9 opracowań wtórnych dotyczących leczenia AZS, w tym z zastosowaniem LEB (Bashrahil 2023, Chu 2023, Mostafa 2021, Nusbaum 2022 oraz Silverberg 2022 wraz z aktualizacją Silverberg 2023a, Alahmadi 2024, Drucker 2024, Lin 2024, Silverberg 2024a). Jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2. Przeglądy Mostafa 2021, Nusbaum 2022, Silverberg 2024a, Lin 2024 oraz Alahmadi 2024 uzyskały ocenę bardzo niską, natomiast jakość przeglądów Bashrahil 2023, Chu 2023, Silverberg 2022, Silverberg 2023a oraz Drucker 2024 oceniono jako niską.

W badaniach skuteczność leczenia oceniano przy wykorzystaniu następujących skal:

- EASI (Eczema Area and Severity Index) uwzględnia rozległość i nasilenie zmian skórnych, pomija objawy subiektywne, takie jak świąd czy zaburzenia snu. Maksymalny wynik skali wynosi 72 punkty i oznacza bardzo duże nasilenie objawów;
- IGA (Investigator Global Assessment) to ogólna ocena nasilenia atopowego zapalenia skóry. Najczęściej stosowana jest skala 6-stopniowa uwzględniająca nasilenie rumienia, nacieku, sączenia oraz obecność grudek i strupów, gdzie 0 oznacza brak, a 5 bardzo duże ich nasilenie);
- NRS (Numerical Rating Scale) oceniająca intensywność świądu w zakresie od 0 („brak swędzenia”) do 10 („najgorszy możliwy do wyobrażenia”);
- BSA (Body Surface Area) szacuje zakres choroby lub zajęcie skóry w odniesieniu do AZS i jest wyrażona jako procent całkowitej powierzchni ciała. BSA został określony przy użyciu zasady dłoń chorego = 1%;
- SLS (Sleep Loss Scale) służy do pomiaru stopnia utraty snu z powodu swędzenia w czasie ostatniej nocy. Jest on oceniany w 5-stopniowej skali Likerta, gdzie wynik 0 oznacza brak problemów ze snem, a wynik 4 oznacza niezdolność snu;
- SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) służy ocenie ciężkości choroby na podstawie 6 cech klinicznych oraz 2 objawów zgłaszanych przez pacjentów. Objawy zgłaszane przez pacjentów, świąd i zaburzenia snu, ocenia się za pomocą wizualnej skali analogowej (w zakresie od 0 do 10), natomiast cechy kliniczne rumienia, obrzęku/grudek, sączenia/strupów, zdercia skóry, lichenizacji i suchości skóry oceniane są przez klinicystę (w skali 4-stopniowej – od 0 - brak zmian do 3 - najbardziej nasilone zmiany). Uzyskany wynik klasyfikuje atopowe zapalenie skóry na łagodne (< 25 punktów), umiarkowane (25–50 punktów) lub ciężkie (> 50 punktów). Minimalna klinicznie istotna różnica w zakresie SCORAD kształtuje się na poziomie 8,7 punktowej różnicy;
- DLQI (Dermatology Life Quality Index) służy do oceny jakości życia poprzez określenie wpływu objawów chorób skóry na różne aspekty życia. Kwestionariusz składa się z 10 pytań dotyczących świądu, wpływu zaburzeń skórnych na życie codzienne czy relacje międzyludzkie. Każde pytanie jest czteropunktową skalą (zakres: 0-3 pkt), z czego każdy punkt przyznawany jest za konkretną odpowiedź na pytanie (0-nieistotne/wcale, 1-trochę, 2-często, 3-bardzo

często). Wskaźnik może więc wahać się od 0 do 30. Wyższa wartość wskaźnika odzwierciedla gorszą jakość życia.

- PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) składa się z domen, wśród których każda zawiera po 8 pytań dotyczących lęku związanego odpowiednio z emocjami (lub lęku pediatrycznego) oraz dystresu emocjonalnego (lub pediatrycznego odczucia depresji). Odpowiedź na każde z pytań mieści się w zakresie 1-5.
- POEM (Patient-Oriented Eczema Measure) narzędzie uwzględnia objawy choroby zgłaszane przez pacjenta lub opiekuna. Składa się z 7 pytań dotyczących częstości występowania w ciągu ostatniego tygodnia takich objawów, jak świąd, zaburzenia snu, krwawienie, sączenie, pęknięcia skóry, łuszczenie i suchość skóry. Maksymalny wynik możliwy do uzyskania to 28 punktów (oznacza to wówczas bardzo duże nasilenie choroby);
- EQ-5D-5L Skala obejmuje 5 wymiarów: mobilność, samoopiekę, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresję. EQ-VAS rejestruje natomiast samoocenę stanu chorego na podstawie wizualnej skali analogowej. Wyniki w tych pięciu domenach można przedstawić jako profil zdrowia lub można je przekonwertować na pojedynczy sumaryczny numer indeksu tj. użyteczność, odzwierciedlający stopień preferencji chorego co do danego profilu zdrowia. EQ-5D jest wypełniany przez chorego w ośrodku badawczym.

Skuteczność

LEB ± TCS vs PLC ± TCS w fazie indukcji (do 16. tygodnia)

Wyniki wykazały IS różnice dla porównania LEB+TCS vs PLC+TCS w zakresie:

na korzyść LEB± TCS

- wg IGA:
 - w populacji mITT: RD=18,3 (95%CI: 5,1; 31,5);
[redacted]
- wg EASI:
 - w populacji mITT:
 - EASI-75: RD=26,4 (95%CI: 12,1; 40,8);
 - EASI-90: RD=18,9 (95%CI: 6,1; 31,7);
 - EASI-75 i poprawa wyniku wg NRS-P o ≥ 4 pkt: RD=21,6 (95%CI: 8,3; 35,0);
 - w populacji FAS:
[redacted]
[redacted]
[redacted]
- wg NRS-P
 - w populacji mITT: RD=19,2 (95%CI: 4,3; 34,1);
[redacted]
- wg DLQI
 - w populacji mITT: RD=17,2 (95%CI: 0,1; 34,3);
[redacted]
- wg SLS
 - w populacji mITT: RD=20,8 (95%CI: 2,1; 39,5).

LEB w monoterapii vs PLC

Wyniki badań pierwotnych dla LEB w monoterapii po 16 tyg. leczenia u chorych ≥ 12 r.ż. z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego są zbieżne z wynikami dla leczenia skojarzonego. Istotną

statystycznie przewagę LEB nad PLC (chorzy stosowali wyłącznie emolienty) wykazano w przypadku wszystkich kluczowych punktów końcowych (odpowiedź EASI-90, EASI-75, EASI-50, odpowiedź IGA 0-1, poprawa NRS-P o ≥ 4 pkt, poprawa DLQI o ≥ 4 pkt).

LEB Q4W +TCS vs PLC +TCS w ramach LTE – wyniki badania ADjoin (długoterminowe przedłużenie badań ADhere, ADore, ADcovate1 i ADvocate-2)

Częstość występowania odpowiedzi IGA (chorzy z wynikiem 0 lub 1 z ≥ 2 stopniami poprawy w stosunku do wartości wyjściowych, u których nie zastosowano leczenia ratunkowego w 16. tygodniu) u chorych ≥ 12 r.ż. z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w grupie LEB Q4W + TCS wynosiła 86,8% w 56. tygodniu oraz 78,6% w 104. tygodniu. Częstość występowania odpowiedzi EASI-75 w grupie LEB Q4W + TCS wynosiła ok. 81% w 56. tygodniu oraz 96% w 104. tygodniu. Ponadto, 72% chorych z odpowiedzią EASI-75 w 16. tygodniu osiągnęło odpowiedź EASI-90 w 104. tygodniu. W 68. tygodniu 89% chorych leczonych LEB Q4W + TCS zgłosiła utrzymanie ≥ 3 -punktowej poprawy w skali NRS-P, natomiast osiągnięcie wyniku NRS-P 0-1 pkt odnotowano u 32% chorych. Poprawa wyniku SLS o ≥ 1 pkt/2 pkt wystąpiła odpowiednio u 86% i 75% chorych.

[Redacted content]

Bezpieczeństwo

W badaniach ADhere i [REDAKTOWANE] w 16-tygodniowym okresie obserwacji nie zgłoszono żadnego zgonu.

