



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: RISANKIZUMABUM

INDICAȚIA: tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Data depunerii dosarului

23.12.2019

Numărul dosarului

9113

PUNCTAJ: 100





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Risankizumabum

1.2. DC: SKYRIZI 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

1.3 Cod ATC: L04AC18

1.4. Data eliberării APP: 26.04.2019

1.5. Deținătorul de APP: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG –Germania, reprezentat prin Abbvie SRL

1.6. Tip DCI: nouă

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în seringă preumplută
Concentrația	75 mg/0.83 ml
Calea de administrare	injectabilă
Mărimea ambalajului	Cutie cu 2 seringi preumplute din sticla, cu ac fixat într-un sistem de protecție automată a acului X 0,83 ml soluție injectabilă (75 mg risankizumabum) + 2 tampoane cu alcool

1.8. Preț conform OMS 1165 din 24 iunie 2020 :

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	13911,22 Ron
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	6.955,61 Ron

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP-ului **SKYRIZI 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută**

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.	Doza recomandată de Skyrizi este de 150 mg (două injecții a câte 75 mg), administrată prin injecție subcutanată în săptămâna 0, în săptămâna 4 și, ulterior, la intervale de 12 săptămâni.	Tratament cronic.

Grupe speciale de pacienți:

Vârștnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei. Sunt disponibile informații limitate la pacienții cu vârsta ≥65 de ani.

Insuficiență renală sau hepatică

Nu au fost efectuate studii specifice pentru evaluarea efectului insuficienței renale sau hepatice asupra farmacocineticii Skyrizi. În general, nu se așteaptă ca aceste afecțiuni să aibă un impact semnificativ asupra farmacocineticii anticorpilor monoclonali și, prin urmare, nu sunt necesare ajustări ale dozei.

Copii și adolescenți



Siguranța și eficacitatea Skyrizi la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Nu există nicio indicație relevantă pentru Skyrizi la copii cu vârsta sub 6 ani în tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever.

Pacienți supraponderali

Nu este necesară ajustarea dozei.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR) – HAS

Produsul Skyrizi a fost evaluat de către Comisia de Transparență din cadrul HAS, iar raportul de evaluare a fost publicat în data de 06 noiembrie 2019.

Comitetul a concluzionat că:

- **Beneficiul terapeutic** estimat al medicamentului Skyrizi **este important** pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică, definit prin următoarele 2 elemente:

- un eșec (răspuns insuficient, contraindicație sau intoleranță) la cel puțin două tratamente prin tratamente sistemice non-biologice și fototerapie;

- o formă extinsă și/sau un impact psihosocial.

Pentru alte forme de psoriazis în plăci, tratamentul cu Skyrizi este insuficient pentru a se justifica rambursarea.

Luând în considerare :

- demonstrarea superiorității risankizumab în comparație cu adalimumab (HUMIRA) și ustekinumab (STELARA) cu diferențe relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește procentul de dispariție completă sau aproape completă a leziunilor (sPGA = 0 sau 1) și procentajul răspunsurilor PASI 90 după 16 săptămâni (co-criterii de judecată principală) și menținerea acestei superiorități până la săptămâna 52;

- non-inferioritatea risankizumab în comparație cu secukinumab (COSENTYX) pentru procentul de răspunsuri PASI 90 în săptămâna 16;

- un profil de toleranță comparabil cu cel al altor anti-interleukine;

- lipsa datelor privind eficacitatea și toleranța pe termen lung (dincolo de 104 săptămâni);

Comisia consideră că medicamentul Skyrizi 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută nu aduce un beneficiu terapeutic adițional (ASMR V) comparativ cu COSENTYX la adulți cu psoriazis în plăci, definit de:

- un eșec (răspuns insuficient, contraindicație sau intoleranță) la cel puțin două tratamente prin tratamente non - biologice sistemice și fototerapie

- și o formă extinsă și/ sau cu un impact psihosocial semnificativ.

Având în vedere riscul reacției de hipersensibilitate cu risankizumab administrat subcutanat, Comitetul pentru transparență recomandă ca prima injecție subcutanată să se efectueze într-o structură de îngrijire adecvată.

2.2 ETM bazată pe cost-eficacitate – NICE

Raportul NICE evidențiază că DCI Skyrizi este **recomandat ca o opțiune terapeutică** pentru tratarea afecțiunii de psoriazis în plăci, numai dacă:

1. boala este severă, așa cum este definită de un total al zonei de psoriazis și al indicelui de severitate (PASI) de 10 sau mai mult și un indice de calitate al vieții dermatologice (DLQI) de mai mult de 10;
2. boala nu a răspuns adecvat la alte terapii sistemice, inclusiv ciclosporină, metotrexat și PUVA (radiații ultraviolete cu psoralen și undă lungă), sau aceste opțiuni sunt contraindicate sau nu sunt tolerate;
3. compania furnizează medicamentul conform aranjamentului comercial.

Tratamentul cu risankizumab se oprește după 16 săptămâni dacă psoriazisul nu a răspuns adecvat. Un răspuns adecvat este definit ca: o reducere de 75% a scorului PASI (PASI 75) de la momentul începerii tratamentului cu o reducere de 50% a scorului PASI (PASI 50) și o reducere de 5 puncte a DLQI de la începerea tratamentului.

Când se utilizează PASI, profesioniștii din domeniul sănătății ar trebui să țină cont de aspectul culorii pielii și de modul în care acest lucru ar putea afecta scorul PASI, și să facă ajustările clinice pe care le consideră adecvate.

Când folosesc DLQI, profesioniștii din domeniul sănătății ar trebui să țină seama de orice dizabilități fizice, psihice, senzoriale sau de învățare, sau de deficiențe de comunicare, care ar putea afecta răspunsurile la DLQI și să facă orice ajustările pe care le consideră adecvate.

Risankizumab este propus ca o alternativă la alte terapii biologice deja recomandate de NICE pentru tratarea psoriazisului plăcii sever la adulți. Dovezile din studiile clinice arată că risankizumab este mai eficient decât adalimumab și ustekinumab. Comparațiile indirecte sugerează că este probabil ca risankizumab să ofere beneficii similare pentru sănătate în comparație cu guselkumab și rate mai bune de răspuns PASI în comparație cu multe alte terapii biologice.

Pentru compararea costurilor, este oportun să se compare risankizumab cu guselkumab. Costurile totale asociate cu risankizumab sunt similare sau mai mici decât cele asociate cu guselkumab. Prin urmare, risankizumab este recomandat ca o opțiune de utilizare în SNS pentru psoriazisul în plăci sever care nu a răspuns la tratamente non-biologice sistemice sau dacă acestea sunt contraindicate sau nu sunt tolerate.

