ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ

SKYRIZI

75 mg solution for injection x 2 pre-filled syringes + 2 alcohol pads

risankizumab

Терапевтично показание	лечение на умерен до тежък плакатен псориазис при възрастни пациенти, които са кандидати за системна терапия
Начало – край на процедурата	29.05.2019 г. – 20.12.2019 г.
Окончателно решение	Включване: - в Приложение 1 за домашно лечение на заболявания, заплащани от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК); - в Приложение 2 за закупуване от лечебни заведения с държавно и/или общинско участие и по чл. 5 от Закона за лечебните заведения на Позитивния лекарствен списък (ПЛС).

Резюме на доклад относно клинична и фармако-икономическа оценка на здравната технология за лекарствения продукт SKYRIZI

Здравен проблем

Плакатният псориазис (наричан по-долу псориазис - PsO) е сериозно, хронично, мултисистемно имуномедиирано възпалително заболяване, което се характеризира с появата на червени, дебели и люспести плаки по кожата. Кожните лезии могат да обхванат отделни участъци от кожата, но могат да засегнат и цялото тяло. Хроничният плакатен псориазис е най-често срещаната форма на псориазис и представлява приблизително 90% от диагнозите. Проявява се под формата на еритематозни плаки, засягащи областта около лактите и коленете. Други форми на PsO са гутатен, пустулозен, еритродермичен и палмоплантарен PsO.

Поради хроничния си характер, PsO води до намаляване качеството на живот (QoL) на пациентите, отразявайки се върху тяхното физическо, емоционално и социално благосъстояние. В сравнение с тежестта на други хронични заболявания, QoL при пациенти с PsO е по-силно влошено, което обуславя нуждата от дългосрочен контрол на болестта. Пациентите с PsO са изложени на по-висок риск от развитие на съпътстващи заболявания като напр. сърдечносъдови заболявания, диабет, затлъстяване и метаболитен синдром.

Поради хроничния и персистиращ характер на умерено тежкия и тежък PsO, след поставянето на диагнозата, пациентите имат нужда от доживотна грижа. Както преките разходи, свързани с лечението на PsO, така и непреките по отношение на загубата на работоспособност, допринасят за нарастващата икономическа тежест, която лечението на пациенти с PsO оказва върху здравните системи.

Принципи и критерии за диагностициране

Кожните прояви на PsO са изключително характерни и диагнозата се поставя въз основа на клиничния преглед и рядко се изисква провеждане на допълнителни изследвания. За диагностицирането му може да се използва кожна биопсия, която има специфични хистопатологични характеристики. Кожните лезии се състоят от еритродермични, сребристо-бели, ясно ограничени плаки. Те имат овална или неправилна форма, като размер варират от един до няколко сантиметра в диаметър и са разположени симетрично върху екстензорните повърхности на крайниците (главно лакти и колене), долната част на гърба и скалпа. Обикновено сърбеж липсва, но това се обуславя най-вече от емоционалното състояние на пациента.

Установяването на тежестта на заболяването е от значение за определянето на възможностите на лечение.

Епидемиологични данни

Псориазисът засяга 2-4% от населението, като повечето пациенти страдат от лека форма на заболяването, 25% от умерено тежка и приблизително 10% от тежка форма.

Болестност

PsO е хронично системно заболяване, което засяга приблизително 125 милиона души в световен мащаб. Според доклад на Световната здравна организация (СЗО) от 2016 г., болестността от PsO варира между 0.09% и 11.43% в световен мащаб и между 1.5% и 5% в най-развитите страни. Болестността от PsO в Европа варира в диапазона 0.6% - 6.5%, като най-висока е в Северна Европа.

Смъртност

При пациенти с тежка форма на PsO, рискът от смъртност е с 50% по-висок.

Епидемиологични данни за България

Епидемиологичните данни за България са ограничени с базирано на проучване на Rencz и колектив от 2015 г., в България болните от псориазис са 145 691.

Тежест на заболяването

Изборът на оптимално лечение на пациентите с PsO изисква поставянето на правилна диагноза и определяне на тежестта на заболяването. Установяването на тежестта на заболяването е от значение за определянето на възможностите на лечение.

Тежестта на заболяването най-често се определя чрез използването на скала за отчитане на PASI (индекс за засегната площ на кожата и тежест на заболяването). По-високи стойности на PASI са свързани с по-голяма тежест на заболяването по отношение на еритема, инфилтрация, десквамация и площ на засегнатата повърхност (табл.1).