W badaniu ADhere w 16-tygodniowym okresie obserwacji najczęstszym AE o znaczeniu klinicznym były zakażenia ogółem, które zgłoszono u ok. 17% chorych w grupie LEB Q2W +TCS i u ok. 14% chorych w grupie PLC + TCS. Pozostałe zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym występowały z częstością mniejszą niż u 4% chorych. Dla żadnego z ocenianych punktów końcowych (zakażenia ogółem, potencjalne zakażenie oportunistyczne, zakażenia skóry, zakażenie wirusem opryszczki, eozynofilia, zaburzenie związane z eozynofiliami, reakcja w miejscu wstrzyknięcia) różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Wykazano, że częstość występowania TEAE ogółem była zbliżona w grupie LEB Q2W ± TCS (49,2%) oraz PLC ± TCS (53,1%). Ciężkie TEAE raportowano u <2% chorych w obu grupach. Zgon stwierdzono wyłącznie u 1 chorego w grupie PLC. W 16-tygodniowym okresie obserwacji najczęściej występującym TEAE było zaostrzenie atopowego zapalenia skóry w grupie PLC ± TCS (6,0% w grupie LEB vs 18,4% w grupie PLC), zapalenie nosogardzieli (4,4% vs 3,2%), ból głowy (4,4% vs 2,9%) oraz zapalenie spojówek (6,5% vs 1,8%).

Badania pierwotne potwierdzają, że profil bezpieczeństwa LEB w monoterapii jest zgodny z raportowanym dla terapii skojarzonej, w leczeniu dorosłych i młodzieży w wieku ≥12 lat z AZS o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Dla większości ocenianych punktów końcowych częstość występowania poszczególnych kategorii zdarzeń, jak również poszczególnych zdarzeń była podobna (różnica nieistotna statystycznie) między LEB Q2W a PLC.

Dodatkowe informacje

Według ChPL Ebglyss najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: zapalenie spojówek (6,9%), reakcje w miejscu wstrzyknięcia (2,6%), alergiczne zapalenie spojówek (1,8%) i suchość oka (1,4%).

Ograniczenia

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących badaną interwencję z UPA, DUP, BAR, ABR i TRA [REDAKTOWANE]. Ponadto nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych ani prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zobowiązał się do zapewnienia, że świadczeniodawca (...) nabędzie lek w cenie hurtowej [REDAKTOWANE].

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 217 641 PLN/QALY.

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.

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA) dla porównania lebrykizumabu (LEB) w populacjach:

- dorośli z wynikiem $EASI \geq 20$ – z [REDACTED]
- dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem $EASI \geq 20$ – z [REDACTED]
- dorośli z wynikiem $16 \leq EASI < 20$ – z terapią standardową (BSC),
- dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem $16 \leq EASI < 20$ – z terapią standardową (BSC).

Ponadto przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania lebrykizumabu (LEB) w populacjach:

- [REDACTED] – względem [REDACTED]
- [REDACTED] – względem [REDACTED]

W populacjach dorosłych chorych przyjęto horyzont czasowy dożywności ([REDACTED]), a w populacjach dzieci 6-letni. Oszacowania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjentów) są tożsame. Uwzględniono koszty leków, w tym koszty: kwalifikacji, podania i monitorowania w programie lekowym; leczenia wspomagającego; leczenia zaostrzeń choroby.

Wyniki CUA

Dorośli z wynikiem $EASI \geq 20$ – porównanie lebrykizumab (LEB) vs [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji dorosłych z wynikiem $EASI \geq 20$ zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce

- [REDACTED] w wariacie z RSS jest tańsze i mniej skuteczne, ICUR - [REDACTED], wartość poniżej progu opłacalności. Bez RSS jest droższe i mniej skuteczne – terapia zdominowana.
- [REDACTED] jest droższe i skuteczniejsze, ICUR [REDACTED] z RSS oraz 2 154 260,74 PLN/QALY bez RSS. Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności.
- [REDACTED] jest droższe i skuteczniejsze, ICUR [REDACTED] z RSS oraz 797 468,75 PLN/QALY bez RSS. Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności.

Dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem $EASI \geq 20$ – porównanie lebrykizumab (LEB) vs [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem $EASI \geq 20$ zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce

- [redacted] jest droższe i skuteczniejsze, ICUR [redacted] z RSS oraz [redacted] bez RSS. Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności.

