



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia**

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Stelara (ustekinumab), 45 mg,
w ramach programu lekowego: Leczenie ciężkiej
postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem
ustekinumabu**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-DS-433-05/2012

Data ukończenia: 13 sierpnia 2012 r.

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[Redacted names of authors]

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[Redacted]	NIE	nd	nd
[Redacted]	TAK - 11.07.2012	TAK	TAK
[Redacted]	TAK – 05.07.2012	NIE	TAK
[Redacted]	TAK – 02.07.2012	NIE	TAK

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej:

nd

Wykaz skrótów

ADA – adalimumab (Humira®),

AE - analiza ekonomiczna,

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych,

AKL - analiza efektywności klinicznej,

AR - analiza racjonalizacyjna,

AW – analiza wnioskodawcy,

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji,

bd - brak danych,

BIA - analiza wpływu na budżet,

BSA – powierzchnia skór zmienionej chorobowo (ang. *Body Surface Area*)

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego,

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

DLQI– wskaźnik jakości życia chorych na choroby dermatologiczne(ang. *Dermatology Life Quality Index*),

ETN – etanercept (Enbrel®),

IFX – infliksimab (Remicade®),

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe),

MTX – metotreksat,

MZ – Ministerstwo Zdrowia,

N – liczba pacjentów w badaniu,

n – liczba pacjentów w grupie,

nd - nie dotyczy,

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia,

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

NNH – ang. *number needed to harm*

NS – wynik nieistotny statystycznie,

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*),

p – wartość p,

PASI – wskaźnik nasilenia łuszczycy (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*),

PGA – skala oceny powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe oraz stopienia rogowacenia i łuszczenia (ang. *Physician Global Assessment*),

PLC – placebo,

RB – korzyść względna (ang. *relative benefit*),

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

UCZ – urzędowa cena zbytu,

UST – ustekinumab (Stelara®),

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	12
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	12
2.5.2. Status rejestracyjny	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3. Ocena analizy klinicznej	14
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	23
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	23
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	31
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	31
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	31
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	33
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	35
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	36
3.3.4. Analiza dodatkowa - Informacje dotyczące porównania pośredniego	38
3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	40
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	40
4. Ocena analizy ekonomicznej	41
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	41
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	44
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	52
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	53
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	53
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	56
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	62
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	62
5. Ocena analizy wpływu na budżet	63

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	69
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	69
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	72
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	72
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	73
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	73
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	73
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	74
9.1. Rekomendacje kliniczne	74
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	75
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	76
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	76
11. Opinie ekspertów.....	78
12. Kluczowe informacje i wnioski	79
13. Źródła.....	84
14. Załączniki	88

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami:
21.05.2012 (znak: MZ-PLA-460-15149-7/BRB/12)

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji): wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem):

Lek: Stelara (ustekinumab) 45 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułko - strzykawka

Wnioskowane wskazanie: Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji): lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji): bezpłatnie.

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem): ██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka:

Analizy załączone do wniosku:

- X analiza kliniczna
- X analiza ekonomiczna
- X analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- X analiza racjonalizacyjna
- X Inne: analiza problemu decyzyjnego zawarta w dokumencie analizy klinicznej

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną:

Wnioskodawca: Janssen - Cilag Polska Sp. z o.o.; 02-135 Warszawa; Łżecka 24

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego: Janssen-Cilag International NV; Turnhoutseweg 30; 2340 Beerse; Belgia

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:
Nie dotyczy

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. Abbott Laboratories Ltd - Humira (adalimumab),
2. Janssen Biologics B.V. – Remicade (infliksimab),
3. Pfizer Limited – Enbrel (etanercept).

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 21 maja 2012 r. znak: MZ-PLA-460-15149-7/BRB/12 (data wpływu do AOTM 23 maj br.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji, analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości AOTM oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla produktu leczniczego Stelara (ustekinumab), 45 mg, roztwór do wstrzykiwań 1 fiolka 0,5 ml (90mg/ml) w ramach programu lekowego „leczenia ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu”. Pierwotnie do wniosku refundacyjnego dołączono następujące analizy:

[Redacted content]

Jednocześnie, na podstawie art. 35 ust 7 pkt 2 ustawy o refundacji Minister Zdrowia zwrócił się do Prezesa Agencji z prośbą o zwrócenie szczególnej uwagi i jak najbardziej precyzyjne oszacowanie populacji pacjentów, którzy mogliby zostać objęci programem na podstawie przedstawionych kryteriów włączenia i wyłączenia pacjentów do/z programu oraz wskazanie takich ewentualnych uwag, które sprawiłyby, że populacja leczonych w programie pacjentów mieściłaby się w granicach 1-1,5 tysiąca pacjentów.

Pismem z dnia 14 czerwca 2012 r., znak: AOTM-DS-433-05(6)/EJ/2012 Prezes Agencji zwrócił się do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o przekazanie danych oraz opinii w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Stelara (ustekinumab), 45 mg, roztwór do wstrzykiwań 1 fiolka 0,5 ml (90 mg/ml), we wskazaniu: „leczenie ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu” w ramach programu lekowego. Zwrócono się także o opinie do ekspertów klinicznych.

Pismem z dnia 20 czerwca 2012 r., znak: AOTM-DS-433-05(7)/MB/2012 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla preparatu Stelara względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388). Pismem z dnia 26 czerwca znak: MZ-PLR-460-15444-2/BR/12 Minister Zdrowia zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego dla preparatu Stelara, firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie wniosku w kontekście wskazanych przez Prezesa Agencji uchybień.

Pismem dnia 25 lipca 2012 r., (data wpływu do Agencji 26 lipca 2012 r.) Minister Zdrowia przekazał uzupełnienie wniosku dla preparatu Stelara, przedłożone przez firmę Janssen-Cilag Polska Sp. z o. o. Dokumentacja zawierała nowy, aktualny zestaw analiz:

- Stelara (ustekinumab) w leczeniu łuszczycy. Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, [Redacted]
- Stelara (ustekinumab) w leczeniu łuszczycy. Analiza ekonomiczna, [Redacted]

Stelara (ustekinumab) w leczeniu łuszczycy. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia,

Stelara (ustekinumab) w leczeniu łuszczycy. Analiza racjonalizacyjna,

W złożonym wniosku, jako argumenty za niezwłocznym objęciem refundacją, podmiot odpowiedzialny wskazuje następujące okoliczności:

Procedura umieszczenia produktu leczniczego Stelara w wykazie świadczeń gwarantowanych jako terapeutyczny program zdrowotny rozpoczęła się już w kwietniu 2009 r.