Compania a propus că risankizumab ar trebui să fie considerat la adulți ca o alternativă la alte terapii biologice pentru psoriazis care nu au răspuns în mod adecvat la tratament sistemic non-biologic sau fototerapie sau dacă acestea sunt contraindicate sau nu sunt tolerate. Problema deciziei propuse de companie a fost mai restrânsă decât



autorizația de punere pe piață a risankizumab, deoarece excludea persoanele care nu au avut terapie sistemică non-biologică sau fototerapie. Cu toate acestea, comitetul a fost de acord că populația propusă este în concordanță cu recomandările anterioare NICE pentru tratamente biologice pentru psoriazis și cu utilizarea lor în practica clinică. Compania a prezentat o comparație cu un tratament biologic recomandat de NICE (guselkumab). Comitetul a fost de acord că acest lucru este în concordanță cu criteriile pentru o evaluare a comparației de costuri. Comitetul a amintit că ghidul de evaluare a tehnologiei NICE privind guselkumab recomandă ca tratamentul să se oprească dacă nu există un răspuns adecvat la 16 săptămâni.

Risankizumab a fost studiat în 4 studii randomizate controlate, inclusiv un număr de aproximativ 2.200 de adulți cu psoriazis în plăci. A fost comparat direct cu ustekinumab în 2 procese (UltIMMa-1 și UltIMMa-2) și cu adalimumab în procesul IMMvent. În aceste studii, risankizumab a fost asociat cu îmbunătățiri semnificative statistic în comparație cu ustekinumab și adalimumab în rezultatele primare și secundare, inclusiv ratele de răspuns PASI. Comitetul a menționat că o îmbunătățire a răspunsului PASI 90, un obiectiv principal al studiilor, este deosebit de importantă pentru pacienți. Risankizumab a fost asociat cu un răspuns PASI 90 mai mare la săptămâna 16 decât ustekinumab (UltIMMa - 1: Ratele de răspuns PASI 90 75,3% și, respectiv, 42,0%, $p < 0,001$) sau adalimumab (IMMvent: PASI 90 rate de răspuns 72,4% și, respectiv, 47,4%, $p < 0,001$). Comitetul a acceptat că rezultatele acestor studii au arătat că risankizumab a fost mai eficient decât adalimumab și ustekinumab.

Compania a prezentat o analiză de comparație a costurilor și a prezentat modele de costuri ale risankizumab și ale comparatorului guselkumab pe parcursul a 10 ani. S-a avut în vedere oprirea tratamentului bazat pe ratele de răspuns PASI 75, care a fost în concordanță cu regulile de oprire specificate în ghidurile de evaluare a tehnologiei NICE pentru guselkumab. Analiza caz-bază a utilizat aceleași rate de răspuns PASI 75 și a aplicat aceeași rată de oprire pe termen lung a tratamentului în timpul terapiei de întreținere atât pentru risankizumab, cât și pentru guselkumab. Comitetul a acceptat modelul de caz al companiei. Ținând cont de schemele confidențiale de acces ale pacienților pentru risankizumab și guselkumab, comitetul a concluzionat că costurile totale asociate cu risankizumab au fost similare sau mai mici decât cele asociate cu guselkumab (rezultatele exacte nu pot fi raportate, deoarece reducerile sunt confidențiale).

Comitetul a concluzionat că criteriile pentru compararea costurilor pozitive au fost îndeplinite, deoarece:

- risankizumab a oferit beneficii generale similare pentru sănătate cu guselkumab
- costurile totale asociate cu risankizumab au fost similare sau mai mici decât costurile totale asociate cu guselkumab.

Prin urmare, comitetul a recomandat risankizumab ca opțiune pentru tratarea psoriazisului în plăci la adulți.

2.3. ETM bazată pe cost-eficacitate – SMC

Consortiul scoțian pentru medicamente (SMC) a încheiat evaluarea medicamentului risankizumab pe data de 06.09.2019, risankizumab (Skyrizi) fiind **acceptat pentru utilizare restricționată** respectiv pentru pacienții care nu au reușit să răspundă la terapiile sistemice convenționale (inclusiv Ciclosporină, Metotrexat și fototerapie), sunt intoleranți sau au o contraindicație la aceste tratamente. Aceste mențiuni nu reprezintă restricții pentru indicația prevăzută în RCP. Tratamentul psoriazisului cuprinde terapii topice, sistemice non-biologice (prima linie terapeutică, e.g. metotrexat, ciclosporină), fototerapie și biologice (considerate ca a doua linie de tratament).

Tratamentul cu risankizumab a fost superior celui placebo, un inhibitor al factorului de necroză tumorală și al inhibitorului interleukinei 12/23 în îmbunătățirea simptomelor pacienților adulți cu psoriazis în plăci moderat până la sever.

2.4 ETM bazată pe cost-eficacitate – IQWiG

În conformitate cu art. §35a din Codul Social (SGB) Cartea V, Comisia Federală Comună (GBA) a solicitat Institutului pentru Calitate și Eficiență în Ocrotirea Sănătății (IQWiG) evaluarea beneficiului medicamentului Skyrizi. Dosarul a fost înaintat IQWiG la 02.05.2019. Medicamentul cu DCI Risankizumab a primit **avizul pozitiv, fără restricții** comparativ cu RCP pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

La 7 octombrie 2019, Comitetul comun federal (G-BA) a solicitat către Institutul pentru calitate și eficiență în asistența medicală (IQWiG) să efectueze evaluări suplimentare pentru Comisia A19-41 (Risankizumab - Evaluarea beneficiilor în conformitate cu a35a Cartea Codului Social V)¹. Cele 2 studii randomizate controlate (RCT) UltIMMa-1 și UltIMMa-2 au fost utilizate pentru evaluarea beneficiilor risankizumab la pacienții adulți cu psoriazis în plăci moderat până la sever, cu răspuns inadecvat sau intoleranță la terapia sistemică.

La prima evaluare a beneficiului au fost utilizați următorii termeni, cu scopul simplificării și pentru a facilita înțelegerea textului:

- întrebarea A: pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru terapia convențională în cadrul terapiei sistemice inițiale;
- întrebarea B: pacienți adulți care au prezentat răspuns terapeutic sau intoleranță la terapia sistemică;

Pentru chestiunea A, spre deosebire de G-BA, compania farmaceutică se referă la pacienții adulți cu psoriazis în plăci moderat până la sever care sunt eligibili pentru terapie sistemică inițială ca populație relevantă și, de asemenea, include pacienți care sunt eligibili pentru terapie sistemică cu medicamente convenționale. De



asemenea, pe baza rezultatelor terapiei comparative adecvate la 12.09.2018, aceasta a desemnat drept terapii comparative adalimumab, ciclosporina, metotrexat, ixekizumab, fototerapia (ultraviolete de tip B cu bandă îngustă [NB-UV-B], balneofototerapie) sau secukinumab. În plus, având în vedere ultima discuție consultativă purtată cu G-BA în 12 aprilie 2018, compania farmaceutică a numit esterii acidului fumaric drept terapie comparativă și i-a selectat din aceste opțiuni. Această procedură nu este adecvată. Esterii acidului fumaric, metotrexatul, ciclosporina și fototerapia (NB-UV-B, balneofototerapia) nu reprezintă opțiuni ale terapiei comparative adecvate specificate de G-BA. În plus, aceasta include și opțiunea guselkumab, care nu a fost numită de companie.