Dorośli z wynikiem $16 \leq \text{EASI} < 20$ – porównanie lebrykizumab (LEB) vs terapia standardowa (BSC)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji dorosłych z wynikiem $16 \leq \text{EASI} < 20$ zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce

- terapii standardowej jest droższe i skuteczniejsze, ICUR [redacted] z RSS oraz 440 727,03 PLN/QALY bez RSS. Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności.

Dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem $16 \leq \text{EASI} < 20$ – porównanie lebrykizumab (LEB) vs terapia standardowa (BSC)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w populacji dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem $16 \leq \text{EASI} < 20$ zastosowanie leku Ebglyss jako terapii dodanej do terapii standardowej w miejsce

- terapii standardowej jest droższe i skuteczniejsze, ICUR [redacted] z RSS oraz 635 898,49 PLN/QALY bez RSS. Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku mieści się w zakresie [redacted] (w zależności od uwzględnionej populacji i komparatora).

Wyniki CMA

Dorośli z wynikiem $\text{EASI} \geq 20$ – porównanie lebrykizumab (LEB) vs [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy przy uwzględnieniu RSS średni koszt terapii lekiem Ebglyss w populacji dorosłych z wynikiem $\text{EASI} \geq 20$ w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniesie [redacted] i będzie niższy od kosztu terapii [redacted] i wyższy od terapii [redacted]. W wariantcie bez RSS średni koszt terapii lekiem Ebglyss na jednego pacjenta wyniesie [redacted] i będzie wyższy od terapii [redacted] (o 191 506,67 PLN) i [redacted] (o 306 050,00 PLN).

Dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem $\text{EASI} \geq 20$ – porównanie lebrykizumab (LEB) vs [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy przy uwzględnieniu RSS średni koszt terapii lekiem Ebglyss w populacji dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem $\text{EASI} \geq 20$ w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniesie [redacted] i będzie wyższy od terapii [redacted] i [redacted]. W wariantcie bez RSS średni koszt terapii lekiem Ebglyss na jednego pacjenta wyniesie [redacted] i będzie wyższy od terapii [redacted] (o 130 240,66 PLN) i upadacytynibem (o 193 105,32 PLN).

Cena zbytu netto, przy której różnica kosztów terapii preparatem a komparatorem jest równa zero mieści się w zakresie od [redacted] (w zależności od uwzględnionej populacji i komparatora).

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości. [redacted]

Według probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej dla leku Ebglyss mieści się w zakresie (w zależności od subpopulacji i komparatora) [REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Podstawowe ograniczenie analizy to przyjęcie danych [REDAKTOWANE]. Tym samym ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na analizę ekonomiczną. Ponadto ograniczenie stanowi modelowanie skuteczności LEB po 16. tyg. terapii na dłuższy niż uwzględniony w badaniach horyzont czasowy (dożywotni).

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. 2555 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 opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Cena zbytu netto, przy której koszt stosowania LEB nie jest wyższy od kosztu technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (w populacji dorosłych z wynikiem EASI ≥ 20 - abrocycytnib, w populacji dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem EASI ≥ 20 - upadacycynib) wynosi: [REDAKTOWANE] w populacji dorosłych z wynikiem EASI ≥ 20 oraz [REDAKTOWANE] w populacji dzieci w wieku 12-17 lat z wynikiem EASI ≥ 20 .

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.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (pacjent + NFZ).

W analizie uwzględniono koszty: leków w programie lekowym B.124, podania leków, najlepszego leczenia wspomagającego, leczenia zaostrzeń choroby, kwalifikacji do leczenia w programie lekowym, monitorowania leczenia. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęto jako koszty nieróżniące, nie zostały uwzględnione przy szacowaniu wydatków inkrementalnych analizy.

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię na [REDAKTOWANE] w I roku oraz [REDAKTOWANE] w II roku refundacji.

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o:

- ok. [REDAKTOWANE] z RSS, 31,9 mln zł bez RSS w I roku,
- ok. [REDAKTOWANE] z RSS, 81,5 mln zł bez RSS w II roku refundacji.