Таблица 1. Тежест на PsO в зависимост от резултатите за PASI

Резултати PASI	Тежест на заболяването
PASI <10	Лека форма на PsO
PASI: 11-20	Умерено тежка форма на PsO
PASI >20	Тежка форма на PsO

Други критерии за определяне на тежестта на PsO са:

BSA - площ на засегнатата телесната повърхност

PGA – обща оценка на лекаря

DLQI - дерматологичен индекс за качеството на живот

За оценка на площ на засегнатата телесната повърхност (BSA) най- често се използват два метода - „правилото на деветките“ и „правилото на дланите“.

PGA е скала за оценка на псориазиса от лекаря, която включва ниво на еритем, инфилтрация и десквамация на плаките.

DLQI се оценява чрез 10 въпроса, обхващащи: симптоми и усещания, ежедневни дейности, свободно време, работа и училище, лични взаимоотношения и грижи по лечението на псориазиса.

В допълнение към кожните проблеми, PsO се свързва и с артрит, наречен псориатичен артрит (PsA). В доклада на СЗО от 2016 г. е оценено, че 34.7% от пациентите с PsO развиват PsA.

PsA от своя страна е свързан с множество съпътстващи състояния. Проучването установява, че PsA е свързан със стомашно-чревни съпътстващи заболявания. Появява се

и чувство на стигматизация (заклеймяване), стрес, тревожност и депресивни състояния. Наблюдава се повишен риск от склонност към самоубийство.
Псориатичните плаки могат да бъдат по всички части на тялото. Някои области като нокти (10-56%), скалп (48%), и гениталии (7%) са по-трудни за лечение. Това придава допълнителна тежест на заболяването.

Настоящо лечение на псориазис

Настоящите методи за лечение на PsO включват локални лекарства, небиологични системни терапии, фототерапия и терапия с биологични средства. Индивидуалният план за лечение на всеки пациент се определя в зависимост от тежестта на заболяването и местоположението на лезиите. В повечето случаи пациентите с лека до умерена степен на заболяването се лекуват с локални средства като първа линия на лечение. При пациентите с умерена до тежка форма на PsO се прилагат системни, биологични и фототерапии (табл. 2).

Таблица 2. Схеми на лечение в зависимост от тежестта на заболяването

Тежест на заболяването	Препоръчителна терапия
Лека форма на PsO	Локални кортикостероиди Емолиенти Витамин D и негови аналози: calcipotriol и calcitriol Каменовъглен катран Локални ретиноиди: tazarotene Anthralin
Умерена до тежка форма на PsO	Фототерапия Системни терапии: ретиноиди, methotrexate, cyclosporine, apremilast Биологични: анти-TNF средства: adalimumab, etanercept, infliximab анти - IL-12/23 молекули: ustekinumab анти - IL-17 молекули: ixekizumab, secukinumab, brodalumab анти - IL-23 молекули: guselkumab, tildrakizumab

Използвани съкращения: TNF – тумор некрозис фактор; IL - интерлевкин

Данни за ефикасност

Risankizumab е показан за лечение на умерен до тежък хроничен псориазис с плаки при възрастни пациенти, които са кандидати за системна терапия. За оценка на терапевтичната ефикасност и профила на безопасност на новата здравна технология, са описани шест клинични проучвания, като са **анализирани резултатите на четирите регистрационни клинични проучвания и един мета-анализ.**

Клинични проучвания UltIMMa-1 (NCT02684370) и UltIMMa-2 (NCT02684357)