Pentru chestiunea B, compania selectează dintre opțiuni ustekinumab, această procedură fiind adecvată. Cu toate acestea, spre deosebire de determinarea terapiei comparative adecvate de către G-BA, compania farmaceutică nu a menționat guselkumab ca opțiune suplimentară.

În ambele chestiuni se iau în considerare populația și terapia comparativă adecvată stabilite de G-BA.

Evaluarea a fost realizată prin intermediul rezultatelor relevante pentru pacienți pe baza datelor furnizate de către compania farmaceutică în dosar. Pentru determinarea beneficiului suplimentar au fost realizate studii randomizate controlate cu o durată minimă de 24 de săptămâni.

1. Rezultate la întrebarea A: pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru terapia convențională în cadrul terapiei sistemice inițiale

Compania farmaceutică a prezentat rezultatele RCT M16-178 în chestiunea A. Studiul M16-178 este un studiu deschis, randomizat, de comparare a risankizumab cu esterii acidului fumaric la adulții cu psoriazis în plăci moderat până la sever. Pacienții incluși trebuie să nu mai fi fost supuși unui tratament sistemic sau trebuie să fie eligibili pentru un tratament sistemic. În plus, trebuie să fie eligibili pentru tratamentul cu esterii ai acidului fumaric, ciclosporină, metotrexat sau fototerapie.

Din motivele prezentate mai jos, datele prezentate de compania farmaceutică nu sunt adecvate pentru a deduce afirmații privind beneficiul suplimentar al substanței risankizumab față de terapia comparativă adecvată:

- Intervenția comparativă cu esterii ai acidului fumaric, aleasă de compania farmaceutică, nu reprezintă o opțiune a terapiei comparative adecvate stabilite de G-BA în chestiunea A. În cadrul reevaluării stadiului general acceptat al celor mai recente informații științifice, G-BA a informat compania farmaceutică pe 12.09.2018 cu privire la modificarea terapiei comparative adecvate. Conform modificării respective, precum și conform actualizărilor din data de 02.05.2019 cu privire la terapia comparativă adecvată, esterii acidului fumaric nu mai reprezintă opțiune a terapiei comparative adecvate.

Prin urmare, compararea risankizumab cu esterii acidului fumaric nu este relevantă în prezenta chestiune.

- În cadrul ajustării terapiei comparative adecvate de către G-BA la 02.05.2019, a rezultat, de asemenea, o modificare a modului de alcătuire a populației de pacienți pentru chestiunea A. În consecință, sunt incluși doar pacienții de la chestiunea A care nu sunt eligibili pentru terapia convențională în cadrul terapiei sistemice inițiale. Cu



toate acestea, studiul M16-178 include în mod explicit pacienți care sunt adecvați pentru terapie sistemică inițială cu o substanță activă convențională (de ex. esterii acidului fumaric, metotrexat sau ciclosporină). Prin urmare, populația inclusă nu corespunde pacienților eligibili pentru chestiunea A formulată de G-BA și nu este relevantă în prezenta chestiune.

Totuși, G-BA a oferit companiei farmaceutice posibilitatea de a completa în dosar rezultatele studiului M16-178 de comparare directă a risankizumab față de esterii acidului fumaric, astfel încât aspectele să poată fi supuse discuțiilor în dosarul de evaluare a beneficiilor, precum și în procedura depunerii de comentarii. G-BA a solicitat, de asemenea, IQWiG să evalueze și să prezinte suplimentar rezultatele studiului M16-178, în cadrul evaluării beneficiului. Această prezentare se găsește în Anexa A din prezenta evaluare.

2. Rezultate la întrebarea B: pacienți adulți care au prezentat răspuns terapeutic inadecvat sau intoleranță la terapia sistemică

Pentru evaluarea beneficiului terapeutic suplimentar al risankizumab în tratamentul pacienților adulți care au prezentat răspuns terapeutic inadecvat sau intoleranță la terapia sistemică, compania farmaceutică include următoarele RCT: UltIMMa-1 și UltIMMa-2.

Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar, grupuri de pacienți cu beneficiu suplimentar semnificativ din punct de vedere terapeutic

În baza rezultatelor prezentate, probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar al substanței risankizumab față de terapia comparativă adecvată sunt evaluate după cum urmează:

Întrebarea A: pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru terapia convențională în cadrul terapiei sistemice inițiale

Deoarece compania farmaceutică nu a prezentat date relevante pentru evaluarea beneficiului suplimentar al risankizumab în comparație cu terapia comparativă adecvată la pacienții adulți care nu sunt eligibili pentru terapia convențională în cadrul terapiei sistemice inițiale, nu este dovedită existența unui beneficiu suplimentar al risankizumab pentru acești pacienți.

Întrebarea B: pacienți adulți care au prezentat răspuns terapeutic inadecvat sau intoleranță la terapia sistemică

În ansamblu, există doar efecte pozitive - uneori doar în subgrupuri - cu grad diferit de fiabilitate a rezultatelor (dovezi sau indicii) pentru risankizumab față de ustekinumab, în categoriile de obiective: morbiditate și calitate a vieții în materie de sănătate. Proporția variază de la semnificativ până la redus sau necuantificabil. Pentru remisie (PASI 100) există dovada unui beneficiu suplimentar semnificativ.

Rezumând, la pacienții adulți cu psoriazis în plăci moderat până la sever care au prezentat răspuns terapeutic inadecvat sau intoleranță la terapia sistemică s-a dovedit **existența unui beneficiu suplimentar semnificativ al risankizumab față de ustekinumab**. Tabelul nr. 4 redă o sinteză a probabilității și amplitudinii beneficiului suplimentar al risankizumab.



Tabel nr. 4: Risankizumab – Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar

Întrebare	Indicație	Terapie comparativă adecvată	Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar
A	pacienți adulți cu psoriazis în plăci moderat până la sever, care nu sunt eligibili pentru terapia convențională în cadrul terapiei sistemice inițiale	adalimumab sau guselkumab sau ixekizumab sau secukinumab	nu s-a dovedit beneficiu suplimentar
B	pacienți adulți cu psoriazis în plăci moderat până la sever, care au prezentat răspuns terapeutic inadecvat sau intoleranță la terapia sistemică	adalimumab sau guselkumab sau infliximab sau ixekizumab sau secukinumab sau ustekinumab	dovadă a unui beneficiu suplimentar semnificativ

Obiectivul raportului l-a constituit evaluarea beneficiului suplimentar al risankizumab față de terapia comparativă adecvată a psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică. Au rezultat 2 întrebări de cercetare pentru care G-BA a stabilit terapiile comparative adecvate redate în tabelul tabel nr. 5.