[REDAKTOWANE]

Uwzględniając podział na ciężkie i umiarkowane AZS, w populacji z ciężką postacią choroby wzrost wydatków płatnika publicznego wynosić będzie ok. [REDAKTOWANE] oraz ok. [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku analizy (z RSS) oraz ok. 9,9 mln i 25,1 mln odpowiednio w I i II roku refundacji (bez RSS). Leczenie umiarkowanej postaci AZS spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [REDAKTOWANE] i o ok. [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku refundacji (z RSS) oraz o ok. 22,0 mln zł i o ok. 56,6 mln zł odpowiednio w I i II roku refundacji (bez RSS).

Ograniczenia

Oszacowania względem populacji docelowej przeprowadzono na podstawie szacunków eksperta oraz niepełnych danych NFZ za rok 2022-2023 r., które posłużyły do estymacji populacji na lata 2024-2027 w podziale na półrocza. Mnogość zastosowanych przez wnioskodawcę założeń oraz wykorzystanie danych z niededykowanego pacjentom z AZS programu lekowego B.35 (Łuszczycowe Zapalenie Stawów) budzi niepewność co do uzyskanych wyników. Założenia dla populacji o umiarkowanej postaci choroby, dotychczas nie uwzględnionej w ramach PL B.124, [REDAKTOWANE], co stanowi ograniczenie oszacowań.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Mając na uwadze wyniki analiz zaproponowany instrument dzielenia ryzyka jest niewystarczający.

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag dotyczących kryteriów kwalifikacji pacjentów do programu, w szczególności zapisy programu lekowego nie uwzględniają kryterium granicznej masy ciała, przy której pacjent mógłby być włączany do leczenia (zgodnie z ChPL Ebglyss wskazanie rejestracyjne dotyczy pacjentów z masą ciała co najmniej 40 kg). Ponadto należy zauważyć, że proponowane brzmienie programu lekowego sugeruje, że w przypadku włączenia lebrykizumabu do PL B.124 zmianie ulegnie również kryterium EASI dla innych leków, tj. program umożliwi leczenie pacjentów z umiarkowaną postacią AZS z EASI ≥ 16 pozostałymi lekami dostępnymi w programie.

Szczegółowe uwagi przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

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.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry: wytyczne europejskie EuroGuiDerm 2023, amerykańskie AAAAI/ACAAI JTF 2023 oraz AAD 2023. Wyszukiwanie wytycznych zawężono do okresu 2023-2025 z uwagi na datę dopuszczenia do obrotu leku Ebglyss (Europa listopad 2023, Stany Zjednoczone wrzesień 2024).

Wytyczne EuroGuiDerm 2023 zalecają w ramach terapii podstawowej stosowanie emolientów, unikanie alergenów i programy edukacyjne. W razie potrzeby w umiarkowanej postaci AZS należy dołączyć miejscowe kortykosteroidy, miejscowe inhibitory kalcyneuryny, fototerapię, terapię psychosomatyczną. W wytycznych odstąpiono od wydania zaleceń dotyczących lebrykizumabu, wskazując, że w momencie opracowywania dokumentu nie był on lekiem zarejestrowanym.

Wytyczne amerykańskie AAAAI/ACAAI JTF 2023 wskazują, że dowody dotyczące stosowania dupilumabu są silniejsze niż dowody dotyczące leków ukierunkowanych wyłącznie na IL-13, takich jak tralokinumab lub lebrykizumab. Dupilimumab i tralokinumab są zalecane u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim AZS, w przypadku występowania oporności na leczenie, nietolerancji lub gdy pacjenci nie mogą stosować terapii miejscowej (o średniej sile działania w przypadku tralokinumabu, średniej do wysokiej sile działania w przypadku dupilimumabu). Dupilimumab jest zalecany u pacjentów w wieku 6 miesięcy i starszych, tralokinumab u pacjentów w wieku 12 lat i starszych. W odniesieniu do lebrykizumabu wytyczne podają kontekst możliwego wystąpienia zapalenia spojówek, jako powikłania związanego ze stosowaniem tej terapii (a także ze stosowaniem dupilumabu lub tralokinumabu). Nie sformułowano zaleceń dla lebrykizumabu. W wytycznych wskazano potrzebę ich aktualizacji w miarę ukazywania się nowych dowodów, w tym potrzebę przyszłej formalnej oceny zastosowania lebrykizumabu w leczeniu AZS.