Na dzień złożenia niniejszego wniosku została już dokonana z wynikiem pozytywnym ocena merytoryczna leku Stelara polegająca na:

- przeprowadzeniu przez Agencję Oceny Technologii Medycznych ewaluacji produktu leczniczego Stelara w leczeniu łuszczycy plackowatej, co zakończyło się pozytywną rekomendacją Prezesa AOTM z dnia nr 2/2009 z dnia 9 listopada 2009 r. (załącznik nr 14)
- wydaniu pozytywnej rekomendacji Prezesa AOTM nr 77/2011 z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego (załącznik nr 15)

Ponadto, w dniu 27 września 2011 r. Minister Zdrowia p. Ewa Kopacz złożyła zobowiązanie o podpisaniu programu leczenia łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi do 16 listopada 2011 r., co potwierdzał również Wiceminister Zdrowia, p. Andrzej Włodarczyk (PAP, 24.01.2012).

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Przedmiotowa technologia – ustekinumab w leczeniu łuszczycy zwyczajnej – jest przedmiotem oceny Agencji po raz trzeci. W 2009 i 2011 roku, zarówno Rada Konsultacyjna, jak i Prezes Agencji, rekomendowali zakwalifikowanie Stelary jako świadczenia gwarantowanego w leczeniu ciężkiej łuszczycy zwyczajnej w ramach programu terapeutycznego, wraz z innymi lekami biologicznymi (ADA, IFX i ETN).

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RK Nr 92/2011 z dnia 24.10.2011 r. Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 77/2011 z dnia 24.10.2011 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uściślenia definicji remisji, • ustalenia zasad ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego, • ustalenia warunków wyboru preparatu biologicznego. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przedstawione dowody naukowe uzasadniają podtrzymanie stanowiska z dnia 9. listopada 2009 r. w sprawie finansowania adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej • Program terapeutyczny jest najbardziej właściwą formą finansowania opiniowanego świadczenia ze względu na wykorzystanie leków, których podawanie wymaga ścisłej kontroli bezpieczeństwa na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii, do monitorowania skutków odległych • Kryteria kwalifikacji pacjentów do opiniowanego programu zasadniczo odpowiadają proponowanym przez inne, zagraniczne agencje HTA, Rada uważa jednak za konieczne uściślenie opisu programu w zakresie konieczności uściślenia definicji remisji, ustalenia zasad ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego oraz ustalenia warunków wyboru preparatu biologicznego. 	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji uważa za wskazane uściślenie definicji remisji, określenie zasad ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego oraz ustalenie warunków wyboru preparatu biologicznego.</p> <p>Na podstawie przeglądu opracowań pierwotnych, wtórnych, jak i rekomendacji klinicznych można stwierdzić, iż oceniane technologie są efektywne klinicznie.</p> <p>Na podstawie przeglądu systematycznych opracowań wtórnych analiz ekonomicznych można również stwierdzić, iż zastosowanie leczenia biologicznego łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest uzasadnione klinicznie jak i kosztowo.</p> <p>W październiku 2009 r., RK oraz Prezes Agencji uznali za zasadne zakwalifikowanie leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu wymienionych wyżej substancji czynnych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Obecnie zaledwie 1,24 % z pełnej populacji docelowej pacjentów kwalifikujących się do zastosowania leczenia biologicznego ma zapewnioną dostępność do leczenia finansowanego w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu lecznictwa szpitalnego. Utworzenie terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) umożliwi dostęp do terapii większej liczbie chorych, zapewni prawidłową kwalifikację oraz monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia biologicznego.</p>
Stanowisko RK Nr 9/6/22/2009	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy</p>

<p>z dnia 09.11.2009 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 2/2009 z dnia 09.11.2009 r.</p>	<p>wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliximab (Remicade®) i ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwalifikowania do leczenia pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, niereagujących na leczenie • ogólne lub nietolerujących takiego leczenia; • kwalifikowania pacjentów do programu przez komisje specjalistyczne; • zapewnienia kosztowo-efektywnego sposobu finansowania; • objęcia leczonych chorych rejestrem klinicznym. <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane terapie biologiczne są skuteczne w zakresie kontroli objawów łuszczycy, ale ze względu na mało poznany profil bezpieczeństwa, brak długofalowych obserwacji pacjentów leczonych ustekinumabem oraz wysoki koszt terapii, wymagają ścisłej kontroli na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii i skutków odległych. Taki nadzór może zapewnić jedynie program terapeutyczny, w ramach którego znajdzie się również rejestr kliniczny pacjentów, umożliwiającą przede wszystkim monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.</p>	<p>wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliximab (Remicade®) oraz ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego, określając warunki jego realizacji:</p> <p>kwalifikowanie do leczenia pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, niereagujących na leczenie ogólne lub nietolerujących takiego leczenia; kwalifikowanie pacjentów do programu przez komisje specjalistyczne;</p> <p>zapewnienie kosztowo-efektywnego sposobu finansowania; objęcie leczonych chorych rejestrem klinicznym.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane terapie biologiczne są skuteczne w zakresie kontroli objawów łuszczycy, ale ze względu na mało poznany profil bezpieczeństwa, brak długofalowych obserwacji pacjentów leczonych ustekinumabem oraz wysoki koszt terapii, wymagają ścisłej kontroli na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii i skutków odległych. Taki nadzór może zapewnić jedynie terapeutyczny program zdrowotny, w ramach którego znajdzie się również rejestr kliniczny pacjentów, umożliwiającą przede wszystkim monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.</p>
--	---	--

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Patrz: punkt 2.2 w zakresie wskazania zgodnego z wnioskiem, tj. ciężkiej łuszczycy zwyczajnej. Inhibitory TNF-alfa były przedmiotem oceny Agencji także we wskazaniach:

- „leczenie łuszczycowego zapalenia stawów” w 2009 roku,
- „reumatoidalne zapalenie stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w 2010 roku,
- „ciężka, aktywna postać zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa” w 2011 roku.