Tabel nr. 5: Chestiuni cu privire la evaluarea beneficiului substanței risankizumab

Întrebare	Indicație	Terapie comparativă adecvată ^a
A	pacienți adulți cu psoriazis în plăci moderat până la sever, care nu sunt eligibili pentru terapia convențională în cadrul terapiei sistemice inițiale	adalimumab sau guselkumab sau ixekizumab sau secukinumab
B	pacienți adulți cu psoriazis în plăci moderat până la sever, care au prezentat răspuns terapeutic inadecvat sau intoleranță la terapia sistemică	adalimumab sau guselkumab sau infliximab sau ixekizumab sau secukinumab sau ustekinumab

a: Este prezentată terapia comparativă adecvată stabilită de G-BA. În cazurile în care compania farmaceutică poate alege o terapie comparativă adecvată dintre cele stabilite de G-BA, respectiva alegere a companiei farmaceutice este marcată cu caractere **aldine**.

G-BA: Comitetul federal comun.

Stabilirea de către G-BA a terapiei comparative adecvate menționate în tabelul (ultima revizuire în mai 2019) s-a realizat odată cu depunerea dosarului de către compania farmaceutică. Spre deosebire de cele stabilite de G-BA, compania farmaceutică procesează în dosarul său chestiunile A și B pentru următoarele populații și terapii comparative redate mai jos:



• Întrebarea A:

- pacienți adulți cu psoriazis în plăci moderat până la sever care sunt candidați pentru terapie sistemică inițială;
- Terapie comparativă (pe baza ultimei revizuiți la 12.09.2018): adalimumab sau ciclosporină sau ixekizumab sau metotrexat sau fototerapie (ultraviolete de tip B cu bandă îngustă [NB-UV-B]), balneofototerapie) sau secukinumab. În plus, având în vedere discuția consultativă finală cu privire la dosar, din 12 aprilie 2018, compania farmaceutică a numit esterii acidului fumaric drept terapie comparativă și a selectat, de asemenea, esterii acidului fumaric din aceste opțiuni.

• Întrebarea B:

- Pacienți adulți cu psoriazis în plăci moderat până la sever, care au prezentat răspuns terapeutic inadecvat la terapia sistemică;
- Terapie comparativă: adalimumab sau infliximab sau ixekizumab sau secukinumab sau ustekinumab. Dintre opțiuni, compania farmaceutică a ales ustekinumab.

Pentru prezenta întrebării A, se are în vedere atât populația de pacienți, cât și terapia comparativă adecvată specificată de G-BA, redată în tabelul 5². Esterii acidului fumaric, metotrexatul, ciclosporina și fototerapia (NB-UV-B, balneofototerapia) nu mai reprezintă opțiuni ale terapiei comparative adecvate specificate de G-BA. În plus, aceasta include și opțiunea guselkumab, care nu a fost numită de companie. În cazul esterilor acidului fumaric, cele stabilite de G-BA se bazează pe reevaluarea stadiului general acceptat al celor mai recente informații științifice. G-BA a informat compania farmaceutică în acest sens la data de 12.09.2018. Odată cu ajustarea terapiei comparative adecvate de către G-BA la 02.05.2019, a rezultat, de asemenea, o ajustare cu privire la alcătuirea populației de pacienți. În consecință, sunt incluși doar pacienții de la chestiunea A care nu sunt eligibili pentru terapia convențională în cadrul terapiei sistemice inițiale. Compania farmaceutică a examinat o populație mai largă de pacienți, alcătuită din pacienți eligibili pentru terapia sistemică inițială.

Totuși, G-BA a oferit companiei farmaceutice posibilitatea de a completa în dosar rezultatele studiului M16-178 de comparare directă a risankizumab față de esterii acidului fumaric, astfel încât aspectele să poată fi supuse discuțiilor în dosarul de evaluare a beneficiilor, precum și în procedura depunerii de comentarii. G-BA a solicitat, de asemenea, IQWiG să evalueze suplimentar și să prezinte rezultatele studiului M16-178, în cadrul evaluării beneficiului.

Pentru chestiunea B, compania selectează dintre opțiuni ustekinumab. Cu toate acestea, spre deosebire de determinarea terapiei comparative adecvate de către G-BA, compania farmaceutică nu a menționat guselkumab ca opțiune suplimentară. Mai mult, descrierea populației de pacienți nu include sintagma „sau au prezentat intoleranță”. În chestiunea B se iau în considerare atât populația, cât și terapia comparativă adecvată stabilite de G-BA.



În prezenta evaluare a beneficiului sunt utilizați următorii termeni, în scopul simplificării și pentru a facilita înțelegerea textului:

- Întrebarea A: pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru terapia convențională în cadrul terapiei sistemice inițiale
- Întrebarea B: pacienți adulți care au prezentat răspuns terapeutic inadecvat sau intoleranță la terapia sistemică

Evaluarea se efectuează cu ajutorul obiectivelor relevante pentru pacienți în baza datelor din dosarul companiei farmaceutice. Pentru determinarea beneficiului suplimentar sunt realizate studii randomizate controlate (RCT) cu o durată minimă de 24 de săptămâni. Acest lucru corespunde criteriilor de includere ale companiei farmaceutice.

Rezultate privind beneficiul suplimentar

Compania farmaceutică nu a furnizat date relevante pentru evaluarea beneficiului suplimentar al risankizumab comparativ cu terapia comparativă adecvată la pacienții adulți care nu sunt eligibili pentru terapia convențională în cadrul terapiei sistemice inițiale. De aici nu rezultă niciun element care să sugereze un beneficiu suplimentar al risankizumab față de terapia comparativă adecvată; astfel **nu este dovedit un beneficiu suplimentar**.

Probabilitatea și amploarea beneficiului suplimentar

Deoarece compania farmaceutică nu a prezentat date relevante pentru evaluarea beneficiului suplimentar al risankizumab în comparație cu terapia comparativă adecvată la pacienții adulți care nu sunt eligibili pentru terapia convențională în cadrul terapiei sistemice inițiale, **nu este dovedită existența unui beneficiu suplimentar al risankizumab pentru acești pacienți**.

Datele transmise ulterior de companie pentru cele 2 studii randomizate controlate UltIMMa-1 și UltIMMa-2 au fost utilizate pentru evaluarea beneficiilor risankizumab la pacienții adulți cu psoriazis în placi moderat până la sever cu răspuns inadecvat sau intoleranță la terapia sistemică (cercetarea întrebării B din evaluarea dosarului A19-41). Aceste studii au comparat risankizumab cu ustekinumab.

Datele transmise ulterior de companie în procedura de comentarii pentru întrebarea B de cercetare au schimbat certitudinea concluziilor la nivelul rezultatelor individuale, dar acest Addendum A19-87 Versiunea 1.0 Risankizumab - Act adițional la Comisia A19-41 din 30 octombrie 2019 Institutul pentru calitate și eficiență în îngrijirea sănătății (IQWiG) - 10 - **nu a modificat concluzia generală privind beneficiul suplimentar al risankizumab din evaluarea dosarului A19-41**. Următorul tabel 7 arată rezultatul evaluării beneficiilor risankizumab, luând în considerare evaluarea dosarului A19-41 și a prezentului act adițional.