Zgodnie z wytycznymi AAD 2023 w przypadku większości dorosłych pacjentów z AZS emolienty i środki stosowane miejscowo są wystarczające do zapewnienia kontroli choroby. Natomiast u osób z cięższą lub bardziej rozległą postacią AZS, ze znacznie upośledzoną jakością życia, a także tych z AZS opornym na leczenie miejscowe, można rozważyć stosowanie fototerapii lub leczenia systemowego w celu zwiększenia kontroli choroby i poprawy jakości życia. Terapie systemowe obejmują leki stosowane doustnie (leki immunosupresyjne, kortykosteroidy, antymetabolity, inhibitory JAK) i leki biologiczne podawane w formie wstrzyknięć podskórnych. Spośród leków biologicznych zaleca się dupilumab i tralokinumab (silna rekomendacja), nie odniesiono się do lebrykizumabu (w momencie powstawania wytycznych nie był on zarejestrowany przez FDA).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 7 dokumentów odnoszących się do finansowania leku Ebglyss, w tym: 4 rekomendacje pozytywne (NICE 2024, HAS 2024, PBAC 2024, ZN 2024), 1 pozytywną warunkowo (SMC 2024), 1 negatywną (CDA-AMC 2024) oraz 1 ocenę niemieckiej agencji G-BA 2024.

W pozytywnych i warunkowo pozytywnej rekomendacjach wskazywano na: skuteczność stosowania lebrykizumabu w porównaniu z placebo (NICE 2024, PBAC 2024, SMC 2024); na porównywalną skuteczność lebrykizumabu względem leków z tej samej klasy – dupilumabu (NICE 2024, ZN 2024, PBAC 2024, SMC 2024, HAS 2024) i tralokinumabu (NICE 2024, PBAC 2024, HAS 2024) oraz inhibitorów JAK - abrocycytnibu i upadacycynibu (SMC 2024, HAS 2024); akceptowalną efektywność kosztową w porównaniu z innymi terapiami biologicznymi (NICE 2024, PBAC 2024) oraz akceptowalny (SMC 2024) i porównywalny profil bezpieczeństwa do dupilumabu (PBAC 2024).

Warunek wskazany w szkockiej rekomendacji dotyczy pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na istniejący systemowy lek immunosupresyjny, taki jak cyklosporyna, lub dla których takie leczenie jest uznane za nieodpowiednie, a w przeciwnym razie zaproponowano by leczenie biologiczne.

We francuskiej rekomendacji podkreślono brak zapewnienia dodatkowej wartości klinicznej jako druga linia leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci AZS u dorosłych, i jako pierwsza linia w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego AZS w populacji dziecięcej od 12 r.ż. i masie ciała ≥ 40 kg (HAS 2024).

Negatywna decyzja CDA-AMC wynikała głównie z braku dowodów na przewagę lebrykizumabu nad dupilumabem \pm kortykosteroidy, a także wskazano, że nie wykazano dodatkowej wartości klinicznej lebrykizumabu w stosunku do dostępnych opcji leczenia AZS.

G-BA 2024 oceniając dodatkową korzyść kliniczną zwróciło uwagę na brak dowodów na przewagę lebrykizumabu nad dupilumabem \pm kortykosteroidy; nie wykazanie dodatkowej wartości klinicznej lebrykizumabu w stosunku do dostępnych opcji leczenia AZS.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, produkt leczniczy Ebglyss jest dostępny w obrocie wyłącznie w Austrii, spośród 30 wskazanych krajów UE i EFTA. Lek nie podlega refundacji.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 03.11.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.3052.2024.11.RBO), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku: Ebglyss (lebrykizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)” 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 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 21/2025 z dnia 24 lutego 2025 roku w sprawie oceny leku: Ebglyss (lebrykizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2025 z dnia 24 lutego 2025 roku w sprawie oceny leku: Ebglyss (lebrykizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)”.
2. Raport nr OT.423.1.73.2024 Wniosek o objęcie refundacją leku Ebglyss (lebrykizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych z atopowym zapaleniem skóry (ICD-10: L20)” Data ukończenia: 14 lutego 2025 r.