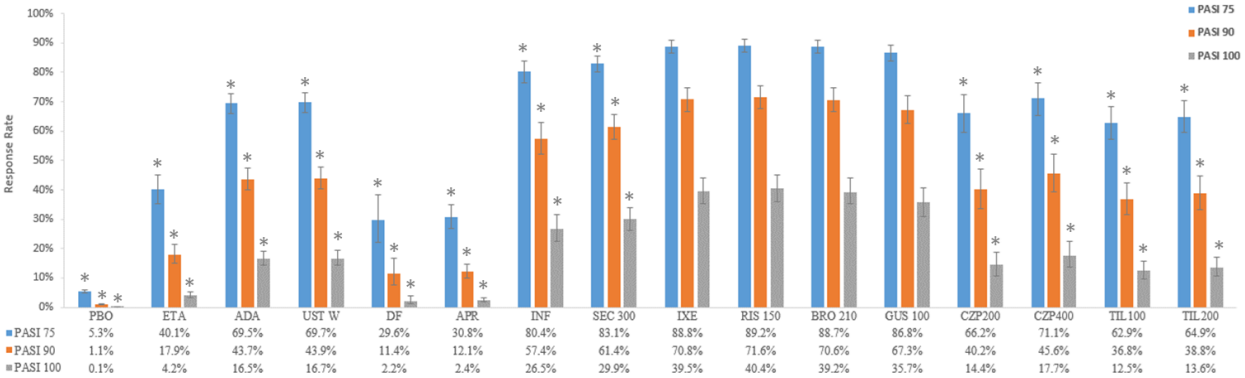
са рандомизирани, фаза 3, двойно-слепи клинични проучвания за оценка на безопасността и ефикасността на **Rizankizumab в сравнение с Ustekinumab** и placebo.
Резултати: ***UltIMMa-1 (NCT02684370)***
PASI 90 на седмица 16 - RZB: 75.3%, PBO: 4.9%; *PASI 90 на седмица 52* - RZB: 81.9%, UST: 44.0%, PBO/RZB: 78.4%; *sPGA 0/1 на седмица 16*- RZB: 87.8%, PBO: 7.8%; *sPGA 0/1 на седмица 52*- RZB: 86.2%, UST: 54.0%, PBO/RZB: 90.7%; *sPGA 0 на седмица 16* - RZB: 36.8%, UST: 14%, PBO: 2.0%; *sPGA 0 на седмица 52* - RZB: 57.6%, UST: 21.0%, PBO/RZB: 54.6%; *PASI 100 на седмица 16* - RZB: 35.9%, UST: 12.0%, PBO: 0.0%; *PASI 100 на седмица 52* - RZB: 56.3%, UST: 21.0%, PBO/RZB: 54.6%
Резултати: ***UltIMMa-2 (NCT02684357)***
PASI 90 на седмица 16 - RZB: 74.8%,PBO: 2.0%; *PASI 90 на седмица 52 - RZB: 80.6%, UST: 50.5%, PBO/RZB: 85.1%; sPGA 0/1 на седмица 16* - RZB: 83.7%,PBO: 5.1%; *sPGA 0/1 на седмица 52* - RZB: 83.3%, PBO/RZB: 87.2%; *sPGA 0 на седмица 16* - RZB: 51.0%, UST: 25.3%, PBO: 3.1%; *sPGA 0 на седмица 52* - RZB: 59.6%, UST: 30.3%, PBO/RZB: 67.0%; *PASI 100 на седмица 16* - RZB: 50.7%, UST: 24.2%, PBO: 2.0%; *PASI 100 на седмица 52* - *RZB: 59.5%, UST: 30.3%, PBO/RZB: 67.0%*

Клинично проучване IMMvent (NCT02694523)
IMMvent е рандомизирано, двойно-сляпо проучване за оценка на ефикасността и безопасността на **Rizankizumab в сравнение с Adalimumab** след 16-седмично лечение и след незадоволителен отговор от лечение с adalimumab в продължение на 44 седмици.
Резултати: PASI 90 на седмица 16 - RZB: 72%, ADA: 47%, p<0.001; *PASI 90 на седмица 44* - RZB: 66%, ADA: 21%, p<0.001; *sPGA 0/1 на седмица 16* - RZB: 84%, ADA: 60%, p<0.001; *PASI 100 на седмица 16* - RZB: 40%, ADA: 23%, p<0.001; *PASI 100 на седмица 44* - RZB: 40%, ADA: 7%, p<0.001