Tabelul 7: Risankizumab - probabilitatea și amploarea beneficiului adăugat

Întrebarea de cercetare	Subindication	ACTa	Probabilitatea și amploarea beneficiului adăugat
A	Pacienți adulți cu psoriazis în placă moderat până la sever, care nu sunt candidați la tratament convențional în cadrul terapiei sistemice inițiale	Adalimumab sau guselkumab sau ixekizumab sau secukinumab	Beneficiul adăugat nu este dovedit
B	Pacienți adulți cu psoriazis în plăci moderate până la severe cu răspuns inadecvat sau intoleranță la terapia sistemică	Adalimumab sau guselkumab sau infliximab sau ixekizumab sau secukinumab sau ustekinumab	Dovada unui beneficiu suplimentar considerabil

a: Prezentarea ACT-ului respectiv specificat de G-BA. În cazurile în care compania, din cauza specificației ACT-ului G-BA, ar putea alege o terapie comparativă din mai multe opțiuni, alegerea respectivă a companiei este tipărită cu caractere albine.
 ACT: terapie de comparație adecvată; G-BA: Comitetul federal

2.5 ETM bazată pe cost-eficacitate - G-BA

Pe site-ul Comitetului Federal Comun din Germania este publicat raportul de evaluare a medicamentului Skyrizi™, datat 22 noiembrie 2019 referitor la beneficiul suplimentar al medicamentului în raport cu terapia de comparație adecvată care menționează:

a) *Pacienți adulți cu psoriazis în placi moderat până la sever, care nu sunt eligibili pentru terapia convențională în contextul unei terapii sistemice inițiale.*

Terapie comparativă adecvată: - Adalimumab / Guselkumab / Ixekizumab / Secukinumab ;

Extensia și probabilitatea beneficiului suplimentar de risankizumab în comparație cu ACT:

Un beneficiu suplimentar nu este dovedit. Medicamentul cu DCI Risankizumab a primit **avizul pozitiv, fără restricții** comparativ cu RCP pentru *tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.*

b) *Pacienții adulți cu psoriazis în plăci moderat până la sever care au răspuns insuficient la terapia sistemică sau nu au tolerat-o.*

Terapie comparativă adecvată: - adalimumab sau brodalumab sau guselkumab sau infliximab sau ixekizumab sau secukinumab sau ustekinumab

Extensia și probabilitatea beneficiului suplimentar al risankizumab în comparație cu ustekinumab:

Dovada unui **beneficiu suplimentar considerabil.**

Rezultatele studiului în funcție de punctele finale:

a) Pacienți adulți cu psoriazis în placă moderat până la sever, care nu sunt eligibili pentru terapia convențională în contextul unei terapii sistemice inițiale.

Nu au fost prezentate date adecvate împotriva ACT.



b) Pacienți adulți cu psoriazis în placă moderată până la severă care au răspuns insuficient la terapia sistemică sau nu au tolerat-o.

Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu răspund după 16 săptămâni de tratament.

3. STUDII CLINICE

Psoriazisul este o boală inflamatorie cronică sistemică, multi-fațetată, mediată imun, caracterizată prin leziuni cutanate eritemato-scuamoase pruriginoase care pot afecta de la zone limitate până la întreaga suprafață corporală³. Estimările prevalenței psoriazisului la adulți au variat de la 0,51% la 11,43%, iar la copii de la 0% la 1,37%. Psoriazisul este o boală frecventă, care apare odată cu înaintarea vârstei. Sunt disponibile date limitate despre epidemiologia psoriazisului. Datele de prevalență disponibile provin din doar 20 de țări, ceea ce înseamnă că există o mare lacună în cunoașterea răspândirii în arealul geografic, în special din țările cu venituri mici și medii⁴. În prezent nu există date de incidență și prevalență a psoriazisului publicate pentru populația din România. Conform Protocolului terapeutic în psoriazisul vulgar cronic în plăci și placarde sever privind utilizarea agenților biologici, prevalența psoriazisului vulgar în populația generală este de 0,91-8,5%.⁵

Psoriazisul reunește o multitudine de forme clinice, care se diferențiază prin morfologia leziunilor, gradul de inflamație, modelul de distribuție a leziunilor sau suprafața tegumentară implicată. Cea mai frecventă formă (80% din cazuri) este cea de psoriazis în plăci (psoriazis vulgar). Aceasta este caracterizată prin apariția unor plăci eritemato-scuamoase dispuse predominant la nivelul zonelor de extensie (coate și genunchi), al scalpului și al regiunii lombo-sacrate⁵. Pacienții cu psoriazis reprezintă o populație heterogenă, cu expresie individuală a bolii, cu diferite grade de severitate a afectării cutanate. Psoriazisul este asociat cu un impact semnificativ fizic, psihologic, social și economic, pacienții confruntându-se deseori cu stigmatizarea. Impactul asupra calității vieții se corelează nu doar cu suprafața cutanată afectată, dar și cu localizările speciale ale leziunilor în zone asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală. De asemenea, aproximativ o treime din pacienții cu psoriazis prezintă și afectare articulară (artropatie psoriazică), aceasta putând cauza eroziune articulară progresivă și dizabilitate severă⁶.

Diagnosticul psoriazisului se bazează în cele mai multe cazuri pe tabloul clinic. În anumite situații se utilizează pentru stabilirea diagnosticului biopsia cutanată⁷.

Ca urmare a dereglării imune și a inflamației cronice care rezultă în cadrul acestei boli, pacienții cu psoriazis prezintă un risc semnificativ crescut de comorbidități⁸. Până la 7 din 10 pacienți cu psoriazis pot suferi de multiple comorbidități, care determină exacerbarea bolii^{9,10}. Prevalența crescută a comorbidităților are un impact negativ substanțial, cumulativ asupra calității vieții, consecințele asupra sănătății fizice și emoționale fiind comparabile cu cele ale altor boli cronice, cum ar fi bolile cardiovasculare¹¹⁻¹³.



Organizația Mondială a Sănătății subliniază, în Raportul global cu privire la psoriazis din 2016, faptul că psoriazisul este o boală cronică invalidantă, complexă, cu numeroase consecințe asupra vieții pacienților².

Eficacitatea și siguranța medicamentului risankizumab a fost evaluată la 2109 subiecți cu forme moderate până la severe de psoriazis în plăci în cadrul a patru studii multicentrice, randomizate, cu design dublu-orb (ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMSTANCE și IMMVENT)

Studiile clinice head-to-head UltIMMa-1 și UltIMMa-2 au demonstrat că risankizumab asigură o ameliorare superioară și durabilă a severității bolii comparativ cu ustekinumab¹⁴. Studiile clinice UltIMMa-1 și UltIMMa-2 au avut ca obiectiv principal evaluarea, în 2 studii cu design identic, eficacitatea și siguranța risankizumabului comparativ cu ustekinumab și cu placebo la pacienți cu psoriazis moderat-sever.

Analiza cumulativă a studiilor clinice UltIMMa au demonstrat rezultate superioare și durabile ale risankizumab versus ustekinumab, indiferent de caracteristicile demografice și clinice la baseline sau de tratamentele anterioare¹⁵.