Wszystkie stanowiska i rekomendacje były pozytywne w zakresie kwalifikacji do koszyka świadczeń gwarantowanych.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego: ICD 10: L40.0 Łuszczycza pospolita

Łuszczycza jest niezakaźną chorobą grudek-złuszczającą związaną z procesami zapalno-proliferacyjnymi w skórze, o przebiegu przewlekłym i nawrotowym (*Kowzan-Korman 2003*). Należy do grupy chorób autoimmunologicznych, o charakterze dziedzicznym. Nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, aczkolwiek wywiera ogromny wpływ na stan psychiczny, fizyczny i socjalny chorego. Może doprowadzić do kalectwa fizycznego i znacznego obniżenia komfortu życia (*Łuczowska 2005*).

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z ciężką łuszczycą plackowatą (PASI>10 i BSA>10 oraz DLQI>10), u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami i metodą PUVA.



Etiologia i patogeneza: Przebieg choroby jest uzależniony od różnych czynników środowiskowych, w wielu przypadkach zmiany łuszczycowe ustępują w okresie letnim, nasilając się zimą (Schön 2005). Coraz większe znaczenie w powstawaniu i utrzymywaniu się zmian łuszczycowych przypisuje się mechanizmom immunologicznym zależnym od limfocytów T (głównie Th1). Dochodzi do aktywacji, proliferacji oraz pobudzania tych komórek do uwalniania cytokin prozapalnych sprzyjających nadmiernej proliferacji keratynocytów w warstwie podstawnej naskórka oraz przyspieszenia i nieprawidłowości w ich cyklu dojrzewania, co stanowi istotę procesu chorobowego. Następstwem przyspieszonego i niepełnego rogowacenia jest parakeratoza (Kowzan-Korman 2003, Lebwohl 2003, Łuczowska 2005, Schön 2005).

Łuszczycyca ma podłoże genetyczne. U około 30% pacjentów występują przypadki zachorowań w rodzinie. Prawdopodobieństwo wystąpienia łuszczycy, w przypadku gdy jeden z rodziców był dotknięty chorobą, wynosi 25% (Peters 2000, Łuczowska 2005). Łuszczycyca jest chorobą warunkowaną wielogenowo, dziedziczną w sposób autosomalny dominujący z niekompletną penetracją genu. Najsilniejszy związek statystyczny choroby stwierdzono w odniesieniu do allelu HLA-Cw6 (Kowzan-Korman 2003, Łuczowska 2005).

Do zapoczątkowania „reakcji łuszczycowej” u pacjenta predysponowanego genetycznie dochodzi najczęściej pod wpływem czynnika wyzwalającego – endo- lub egzogenne. Pierwszy wysiew łuszczycy u młodych osób często obserwuje się po przebytej infekcji paciorkowcowej gardła lub górnych dróg oddechowych (ok. 44% pacjentów). Istniejące ogniska bakteryjne (np. migdałki, zęby, zatoki, układ moczowo-płciowy) mogą prowokować nie tylko pierwszy rzut choroby, ale także powodować kolejne jej nawroty. Mechanizm prowokacji łuszczycy przez zakażenie zachodzi prawdopodobnie przy udziale tzw. superantygenów, którymi mogą być antygeny bakteryjne, wirusowe, drożdżakowe czy pasożytnicze. Nawrót choroby mogą również wyzwalać niektóre leki: pochodne litu, leki przeciwzimmnicze, β -blokery, ACE-inhibitory, niesteroidowe leki przeciwzapalne, salicylany, a także substancje biologicznie czynne – interferony czy interleukiny. Wiadomo również, że nagłe odstawienie steroidoterapii systemowej może prowokować rozwój łuszczycy krostkowej (Kowzan-Korman 2003, Łuczowska 2005).

Do innych czynników wyzwalających należy stres psychiczny. Jest on bardzo często podawanym przez pacjentów bodźcem wywołującym wysiewy łuszczycy. Liczne badania naukowe potwierdzają silną zależność pomiędzy stanem ośrodkowego układu nerwowego, a przebiegiem choroby. Wśród dodatkowych czynników mogących indukować zmiany łuszczycowe można wymienić czynniki endokryne, nieprawidłową dietę, alkohol, palenie papierosów, urazy mechaniczne (Łuczowska 2005, Christophers 2007). Szeroko pojęty uraz zdrowej czy zmienionej chorobowo skóry może doprowadzić do powstania w miejscu jego zadziałania wysiewu nowych zmian łuszczycowych. Zjawisko to nazywane jest objawem Koebnera, występuje u ok. 25% pacjentów. Zmiany chorobowe pojawiają się w miejscu urazu w ciągu 7-14 dni (Łuczowska 2005).

Klasyfikacja: Opierając się na badaniach genetycznych wyróżniono dwa typy łuszczycy (Kowzan-Korman 2003, Łuczowska 2005):

- Typ I (tzw. młodzieńczy, dziedziczny) z początkiem choroby przed 30 r.ż. Ten typ łuszczycy charakteryzują rozległe, wysiewne zmiany, ciężki przebieg, liczne nawroty i skłonność do erytrodemii. Nie stwierdza się natomiast łuszczycy krostkowej. Często występuje wśród członków rodziny. Ten typ jest związany w 80% z występowaniem antygeny HLA-Cw6. Typ I dotyczy ponad 75% wszystkich przypadków łuszczycy (Langley 2005);
- Typ II (tzw. dorosłych, sporadyczny) z początkiem choroby pomiędzy 50 a 70 r.ż., ujemnym wywiadem rodzinnym, łagodniejszym przebiegiem i słabym związkiem z HLA (tylko u 15% chorych). Ta postać choroby stanowi ok. 25% przypadków łuszczycy zwykłej.

Na podstawie różnorodności morfologicznej wykwitów skórnych (ich wielkości, kształtu i lokalizacji) oraz przebiegu choroby wyróżniono (Łuczowska 2005):

- łuszczycę zwykłą (z łac. psoriasis vulgaris),
- łuszczycę krostkową (z łac. psoriasis pustulosa),
- łuszczycę stawową (z łac. psoriasis arthropatica),
- erythrodermię łuszczycową (z łac. erythrodermia psoriatica).