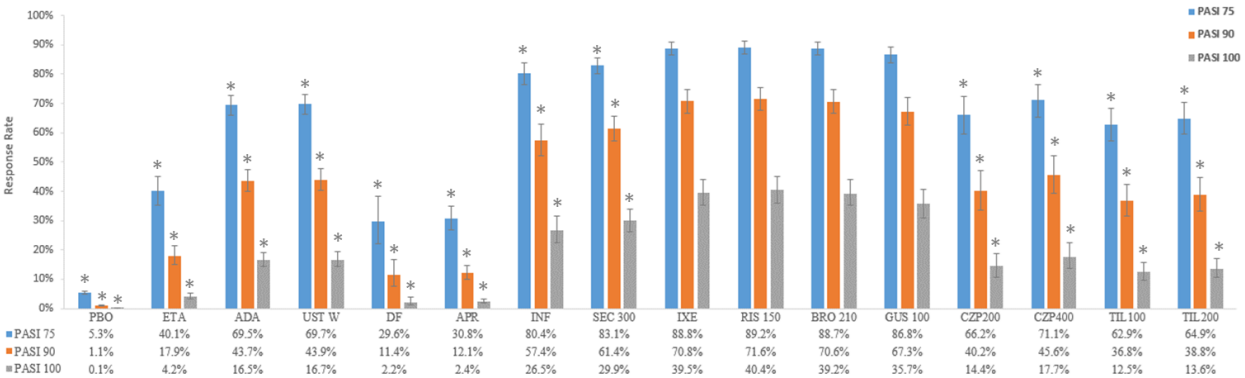
Клинично проучване IMMhance (NCT02672852)
IMMhance е рандомизирано, двойно-сляпо, 104 седмично проучване с цел оценка на безопасността и ефикасността при спирането и повторното лечение с **Rizankizumab**
Резултати: PASI 90 на седмица 4 - RZB: 7.1%, PBO: 0.0%,, p<0.001; *PASI 90 на седмица 16* - RZB: 73.2%, PBO: 2.0%, p<0.001 (NRI анализ); *sPGA 0/1 на седмица 4* - RZB: 32.9%, PBO: 0.0 %, p<0.001; *sPGA 0/1 на седмица 16* - RZB: 83.5%, PBO: 7.0%, p<0.001 (NRI анализ); *PASI 100 скор на седмица 4* - RZB: 2.2%, PBO: 0.0%, p<0.05; *PASI 100 на седмица 16* - RZB: 47.2%, PBO: 1.0%, p<0.001 (NRI анализ); *PASI 75 на седмица 16* - RZB: 88.7%, PBO: 8.0%, p<0.001 (NRI анализ); *sPGA 0 на седмица 4* - RZB: 2.2%, PBO: 0.0 %, p<0.05; ***sPGA 0 на седмица 8*** - RZB: 21.4%, PBO: 0.0%, p<0.001; *sPGA 0 на седмица 12* - RZB: 40.0%, PBO: 1.0%, p<0.001; *sPGA 0 на седмица 16* - RZB: 46.4%, PBO: 1.0%, p<0.001 (NRI анализ); *DLQI 0/1 на седмица 16* - RZB: 65.4%, PBO: 3.0%

Описание на мета-анализи
Представени са резултатите от систематичен преглед на литературата, с цел оценка на краткосрочните и дългосрочните подобрения на безопасността, ефикасността и HRQoL, наблюдавани при тези терапии. Включени са следните терапии: анти-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept и infliximab), анти-IL (brodalumab, guselkumab, ixekizumab, risankizumab, secukinumab, tildrakizumab, and ustekinumab) и анти-PDE4 (apremilast) и естер на фумарова киселина (dimethyl fumarate). Този мета-анализ на Bayesian (NMA), оценява вероятностите за PASI 90/100, като се използват данни, получени от 10-16 седмица на

клиничните проучвания**.** PASI проценти на седмици 44-60 също се оценяват на базата на данни от проучвания, в които лечението продължава и в поддържаща фаза.
Включени общо 60 клинични проучвания. Констатира се , че от 13-те лечения, включени в анализа, risankizumab има най-високи стойности на PASI 90/100 (съответно 71,6% и 40,4%).
Резултати от PASI за лечение при умерен до тежък псориазис
Risankizumab има сигнификантно по-високи нива на PASI 90/100 в сравнение с. etanercept, adalimumab, ustekinumab, certolizumab pegol, tildrakizumab, dimethyl fumarate и apremilast. Risankizumab също има сигнификантно по-високи стойности от secukinumab и infliximab на 16-та седмица (p <0.05) - фигура № 1.
Дългосрочни PASI данни (44-60 седмица) са изчислени за 10 терапии чрез мета-анализ на 23 изпитвания, при които първоначалното лечение продъжава и до 60 седмица. (Фигура 2). Дългосрочните данни са докладвани само за доза от 50 mg два пъти седмично за etanercept; PASI 100 не са докладвани за apremilast, etanercept и infliximab . Risankizumab има значително по-висок процент на PASI 90/100 отговор в седмици 44-60 в сравнение с etanercept, adalimumab, ustekinumab и infliximab (p <0,05).
Сред тези пет лечения, risankizumab постига сигнификантно по-висок PASI 90 в сравнение със secukinumab и ixekizumab , както и сигнификантно по-висок PASI 100 в сравнение със secukinumab и guselkumab (p <0,05).