În studiul IMMhance au fost raportate rate de curățare a pielii superioare față de placebo și menținute timp de 52 de săptămâni¹⁶. Reducerea severității bolii a fost asociată cu o ameliorare superioară a calității vieții cu risankizumab în săptămâna 16¹⁷. Acest studiu a avut ca obiectiv evaluarea eficacității și siguranței risankizumab comparativ cu placebo la pacienți cu psoriazis moderat-sever; evaluarea răspunsului la re-tratament în cazul recăderii după întreruperea tratamentului, astfel o proporție mai mare de pacienți re-randomizați în săptămâna 28 pentru continuarea tratamentului cu risankizumab au obținut un scor sPGA 0 sau 1 (curățare completă sau aproape completă a pielii) în săptămâna 104 (la 16 săptămâni după ultima doză), comparativ cu pacienții re-randomizați pentru întreruperea tratamentului cu risankizumab.

Studiul clinic IMMvent a demonstrat rate superioare de curățare a pielii și atenuarea severității bolii încă din săptămâna 16 la risankizumab comparativ cu adalimumab; prin trecerea la risankizumab de la adalimumab s-a obținut o curățare superioară a pielii, comparativ cu tratamentul continuu cu adalimumab. Acest studiu a evidențiat de asemenea faptul că risankizumab determină o ameliorare importantă, semnificativă clinic, a calității vieții pacienților, precum și îmbunătățirea semnificativă a productivității muncii¹⁹.

Meta-analiza de tip network (NMA), în care s-a realizat comparația indirectă cu terapii actuale, a demonstrat un profil de siguranță comparabil și o îmbunătățire superioară a scorului PASI în cazul risankizumab versus tratamentele actuale pentru psoriazisul în plăci moderat-sever²⁰⁻²². NMA a demonstrat de asemenea un profil de eficacitate superior, menținut în timp, al risankizumab comparativ cu terapii disponibile utilizate în prezent ca secukinumab, ixekizumab și guselkumab ($p < 0,05$); în plus, cu risankizumab, acest beneficiu net este obținut cu un număr mai mic de administrări injectabile, contribuind la ameliorarea poverii tratamentului pentru pacient^{20,21,22,23}.

4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat pe propria răspundere că Risankizumabum este rambursat în **17** state membre ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Bulgaria, Croația, Danemarca, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Italia, Luxembourg, Marea Britanie, Olanda, Slovacia, Slovenia, Spania și Suedia.

5. CALCUL COSTURILOR TERAPIEI

Tabel 1: Terapia cu DCI Risankizumabum versus terapia cu DCI Secukinumabum:

DCI	Risankizumabum	Secukinumabum
DC	<i>Skyrizi 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută</i>	<i>Cosentyx 150 mg/ml soluție injectabilă în seringă preumplută</i>
DAPP	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG –Germania	Novartis Europharm Limited, Irlanda
Protocol terapeutic aferent DCI conform prevederilor O.M.S./CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat (cu ultimul amendament reprezentat de O. nr. 138/312/2020): 1. Indicația rambursată 2. Mod de administrare 3. Situații particulare	Protocolul terapeutic nu a fost întocmit.	1. Indicație rambursată: tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică 2. Doza recomandată este de secukinumab 300 mg prin injectare subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3, 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere. 3. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.
Recomandările terapeutice prevăzute în RCP aferent DCI aprobat de către EMA: 1. Indicația aprobată 2. Doza administrată 3. Perioada estimată pentru obținerea răspunsului clinic 4. Evaluarea continuării tratamentului după prima evaluare a răspunsului clinic 5. Situații particulare: obținerea unui răspuns parțial la tratament	1. Skyrizi este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci forme moderate până la severe la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapia sistemică. 2. Doza recomandată pentru începerea tratamentului cu Skyrizi: Doza recomandată este de 150 mg (două injecții a câte 75 mg), administrată prin injectare subcutanată în săptămâna 0, în săptămâna 4 și, ulterior, la intervale de 12 săptămâni. 3. Datele disponibile pentru adulții cu psoriazis în plăci sugerează că răspunsul clinic este obținut, de obicei, în decurs de 16 săptămâni de tratament. 4. La pacienții care nu prezintă răspuns după 16 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului. 5. La unii dintre pacienții cu răspuns parțial inițial, răspunsul se poate îmbunătăți prin continuarea tratamentului pe o perioadă mai lungă de 16 săptămâni.	1. Cosentyx este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci, moderat până la sever, la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică. 2. Doza recomandată este de secukinumab 300 mg, administrată prin injectare subcutanată, la o doză inițială în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma a două injecții subcutanate de 150 mg. 3. Datele disponibile sugerează faptul că, de obicei, se obține un răspuns clinic într-un interval de 16 săptămâni de tratament. 4. Trebuie avută în vedere întreruperea definitivă a tratamentului la pacienții care nu prezintă răspuns într-un interval de 16 săptămâni de tratament. 5. Unii pacienți care prezintă un răspuns inițial parțial pot obține ulterior îmbunătățiri la continuarea tratamentului după cele 16 săptămâni.



Condiționare și preț cu amănuntul maximal cu TVA conform Ordinului M.S nr. 1165/2020	Cutie cu 2 seringi preumplute din sticlă, cu ac fixat într-un sistem de protecție automată a acului x 0,83 ml sol. inj. (75 mg risankizumab) + 2 tampoane alcool	Cutie x 2 seringi preumplute x 1ml soluție injectabilă respectiv Cutie cu 1 stilou preumplut (stilou Senso Ready) x 1 ml sol. inj.
	13.911,22 lei	4.961,81 lei respectiv 2.516,31 lei
Costul anual al tratamentului cu DCI pentru situația în care există răspuns la tratament în perioada estimată, iar tratamentul nu este întrerupt	69.556,1 lei (13.911,22 lei x 5 seringi)	80.521,92 lei (16 doze X 2 X 2516,31)
Impact bugetar aferent DCI evaluat	NEGATIV (Δ = - 13.61 %)	

Conform RCP, doza recomandată de Skyrizi este de 150 mg (două injecții a câte 75 mg), administrată prin injecție subcutanată în săptămâna 0, în săptămâna 4 și, ulterior, la intervale de 12 săptămâni, ceea ce înseamnă un cost al terapiei anual de: **13.911,22 lei x 5 doze/an = 69.556,1 Ron** (5 administrări corespunzând săptămânilor 0, 4, 16, 28, 40 într-un an de zile) pentru forma de prezentare cutie cu 2 seringi preumplute.

Dintre medicamentele **comparatoare** pentru **Skyrizi 75 mg soluție injectabilă**, folosite pentru tratamentul psoriazisului în plăci, formele moderate până la severe, la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapia sistemică care au prețul cu amănuntul maximal cu TVA cel mai mic sunt:

1. COSENTYX 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă (DCI Secukinumab) se prezintă sub forma de ambalare - cutie cu 1 seringă preumplută x 1 ml sol. Inj - cu un preț de **2.516,31 Ron** (preț cu amănuntul maximal cu TVA).