Zgodnie z opinią *National Psoriasis Foundation* łuszczycę klasyfikować można, w zależności od zajętej powierzchni ciała (z ang. *Body Surface Area – BSA*) jako: łagodną – < 3%, umiarkowaną - 3 – 10%, ciężką - > 10% (NPF 2012).

Obraz kliniczny: Łuszczycyca objawia się występowaniem zazwyczaj symetrycznych, dobrze odgraniczonych, żywoczerwonych grudek, pokrytych srebrzystymi łuskami (Łuczowska 2005).

W typowym obrazie łuszczycy zwykłej zmiany chorobowe zajmują: owłosioną skórę głowy, skórę łokci, kolan i wyprostnych powierzchni kończyn oraz okolice krzyżowej. Łuszczycyca może jednak lokalizować się w każdej okolicy ciała, włączając narządy płciowe zewnętrzne, okolice odbytu i szparę międzypośladową. W każdym z głównych typów łuszczycy zmianom skórny mogą towarzyszyć zmiany paznokciowe. Łuszczycę paznokci obserwuje się u ok. 1/3 pacjentów, odsetek ten zwiększa się w przypadku łuszczycy krostkowej i

Stelara (ustekinumab)

leczenie ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu

stawowej. Zmiany częściej dotyczą paznokci rąk – 50% pacjentów niż stóp – 35% pacjentów. Zmiany paznokciowe mogą być również jedynymi objawami w przebiegu choroby (Łuczowska 2005, Schön 2005).

Leczenie i cele leczenia: Leczenie łuszczycy doprowadza jedynie do remisji zmian, ale nie eliminuje choroby na stałe. Terapię, z okresowymi przerwami, kontynuuje się do końca życia (Kowzan-Korman 2003). Podstawą kontroli łuszczycy jest leczenie zewnętrzne, które u większości pacjentów (około 70-80%) okazuje się wystarczające. W przypadku łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej należy rozważyć zastosowanie światłolecznictwa, leczenia systemowego lub połączenia obu terapii (Schön 2005).

Linie leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) można ująć w 3 linie:

- I linia: leki o działaniu miejscowym (złuszczające, redukcyjne, emolienty) +/- naświetlanie PUVA,
- II linia: systemowe kortykosteroidy (imunosupresyjne: metotreksat, acytretyna, cyklosporyna) +/- naświetlanie PUVA,
- III linia: leki biologiczne: inhibitory TNF; blokery aktywacji limfocytów T, inne leki biologiczne.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Stelara, 45 mg (90 mg/ml), roztwór do wstrzykiwań, 1 ampułko – strzykawka, EAN13:5909997077505
Substancja czynna	ustekinumab
Droga podania	wstrzyknięcie podskórne
Kod ATC	L04AC05 Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin
Mechanizm działania	Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które wiąże się z wysokim powinowactwem oraz swoistością z podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje aktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu tych cytokin z ich receptorem białkowym IL-12Rβ1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są przyłączone do receptorów IL-12Rβ1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności zależnej od przeciwciał komórek receptorowych. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 mają postać cytokin heterodimerycznych wydzielanych przez aktywowane komórki prezentujące antygeny takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne. Interleukiny IL-12 i IL-23 biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu poprzez oddziaływanie na aktywację komórek NK (<i>natural killer</i>) oraz różnicowanie i pobudzanie komórek CD4+ T. Natomiast nieprawidłowa regulacja czynności interleukin IL-12 i IL-23 prowadzi do wystąpienia chorób o podłożu immunologicznym, takich jak łuszczycyca. Ustekinumab zapobiega oddziaływaniu interleukin IL-12 i IL-23 na aktywację komórek układu immunologicznego, tj. przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych oraz wydzielaniu cytokin zapalnych. Dlatego uważa się, że ustekinumab odpowiedzialny jest za przerwanie kaskady sygnalizacyjnej i kaskady cytokin, które to zjawiska mają istotne znaczenie w rozwoju łuszczycy.

Oprócz wnioskowanej prezentacji technologii lekowej (patrz: Tabela 2) dopuszczone do obrotu są również:

- Stelara, 45 mg (90 mg/ml), roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 0,5 ml x 1 fiol. (EU/1/08/494/001),
- Stelara, 90 mg (90 mg/ml), roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 1 ml x 1 fiol. (EU/1/08/494/002),
- Stelara, 90 mg (90 mg/ml), roztwór do wstrzykiwań podskórnych, 0,5 ml x 1 amp.-strzykawka (EU/1/08/494/004).

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	16 stycznia 2009 EU/1/08/494/003
Wnioskowane wskazanie	Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych

Stelara (ustekinumab)

leczenie ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu

	obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecany dawkowaniem produktu Stelara jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórnie, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Dla pacjentów z masą ciała >100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórnie, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Leczenie umiarkowanych postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Istotna klinicznie, aktywna postać zakażenia (np.: czynna gruźlica)
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Amerykańska FDA dopuściła do obrotu Stelare w 2009 roku, we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, kwalifikujących się do fototerapii lub terapii systemowej.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	[REDAKTOWANE]
Poziom odpłatności	[REDAKTOWANE]
Grupa limitowa	[REDAKTOWANE]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDAKTOWANE]

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu (ICD 10: L40.0)
Cel programu	[REDAKTOWANE]
Kryteria włączenia do programu	[REDAKTOWANE]
Kryteria wyłączenia z programu	[REDAKTOWANE]

Dawkowanie i sposób podawania	
Monitorowanie leczenia	
Kryteria zakończenia udziału w programie	

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, we wskazaniu leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych, rekomenduje się terapię biologiczną. Nowsze rekomendacje z lat 2012-2010, wskazują na równi: ADA, IFX i ETN i UST. Starsze rekomendacje europejskie nie uwzględniają UST, który był wówczas w trakcie rejestracji. Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2009 roku zaś, zalecają rozpoczęcie leczenia od inhibitorów TNF, a dopiero w przypadku niepowodzenia – terapię UST.