Фигура 1. Очаквани PASI 75 / 90 / 100 стойности при терапиите за лечение на псориазис на 10-16 седмица



Фигура 2 . Резултати от мета- анализа на седмица 44-60.

Данни за безопасност

Обобщение на профила на безопасност

Общо 2234 пациенти с псориазис в клиничните проучвания са приемали risankizumab, което представлява 2167 пациентогодини експозиция. От тях 1208 участници с псориазис са с експозиция на risankizumab най-малко една година.

Като цяло са оценени 1306 участници в групата на 150 mg risankizumab. Сериозни нежелани събития настъпват при 2,4% от групата на risankizumab (9,9 събития на 100 пациентогодини), 4,0% от placebo групата (17,4 събития на 100 пациентогодини), 5,0% от групата на ustekinumab (18,4 събития на 100 пациентогодини) и 3,0% от групата на adalimumab (14,7 събития на 100 пациентогодини).

Нежеланите реакции за risankizumab според клиничните проучвания са изброени по системо-органни класове и според честотата по MedDRA конвенцията:

Инфекции и инфестации:

- Инфекции на горните дихателни пътища, включва инфекции на дихателните пътища (вирусни, бактериални или неуточнени), синузит (включително остър), ринит, назофарингит, фарингит (включително вирусен), тонзилит - Много чести;
- Tinea инфекции, включва tinea pedis, tinea cruris, tinea на тялото, tinea versicolor, tinea manuum, онихомикоза – Чести;
- Фоликулит – Нечести.

Нарушения на нервната система:

Главоболие, включва главоболие, тензионно главоболие, синусово главоболие – Чести.

Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение:

- Умора, включва умора, астения - Чести
- Реакции на мястото на инжектиране, включва кръвонасядане на мястото на инжектиране, еритема, хематом, кръвоизлив, дразнене, болка, сърбеж, реакция, подуване - Чести

В сравнение с началните 16 седмици от лечението с risankizumab честотите на нежеланите реакции са подобни и не са установени нови нежелани реакции при онези участници, които са с експозиция максимум 77 седмици.

Данни за сравнителни алтернативи

Сравнителните алтернативи са съобразени с терапевтичните ръководства за лечение на псориазис и лекарствените продукти, налични в България и включени в ПЛС: adalimumab, etanercept, secukinumab, ustekinumab, ixekizumab и infliximab. Подбраните компаратори обхващат всички налични в България класове биологични лечения. Препоръчително е в терапевтичната последователност да присъстват TNF-α инхибитор, IL-17 инхибитор и/или IL-23 инхибитор.

Таблица 3. Налични биологични терапии за лечение на псориазис в България

Терапия	Механизъм на действие	Начин на приложение
Adalimumab	TNF-α	подкожна инжекция
Etanercept	TNF-α	подкожна инжекция
Infliximab	TNF-α	интравенозна инфузия
Secukinumab	IL-17A	подкожна инжекция
Ixekizumab	IL-17A	подкожна инжекция
Ustekinumab	IL-12/IL-23 p40	подкожна инжекция

Фармако-икономически показатели

Публикувани оценки на здравната технология, извършени от държавни институции за целите на друга национална система на здравеопазване

Представени са оценки на здравната технология, извършени от: NICE UK, TLV Швеция и CADTH Канада, всички са положителни, като се препоръчва предписването/реимбурсирането да бъде при определени условия.

Приложен анализ

Използван е фармакоикономически анализ разход-полезност с измерител на резултата година живот, съобразен с качеството (QALY). Като сравнителни алтернативи са използвани Adalimumab, Etanercept, Secukinumab, Ustekinumab, Ixekizumab, Infliximab, които се прилагат за терапия на умерено тежък до тежък плакатен псориазис.
Анализът е от гледна точка на заплащащата институция НЗОК с дисконтиране 3,5 % на разходите и ползите и с включен анализ на чувствителността. Избран е 10-годишен времеви хоризонт.
Приложеният модел се основава на оценка на промяната в здравните ползи спрямо изходното ниво. Използван е въпросникът EQ-5D-5L за оценка на качеството на живот, на база проучванията UltIMMa-1 и UltIMMa-2 като са регистрирани на изходно ниво, седмица 12, седмица 16 и седмица 52.
Приложен е мрежов метаанализ за сравнителна терапевтична ефикасност на risankizumab за лечение на пациенти с псориазис при основния сценарий (когато след първа линия лечение с биологична терапия, пациентите преминават директно към BSC) и вторият вариант на основния сценарий (след първа линия на лечение с биологична терапия, са включени още няколко линии биологична терапия преди преминаване към BSC).
Изграден е Марков модел при 10 годишен времеви хоризонт. Продължителността на цикъла е 4 седмици. Моделът включва следните здравни състояния: период на първичен отговор при първа линия лечение; период на поддържаща терапия при първа линия; период на първичен отговор при втора линия; период на поддържаща терапия при втора линия; период на първичен отговор при трета линия; период на поддържаща терапия при трета линия; най-добро поддържащо лечение (BSC); смърт.