Conform RCP, doza recomandată de **COSENTYX** este de 300 mg, administrată prin injecție subcutanată, la o doză inițială în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma a două injecții subcutanate de 150 mg ceea ce înseamnă un cost al terapiei anual de: (2.516,31 Ron x 2) x 16 = **80.521,92 Ron** (32 administrări corespunzând săptămânilor 0, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 într-un an de zile).

Tabel 2: Terapia cu DCI Risankizumabum versus terapia cu DCI Ixekizumab:

DCI	Certolizumab pegol	Ixekizumab
DC	<i>Skyrizi 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută</i>	<i>Taltz 80 mg soluție injectabilă în stilou injector preumplut</i>
DAPP	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG –Germania	Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Olanda
Protocol terapeutic aferent DCI conform prevederilor O.M.S./CNAS nr. 1301/500/2008 actualizat (cu ultimul amendament reprezentat de O. nr. 138/312/2020):	Protocolul terapeutic nu a fost întocmit.	1. Indicație rambursată: Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.



<p>1. Indicația rambursată 2. Mod de administrare 3. Situații particulare</p>		<p>2. Doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.</p> <p>3. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.</p>
<p>Recomandările terapeutice prevăzute în RCP aferent DCI aprobat de către EMA:</p> <p>1. Indicația aprobată 2. Doza administrată 3. Perioada estimată pentru obținerea răspunsului terapeutic 4. Perioada de reevaluare a tratamentului 5. Situații particulare: obținerea unui răspuns parțial la tratament</p>	<p>1. Skyrizi este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci forme moderate până la severe la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapia sistemică.</p> <p>2. Doza recomandată pentru începerea tratamentului cu Skyrizi: Doza recomandată este de 150 mg (două injecții a câte 75 mg), administrată prin injectare subcutanată în săptămâna 0, în săptămâna 4 și, ulterior, la intervale de 12 săptămâni.</p> <p>3. Datele disponibile pentru adulții cu psoriazis în plăci sugerează că răspunsul clinic este obținut, de obicei, în decurs de 16 săptămâni de tratament.</p> <p>4. La pacienții care nu prezintă răspuns după 16 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.</p> <p>5. La unii dintre pacienții cu răspuns parțial inițial, răspunsul se poate îmbunătăți prin continuarea tratamentului pe o perioadă mai lungă de 16 săptămâni.</p>	<p>1. Taltz este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.</p> <p>2. Doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecții de 80 mg) în Săptămâna 0, urmată de 80 mg (o injecție) în Săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg (o injecție) la intervale de 4 săptămâni.</p> <p>3. Se va lua în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16-20 de săptămâni de tratament.</p> <p>4. Se va lua în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16-20 de săptămâni de tratament.</p> <p>5. Unii pacienți cu răspuns parțial inițial pot prezenta ulterior ameliorarea acestuia prin continuarea tratamentului peste 20 de săptămâni.</p>
<p>Condiționare și preț cu amanuntul maximal cu TVA conform Ordinului M.S nr. 1165/2020</p>	<p>Cutie cu 2 seringi preumplute din sticlă, cu ac fixat într-un sistem de protecție automată a acului x 0,83 ml sol. inj. (75 mg risankizumab) + 2 tampoane alcool</p>	<p>Cutie x 1 stilou injector preumplut</p>
	<p>13.911,22 lei</p>	<p>4.258,56 lei</p>
<p>Costul anual al tratamentului cu DCI pentru situația în care există raspuns la tratament în perioada estimată iar tratamentul nu este întrerupt</p>	<p>69.556,1 lei (13.911,22 lei x 5 seringi)</p>	<p>72.395,52 lei (4.258,56 x 17 stilouri)</p>
<p>Impact bugetar aferent DCI evaluat</p>	<p style="text-align: center;">NEUTRU (Δ = - 3.92 %)</p>	

1. TALTZ 80 mg soluție injectabilă (DCI Ixenkizumabum) se prezintă sub forma de ambalare - Cutie x 1 stilou injector preumplut - cu un preț de **4.258,56 Ron** (preț cu amănuntul maximal cu TVA).

Conform RCP, doza recomandată de Taltz este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecții de 80 mg) în săptămâna 0, urmată de 80 mg (o injecție) în săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg (o injecție) la intervale de 4 săptămâni ceea ce înseamnă un cost al terapiei anual de: 4.258,56 Ron x 17 = **72.395,52 Ron** (17 administrări corespunzând săptămânilor 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 într-un an de zile).

A. Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii (Skyrizi 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută (DCI Risankizumabum) respectiv COSENTYX 150 mg pulbere pentru soluție injectabilă (DCI



Secukinumab)) se constată că prețul terapiei cu **Skyrizi 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută** este mai mic cu **13,61%** comparativ cu prețul terapiei cu **COSENTYX**, determinând un **impact bugetar negativ**.

B. Din compararea costurilor anuale ale celor două terapii (**Skyrizi 75 mg soluție injectabilă în seringă preumplută (DCI Risankizumabum)** respectiv **TALTZ 80 mg soluție injectabilă (DCI Ixenkizumabum)**) se constată că prețul terapiei cu **Skyrizi** este mai mic cu **3,92%** comparativ cu prețul terapiei cu **TALTZ**, determinând un impact bugetar neutru.

6. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – BT 1-Beneficiu terapeutic important în indicația evaluată	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE - recomandă utilizarea	15
2.2. SMC - acceptat pentru utilizare	15
2.3. IQWIG/ G-BA – fără restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale	
3.1 Statutul de compensare al DCI Risankizumabum în statele membre ale UE – 17 țări	25
4. Calculul costurilor terapiei	
4.1. Impact bugetar fata de comparator	30
TOTAL	100

7. CONCLUZII

Conform OMS. 861/2014 actualizat, cu modificările și completările ulterioare, **DCI Risankizumabum** întrunește punctajul de admitere **necondiționată** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin Hotărâre de Guvern, pentru indicația „tratamentul psoriazisului în plăci, formele moderate până la severe, la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapia sistemică”*.