W opinii ekspertów klinicznych, aktualnie w polskiej praktyce klinicznej stosuje się zarówno terapię miejscową, systemową, jak i fotochemioterapię; w licznych przypadkach zastosowanie ma terapia skojarzona (np. leki miejscowe + fototerapia, retinoidy + PUVA), zaś w każdej opcji stosowane jest dodatkowo leczenie miejscowe. Wnioskowana technologia może ograniczyć, ale nie zastąpić całkowicie, stosowanie leków systemowych, szczególnie metotreksatu (według 1 eksperta). Jako najtańszą terapię systemową eksperci wskazali metotreksat, co do najskuteczniejszej każda z opinii była inna: według jednego eksperta najlepsze efekty daje metotreksat, według drugiego – cyklosporyna, wg trzeciego – wszystkie opcje systemowe mają podobną skuteczność.

Wśród interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu: leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej u osób dorosłych w ramach świadczeń szpitalnych: 52.01.0001490 – Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy oraz 5.53.01.0001430 - Lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia, znajduje się zarówno Stelara, jak i inne leki biologiczne mające zastosowanie w tej jednostce chorobowej. ADA, ETN, IFX poza tym, są finansowane w ramach programów terapeutycznych dotyczących innych wskazań i mają ustaloną cenę urzędową. Zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej (art. 9 ust. 1), szpital nie może zakupić produktu leczniczego, który ma ustaloną cenę urzędową, po cenie wyższej niż UCZ

Stelara (ustekinumab)

leczenie ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu

lub cena hurtowa leku stanowiącego podstawę limitu, w zależności od tego czy sprzedającym jest producent czy hurtownia.

Do dnia zakończenia pracy nad analizą weryfikacyjną Agencji nie uzyskano danych NFZ dotyczących realizacji świadczeń: hospitalizacja z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy (kod świadczenia 5.52.01.0001490), poprzez pozycję „lek lub wyrób medyczny niezawarty w kosztach świadczenia” z katalogu do sumowania (kod 5.53.01.0001430). Z informacji uzyskanych w poprzednim procesie analitycznym wynika, iż w okresie od stycznia do września 2011 roku 77 pacjentów otrzymywało leczenie biologiczne łuszczycy w ramach katalogu świadczeń odrębnych. Wartość zrefundowanych leków biologicznych wyniosła w tym okresie: 704 807,29 PLN. [REDACTED]

Na wykazach leków refundowanych znajdują się również doustne leki systemowe: acytretyna, cyklosporyna, metotreksat i metoksalen (psolaren), dostępne w aptece na receptę. Wszystkie są refundowane w zarejestrowanych wskazaniach, w tym w ciężkiej łuszczycy.

Podsumowując, wydaje się, iż, ze względu na miejsce terapii ustekinumabem w procesie leczenia ciężkiej łuszczycy, najważniejszymi komparatorami dla Stelary są inne leki biologiczne: adalimumab, etanercept i infliksymab, które jednak stosowane są w aktualnej praktyce klinicznej w znikomym stopniu. Największe znaczenie mają zaś klasyczne terapie systemowe: retinoidy, cyklosporyna, metotreksat i PUVA i to ich zastosowanie zostanie ograniczone; po niepowodzeniu dwóch z tych terapii będzie można kwalifikować pacjenta do programu lekowego z zastosowaniem ustekinumabu.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem, acytretyną i metodą PUVA

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Niemcy ¹	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD), 2012	Zgodnie z opinią Niemieckiego Towarzystwa Dermatologicznego, w przypadku braku skuteczności, przeciwwskazań lub nietolerancji klasycznych metod leczenia ciężkiej łuszczycy plackowatej (zwyczajnej), rekomenduje się leki biologiczne: adalimumab, etanercept (50mg), infliksymab i ustekinumab.
Polska ²	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, 2010	Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD), u chorych na łuszczycę spełniających wszystkie z następujących warunków: średnia i ciężka łuszczycza zwyczajna (PASI > 10 pkt. i BSA > 10%); łuszczycza znacząco upośledzająca jakość życia pacjenta i ograniczająca jego funkcjonowanie psychospołeczne (DLQI >10 pkt.); brak poprawy ^a po zastosowaniu przynajmniej dwóch różnych metod „klasycznej” terapii systemowej (leczenie PUVA lub metotreksatem, lub cyklosporyną, lub retinoidami) lub przeciwwskazania ^b do stosowania przynajmniej dwóch z nich, wskazane jest leczenie biologiczne z zastosowaniem: ADA, ETN, IFX i UST. ^a Brak poprawy po klasycznym leczeniu ogólnym może być stwierdzony dopiero w przypadku zastosowania u pacjenta maksymalnych dopuszczalnych dawek danego leku przez odpowiednio długi czas (z reguły przez 3 miesiące). ^b Przeciwwskazanie do danej terapii ogólnej musi być oparte na zaleceniach producenta danego leku odnośnie do jego stosowania lub aktualnej wiedzy medycznej.
Szkocja ³	SIGN, 2010	Pacjentom z ciężką łuszczycą, w przypadku braku skuteczności, przeciwwskazań lub nietolerancji fototerapii lub terapii systemowej obejmującej cyklosporynę lub metotreksat, należy zaproponować terapię biologiczną (ADA, ETN, IFX i UST.), chyba że istnieją przeciwwskazania lub zwiększone ryzyko związane ze stosowaniem terapii biologicznej.
Wlk. Brytania ⁴	British Association of Dermatologists, 2009	Według opinii Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego, chorych z ciężką postacią łuszczycy, rozumianą jako PASI ≥ 10 punktów oraz wartość DLQI > 10 można kwalifikować do leczenia biologicznego. W przypadku braku możliwości zastosowania PASI, można posłużyć się powierzchnią ciała zajęta przez proces choroby, która musi wynosić co najmniej 10%. Dodatkowym warunkiem koniecznym, jeżeli chory ma zostać zakwalifikowany do terapii biologicznej jest spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> • narastanie toksyczności fototerapii^a lub standardowego leczenia systemowego^b lub ich przeciwwskazanie; • brak tolerancji standardowego leczenia systemowego; • brak odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe; • dodatkowe, istotne, nie związane z łuszczycą schorzenia, uniemożliwiające użycie leków takich jak cyklosporyna lub metotreksat; • obciążenie ciężką, niestabilną klinicznie (z ang. <i>unstable</i>), zagrażającą życiu chorobą ^a Fototerapia może być nieodpowiednia u pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> • którzy przekroczyli bezpieczne limity ekspozycji (150-200 dawek PUVA, 350 – w przypadku wąskopasmowego UVB19, 20); • którzy nie reagują lub następuje u nich szybki nawrót choroby; • którzy mają w wywiadzie rak skóry lub powtarzające się epizody oparzenia słonecznego; • którzy są nadwrażliwi na promieniowanie UV, szczególnie z fototyp I skóry; • ze względów logistycznych