Не е приложим анализ на подгрупи.
Анализ разход-полезност при първа линия на терапия, основен сценарий при вариант 1 (когато пациентите директно преминават към BSC на втора линия на лечение) – сравнението показва, че терапията с risankizumab е стойностно ефективна спрямо ixekizumab и secukinumab, а спрямо останалите терапевтични алтернативи инкрементално съотношение надхвърля прага на рентабилност.

При вариант 2 (когато в терапевтичната последователност на пациентите са включени още две допълнителни линии на биологично лечение, преди преминаване към BSC) – терапията с risankizumab е стойностно ефективна спрямо secukinumab.
Анализ разход-полезност при втора линия на терапия, допълнителен сценарии – терапията с risankizumab е доминантна спрямо терапията с ixekizumab и спрямо secukinumab, а сравнението с останалите алтернативи показва повече здравни ползи при по-висок разход за пациент.
Резултатите от проведения анализ на чувствителността показват, че най-голямо влияние върху стойността на ICER оказват здравните ползи при сравнението на терапията с adalimumab и infliximab. При сравнение с etanercept, ustekinumab най-значително влияят здравните ползи от терапията с risankizumab, а по отношение на терапията със secukinumab ICER се повлиява предимно от разходите и за двете терапии.

Разходи за оценяваната здравна технология
Посочени са всички разходи, които се генерират от новата здравна технология. Цените на лекарствените продукти са изчислени на база регистрирани дозови режими и цени в Позитивен лекарствен списък в България към август 2019 г. Изчислени са разходи за приложение на лекарствата, за проследяване на заболяването, за BSC при липса на отговор към лечението, за овладяване на нежелани лекарствени реакции (НЛР), разходи за risankizumab - представена цената на една опаковка, на един флакон и стойност на терапия за периода на първичен отговор и поддържащо лечение и разходи за лечение с терапевтични алтернативи.

Анализ на бюджетното въздействие

Анализът на бюджетното въздействие е проведен от гледната точка на НЗОК, времевият хоризонт е 5 години. По данни от IQVIA пациентите с псориазис на биологично лечение през 2018 г. за България са с около 25% повече в сравнение с 2017 г. Въз основа на тази тенденция се очаква броят пациенти, които ще се лекуват следващите години, да нарасне, а броят пациенти, които преминават на терапия с risankizumab всяка следваща година да се увеличава от 45 през първата година до 400 през петата година.
Представената Торнадо диаграма показва, че бюджетното въздействие се повлиява в най-голяма степен от цената на терапията с алтернативи и цената на терапията с risankizumab. Промяната в броя на пациентите оказва незначително влияние върху бюджетното въздействие.
Предположенията за навлизане на пазара на новата технология са да доведе до спестявания, тъй като част от пациентите, които сега се лекуват с алтернативните продукти с по-високи разходи, се очаква да преминат на терапия с risankizumab.

Заключение

Skyrizi (risankizumab) е високоселективен IL-23 инхибитор, който предоставя нова и голяма възможност в лечението на хроничния плакатен псориазис. В обширна клинична програма новата здравна технология води до значително изчистване на кожата и облекчаване на симптомите на псориазис само след едномесечно лечение. Подобрението е клинично значимо и трайно при всички подгрупи пациенти. В допълнение, risankizumab е с добър профил на безопасност и опростен режим на приложение, които се асоциират с благоприятна промяна в качеството на живот на пациентите. Анализът на бюджетното въздействие, изготвен от гледна точка на НЗОК, илюстрира спестяване на разходите на заплащащата институция при включването на продукта в ПЛС. При предвиденото разпределение на пациентите спрямо терапевтичните алтернативи, разходите за 5 годишен период намаляват.