8. RECOMANDARI

Recomandăm actualizarea protocoalelor terapeutice astfel încât **DCI Risankizumabum** să fie inclusă în schemele terapeutice pentru *tratamentul psoriazisului în plăci, formele moderate până la severe, la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapia sistemică.*

Referinte:

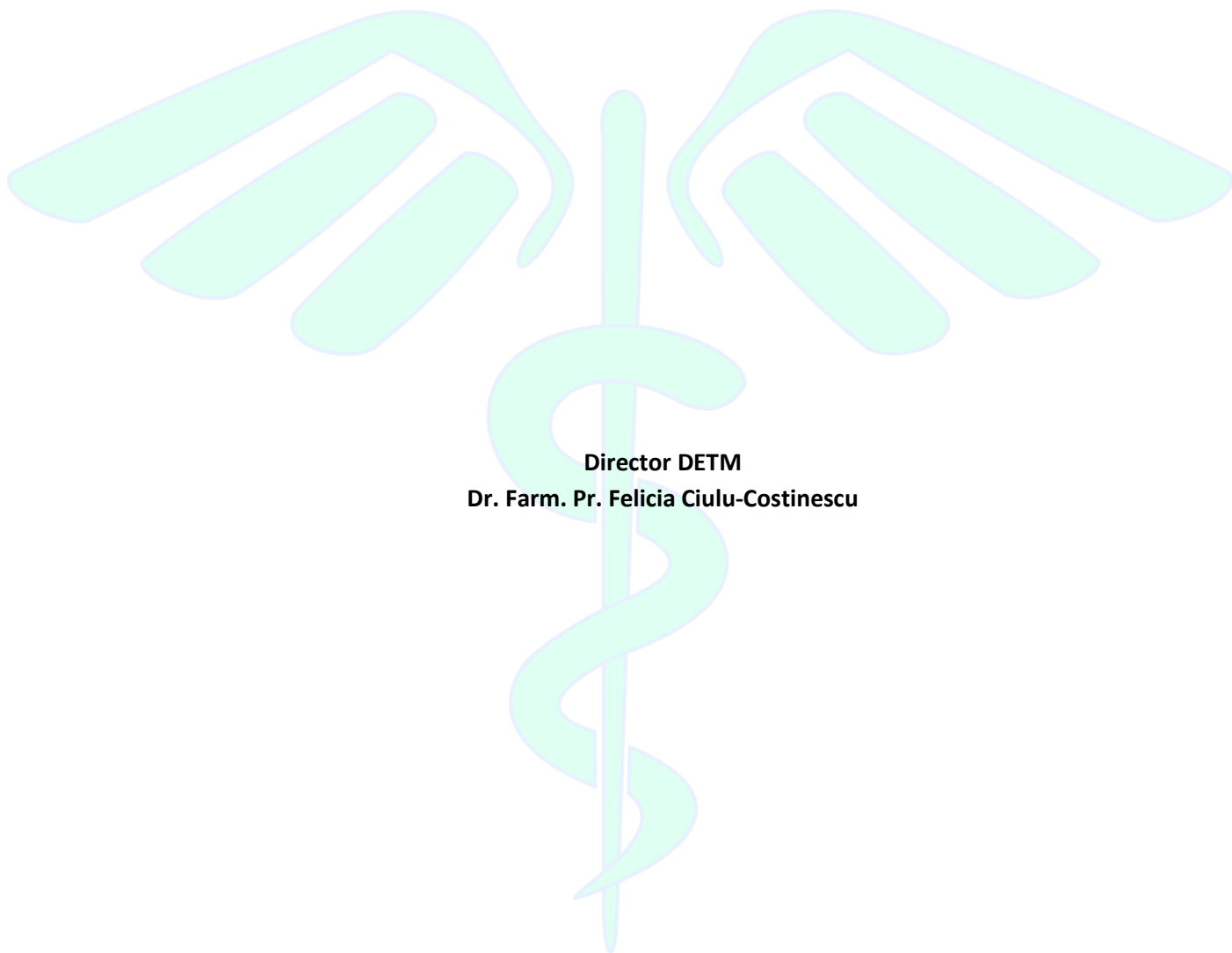
1. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.** *Risankizumab (Plaque-Psoriasis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-41 [online]. 29.08.2019 [Accessed: 05.09.2019]. (IQWiG-Berichte; Volume 811). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-41_Risankizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf;*
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss.** *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risankizumab: zweckmäßige Vergleichstherapie. [Soon available under: <https://www.gba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/465/#zweckmaessige-vergleichstherapie>];*
3. **(WHO) World Health Organization.** *Global Report on Psoriasis. 2016;*
4. **I.M. Michalek B. Loring S.M. John,** *A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology Volume 31, Issue 2, 2016;*
5. *Protocolul terapeutic în psoriazisul vulgar cronic în plăci și placarde sever privind utilizarea agenților biologici <http://www.cnas.ro/media/pageFiles/Lista%20protocoalelor%20terapeutice%20%20-%20iunie%202019.pdf> (accesat ultima data in 19.12.2019);*
6. **Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE.** *Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. Ann Rheum Dis. 2005;64(2):ii18-23;*
7. **Luba KM, Stulberg DL.** *Chronic plaque psoriasis. Am Fam Physician. 2006;73(4):636-644;*
8. **Feldman SR, Zhao Y, Shi L, Tran MH.** *Economic and comorbidity burden among patients with moderate-to-severe psoriasis. Journal of managed care & specialty pharmacy. 2015;21(10):874-888;*
9. **Iskandar et al.** *British J Dermatol. 2015;173(2):510-518;*
10. **Boehncke et al.** *Amer J Clin Dermatol. 2013;14(5):377-388;*
11. **Feldman et al.** *J Managed Care & Specialty Pharma. 2015;21(10):874-888;*
12. **Kurd et al.** *J Am Acad Dermatol. 2009;60(2):218-224.*
13. **Grozdev et al.** *J Inves Dermatol. 2012;132(4):1111-1116;*
14. **Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, et al.** *Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. Lancet. 2018;392(10148):650-661;*
15. **Foley P, Stober B, Valdecantos W, Photowala H, Zha T, Menter A.** *Durable Efficacy of Risankizumab Compared with Ustekinumab Across Subgroups of Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Integrated Analysis of Two Phase 3 Trials: P9780. Paper presented at: AAD 77th Annual Meeting; March 1-5, 2019 Washington, DC, United States;*
16. **Reich K, Gooderham M, Thaçi D, et al.** *Efficacy and Safety of Risankizumab Compared with Adalimumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results from the Phase 3 IMMvent Trial. 27th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, September 12 - 16; 2018; Paris, France;*
17. **K. A. Papp, M. Gooderham, et al.** *Efficacy and Safety of Risankizumab, an IL-23 Inhibitor, in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis: 16-Week Results from the Phase 3 IMMhance Trial. In. Presented at the Psoriasis: from Gene to Clinic Meeting, London, United Kingdom 2017;*
18. **A. Blauvelt, et al.** *Efficacy And Safety Of Continuous Q12w Risankizumab Versus Treatment Withdrawal: 104-Week Results From The Phase 3 Immhance Trial. Presentaed at the 24th World Congress of Dermatology, Milan 2019;*
19. **Reich K, Gooderham M., et al.** *Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. www.thelancet.com Published online July 4, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30952-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30952-3);*



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

20. **Armstrong et al.** P10006. 77th American Academy of Dermatology and Venereology Annual Meeting, March 1-5, 2019, Washington DC;
21. **Sawyer et al.** PLoS One. 14(8). 2019;
22. **Mahil SK et al.** BAD poster. 2019. **AG Ellis et al.** Network meta-analyses of systemic treatments for psoriasis: a critical appraisal, British Journal of Dermatology Volume180, Issue2, February 2019, Pages 282-288;
23. **Biologics J. Guselkumab Summary of Product Characteristics.** 2017.

Raport finalizat in data de: 18.08.2020



Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