¹ Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Augustin M, Erdmann R, Klaus J, Koza J, Muller S, Orzechowski HD, Rosumeck S, Schmid-Ott G, Weberschock T, Rzany B; Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. J Dtsch Dermatol Ges. 2012 Mar;10 Suppl 2:S1-95.

² Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów) Przegł Dermatol 2010, 97, 1–13.



³ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. Edinburgh: SIGN; 2010. (SIGN publication no. 121). <http://www.sign.ac.uk>

⁴ Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, Finlay AY, Griffiths CE, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE, Reynolds NJ, Ormerod AD. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. Br J Dermatol 2009;161(5):987-1019.

leczenie ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu

		^b Standardowe leczenie systemowe obejmuje: cyklosporynę (2,5 -5 mg/kg/dobę), metotreksat doustnie, podskórnie lub domięśniowo (15 mg raz w tygodniu do maks. 25 mg raz w tygodniu) oraz acytretynę (25-50 mg na dobę). Zaleca się ponadto rozpoczęcie leczenia od inhibitorów TNF. W drugiej linii, po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia inhibitorami TNF, można zastosować ustekinumab.
Europa ⁵	panel ekspertów, 2009	W przypadku braku skuteczności, przeciwwskazań lub nietolerancji klasycznych metod leczenia ciężkiej łuszczycy plackowatej (zwykłej), rekomenduje się leki biologiczne: adalimumab, etaneracet (25-50mg 2x/tydzień), infliksymab.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	W przypadku ciężkich postaci łuszczycy zwykłej stosowane są w Polsce: 1/ PUVA – 45% 2/ metotreksat doustnie – 25% 3/ cyklosporyna doustnie - 15% 4/ retinoidy doustnie – 15% Najczęściej leczenie rozpoczyna się od metody PUVA, uważanej za najbardziej bezpieczną.	Ustekinumab znajduje zastosowanie u pacjentów leczonych metotreksatem, cyklosporyną oraz reinoidami.	Metotreksat	Skuteczność: PUVA, metotreksatu doustnie, cyklosporyny doustnie i reinoidów doustnie jest porównywalna. Większość autorów zaleca retinoidy w cięższych postaciach, podczas gdy PUVA uważana jest za najbardziej bezpieczne leczenie. W pojedynczych przypadkach choroby są leczeni lekami biologicznymi.	Wszystkie metody są rekomendowane z równą siłą: PUVA, metotreksatu doustnie, cyklosporyny doustnie i reinoidów doustnie jest porównywalna. Większość autorów zaleca retinoidy w cięższych postaciach, podczas gdy PUVA uważana jest za najbardziej bezpieczne leczenie. W pojedynczych przypadkach choroby są leczeni lekami biologicznymi.
	Stosuje się zarówno terapię miejscową, systemową i fotochemioterapię W licznych przypadkach zastosowanie ma terapia skojarzona (np. leki miejscowe + fototerapia, retinoidy + PUVA) W każdej opcji stosowane jest dodatkowo leczenie miejscowe	Żadna z technologii dotychczas stosowanych nie zostanie całkowicie wyparta przez nowy TPZ.	Terapia miejscowa i fotochemioterapia	Najczęściej w Polsce stosowana jest cyklosporyna, która daje u dużej części chorych satysfakcjonujący, ale krótki efekt klinicznej poprawy.	Zalecenia PTD dla ciężkiej łuszczycy: leczenie zewnętrzne (w połączeniu z fototerapią lub fotochemioterapią) oraz leczenie systemowe (metotreksat, cyklosporyna A, retinoidy (□w. REPUVA), leki biologiczne)

⁵ Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, Barker J, Bos JD, Burmester GR, Chimenti S, Dubertret L, Eberlein B, Erdmann R, Ferguson J, Girolomoni G, Gisondi P, Giunta A, Griffiths C, Hönigsmann H, Hussain M, Jobling R, Karvonen SL, Kemeny L, Kopp I, Leonardi C, Maccarone M, Menter A, Mrowietz U, Naldi L, Nijsten T, Ortonne JP, Orzechowski HD, Rantanen T, Reich K, Reytan N, Richards H, Thio HB, van de Kerkhof P, Rzany B., European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Oct;23 Suppl 2:1-70

leczenie ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu

	Stosuje się zarówno terapię miejscową, systemową i fotochemioterapię W licznych przypadkach zastosowanie ma terapia skojarzona (np. leki miejscowe + fototerapia, retinoidy + PUVA)	Wnioskowana technologia może ograniczyć stosowanie leków systemowych, szczególnie metotreksatu.	Terapia miejscowa i fotochemioterapia Metotreksat – także korzystny cenowo	Metotreksat	Terapia I rzutu: klasyczna terapia ogólnoustrojowa, bez wskazywania konkretnego produktu Terapia II rzutu po niepowodzeniu przynajmniej dwóch możliwości klasycznych: terapia biologiczna, bez wskazywania konkretnego leku
--	--	---	---	-------------	--

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu: leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: leki stosowane w ramach leczenia szpitalnego oraz programów terapeutycznych										
Adalimumab*	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	5909990005055	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4155,84	4446,75	4446,75	ciężka łuszczycza B.35.; B.33.; B.36.; B.32.	bezpłatnie	0 PLN
Etanercept*	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 25 mg/ml	4 fiol. (+4amp.-strz.+akces.)	5909990612161	1050.2, blokery TNF - etanercept	1998	2137,86	2137,86	ciężka łuszczycza B.35.; B.33.; B.36.	bezpłatnie	0 PLN
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990618217	1050.2, blokery TNF - etanercept	1998	2137,86	2137,86	ciężka łuszczycza B.35.; B.33.; B.36.	bezpłatnie	0 PLN
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990618255	1050.2, blokery TNF - etanercept	3996	4275,72	4275,72	ciężka łuszczycza B.35.; B.33.; B.36.	bezpłatnie	0 PLN
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990712755	1050.2, blokery TNF - etanercept	3996	4275,72	4275,72	ciężka łuszczycza B.35.; B.33.; B.36.	bezpłatnie	0 PLN
Inflixymab*	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol. a 20 ml	5909990900114	1050.3, blokery TNF - infl ksımab	2113,8	2261,77	2261,77	ciężka łuszczycza B.35.; B.33.; B.36.; B.32.	bezpłatnie	0 PLN
Ustekinumab [#]	Stelara, 45 mg (90 mg/ml), roztwór do wstrzykiwań	1 ampułko – strzykawka	5909997077505	-	-	-	-	ciężka łuszczycza	bezpłatnie	0 PLN

* - produkty lecznicze ujęte w obwieszczeniach MZ dotyczących wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r., z ustaloną ceną urzędową

leczenie ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu

- produkt leczniczy stosowany w leczeniu szpitalnym poprzez pozycję „lek lub wyrób medyczny niezawarty w kosztach świadczenia” z katalogu do sumowania wraz ze świadczeniem: hospitalizacja z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy, bez ustalonej ceny urzędowej

B.32 - leczenie choroby Leśniowskiego-Cróhna (CHLC) (ICD-10 K 50),

B.33 - leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08),

B.35 - leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3),

B.36 - leczenie inhibitorami tnf alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45).

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu szerszym niż wnioskowane: leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej u osób dorosłych

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte (rejestracyjne) refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: leki dostępne w aptece na receptę										
Acitretinum	Neotigason, kaps., 25 mg	100 kaps.	5909990696925	53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	523,80	586,98	586,98	WZW: *ciężkie postaci łuszczycy: łuszczycy erytrodermiczna, uogólniona lub miejscowa łuszczycy krostkowa, * ciężkie zaburzenia rogowacenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia: wrodzona rybia łuska, łupież czerwonon mieszkowy, choroba Dariera, inne zaburzenia rogowacenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia.	ryczałt	7,62
	Neotigason, kaps., 10 mg	100 kaps.	5909990697021	53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	209,52	242,29	242,29		ryczałt	3,20
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 kaps.	5909990787289	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inh bitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	59,08	74,27	72,99	WZW: m.in. leczenie ciężkiej łuszczycy szczególnie typu płytkowego, u pacjentów, u których konwencjonalne metody leczenia układowego są niewystarczająco skuteczne	ryczałt	4,48
	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 kaps.	5909990787357	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inh bitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	120,96	144,47	144,47		ryczałt	3,20
	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 kaps.	5909990787463	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inh bitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie	254,34	291,18	291,18		ryczałt	3,20

leczenie ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu

				farmaceutyczne						
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946426	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inh bitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	59,1	74,29	72,99	WZW: m.in. leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub niewskazane.	ryczałt	4,50	
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946525	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inh bitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	122,36	145,97	145,97		ryczałt	3,20	
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946624	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inh bitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	255,04	291,94	291,94		ryczałt	3,20	
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990946716	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inh bitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	277,61	316,97	316,97		ryczałt	3,20	
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps.	5909990336616	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inh bitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	104,72	123,1	72,99	WZW: m.in. leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub niewskazane.	ryczałt	53,31	
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps.	5909990336715	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inh bitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	210,86	240,67	145,97		ryczałt	97,9	
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps.	5909990336814	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inh bitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie	408,73	456,38	291,94		ryczałt	167,64	

leczenie ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu

				farmaceutyczne						
	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990336913	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inh bitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	398,08	445,88	316,97		ryczałt	132,11
	Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg	60 kaps.	5909990406111	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inh bitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	50,38	61,13	35,03		ryczałt	29,3
Methoxsalenum	Oxoralen, kaps. miękkie, 10 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990244713	52.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - psoraleny - metoksalen	12,79	17,93	17,93	WZW: leczenie bardzo ciężkiej łuszczycy pospolitej.	30%	5,38
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,5 ml	5909990791491	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	89,64	109,60	109,60	WZW: m.in. ciężka, oporna na leczenie łuszczycy, w której nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi po zastosowaniu fototerapii, terapii PUVA i retinoidów	ryczałt	3,20
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,2 ml	5909990791309	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	49,68	61,81	48,63		ryczałt	16,38
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,3 ml	5909990791361	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	58,15	72,94	72,94		ryczałt	3,20
	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,4 ml	5909990791446	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	77,52	95,60	95,60		ryczałt	3,20

leczenie ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu

Methotrexat-Ebewe, tabl. , 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	8,09	11,76	10,58	WZW: m.in. najcięższa, oporna na leczenie postaci uogólnionej łuszczycy pospolitej	ryczałt	6,51
Methotrexat-Ebewe, tabl. , 5 mg	50 tabl.	5909990453825	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	16,18	22,27	21,16		ryczałt	11,78
Methotrexat-Ebewe, tabl. , 10 mg	50 tabl.	5909990453924	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	32,36	42,32	42,32		ryczałt	21,33
Trexan, tabl. , 2,5 mg	100 tabl. (but.)	5909990111619	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	16,19	22,29	21,16	WZW: m.in. ciężkie postaci łuszczycy zwykłej, zwł. postać plackowata, których konwencjonalne leczenie, takie jak fototerapia, fotochemioterapia PUVA i retinoidy jest niewystarczające	ryczałt	11,80
Trexan, tabl. , 10 mg	100 tabl. (1 poj.po100 szt)	5909990730346	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	64,80	80,76	80,76		ryczałt	42,67

WZW – wszystkie zarejestrowane wskazania na dzień wydania decyzji

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla UST w populacji z łuszczycą zwyczajną w analizie wnioskodawcy wskazano trzy inne leki biologiczne (ADA, ETA, IFX) oraz placebo. Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
etanercept	[REDACTED]	Wybór zasadny; choć w znikomym zakresie komparator jest refundowany Autorzy analizy AKL przeprowadzili porównanie bezpośrednie, [REDACTED]
adalimumab	[REDACTED]	Wybór zasadny; komparator jest refundowany choć w znikomym zakresie. Autorzy analizy AKL przeprowadzili porównanie pośrednie, [REDACTED]
infliksimab	[REDACTED]	[REDACTED] W związku z czym oraz wobec ograniczeń czasowych porównania dla niniejszych komparatorów nie zostały szczegółowo zweryfikowane przez Agencję w ramach niniejszej oceny.
placebo	[REDACTED]	Wybór zasadny - jako analiza dodatkowa do oceny bezpieczeństwa. Nie weryfikowane przez Agencję.

Wybrane przez wnioskodawcę komparatory – ADA, ETA, IFX – odpowiadają zaleceniom światowych i polskich wytycznych klinicznych dla ciężkiej łuszczycy zwykłej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do przynajmniej dwóch innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA. Z opinii eksperckich wynika jednak, że najczęstszą aktualną praktyką kliniczną w Polsce jest klasyczna terapia systemowa obejmująca: retinoidy, cyklosporyna, metotreksat i PUVA. Stosowanie leków biologicznych jest zaś marginalne.

W odniesieniu do minimalnych wymagań, które powinny spełniać analizy HTA dołączone do wniosku o objęcie refundacją, w kontekście wyboru komparatora, jako jednej z refundowanych opcji alternatywnych, wybór komparatorów przez wnioskodawcę należy uznać za prawidłowy.

Niemniej jednak w kontekście analizy komparatorów odnoszącej się do interwencji, które mogą zostać (całkowicie lub częściowo) zastąpione przez wnioskowaną technologię, wybór terapii biologicznej nie znajduje uzasadnienia, z uwagi na fakt, iż w chwili obecnej praktyka kliniczna leczenia łuszczycy zwykłej w Polsce opiera się na terapii systemowej.

[REDACTED]

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 9 opublikowanych w latach 2011-2012 opracowań wtórnych dotyczących oceny efektywności klinicznej terapii z udziałem ustekinumabu w leczeniu łuszczycy zwykłej (w tym: *Croxtall 2011*, *Laws 2011*, *Lucka 2012*, *Reich 2012*, *Ryan 2011*, *Szepietowski 2011*, *Tan 2011*, *Tzellos 2012* i *Wu 2011*).

Wyszukiwanie kontrolne Agencji miało miejsce w dniu 2012-06-14 i obejmowało 3 główne bazy bibliograficzne: Medline via PubMed, Embase via Ovid Sp. i Cochrane Library. Wyszukiwanie oparto na strategii wyszukiwania przyjętej przez autorów AKL w wersji poprzedzającej uzupełniony wniosek względem wymagań minimalnych. W ramach wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy weryfikacyjnej odnaleziono łącznie dwa opublikowane przeglądy systematyczne, w tym 1 przegląd publikowany w 2011 r. (*Reich 2011*), który to nie zostały włączony do AKL wnioskodawcy. Ponadto, zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny z 2010 roku (*Krullig 2010*).

W Tabeli 11 **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**, przedstawiono charakterystykę opublikowanych przeglądów systematycznych, zarówno tych odnalezionych w ramach wyszukiwania przeprowadzonego przez autorów ocenianego raportu, jak i tych odnalezionych w ramach niniejszej analizy weryfikacyjnej.

Na podstawie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych oraz wniosków tychże przeglądów można stwierdzić, iż w przypadku zastosowania leków biologicznych w porównaniu do placebo, najwyższą korzyść kliniczną wykazano w przypadku infliksimabu oraz kolejno (korzyść kliniczna malejąco) ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu.

W krótkim okresie obserwacji zastosowanie terapii biologicznej wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem działań niepożądanych w tym infekcji i nowotworów.

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną ustekinumabu w łuszczycy zwyczajnej

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski																					
<p>Lucka 2012</p> <p>uwzględnione w AW</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> (Biogen Idec, Wyeth Pharma)</p>	<p>Cel: Ocena długoterminowej efektywności klinicznej dostępnych leków biologicznych i niebiologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej o przebiegu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>Synteza wyników: Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od maja 2005 do lipca 2011</p>	<p>Populacja: Dorośli chorzy z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą.</p> <p>Interwencja: acytretyna, cyklosporyna, estry kwasu fumarowego, metotreksat, retinoidy, adalimumab, alefacept, etanercept, infliksymab, ustekinumab</p> <p>Komparatory: placebo</p> <p>Punkty końcowe: PASI 75, DLQI</p> <p>Metodyka: Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną lub bez.</p> <p>Język: Język angielski lub niemiecki.</p>	<p>Włączone badania: 27 badań, 7 RCT do metaanalizy</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>UST vs. PLC</th> <th>RD (95% CI)</th> <th>Wartość P</th> <th>Okres leczenia (tyg.)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UST 45 mg</td> <td>0,70 (0,64; 0,77)</td> <td>P<0,00001</td> <td rowspan="2">24</td> </tr> <tr> <td>UST 90 mg</td> <td>0,77 (0,71; 0,83)</td> <td>P<0,00001</td> </tr> <tr> <th>UST vs. PLC</th> <th>PASI 75</th> <th>DLQI</th> <td rowspan="3">25-40</td> </tr> <tr> <td>UST 45 mg</td> <td>69,5%</td> <td>77,9%</td> </tr> <tr> <td>UST 90 mg</td> <td>78,5%</td> <td>81,7%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski autorów przeglądu: Największą skutecznością kliniczną po 24 tygodniach leczenia w porównaniu z placebo odznaczał się infliksymab, a następnie ustekinumab niezależnie od zastosowanego schematu dawkowania. Inne leki biologiczne (etanercept i adalimumab) wobec tego samego komparatora wykazywały relatywnie mniejszą skuteczność w uzyskaniu głównego punktu końcowego.</p>	UST vs. PLC	RD (95% CI)	Wartość P	Okres leczenia (tyg.)	UST 45 mg	0,70 (0,64; 0,77)	P<0,00001	24	UST 90 mg	0,77 (0,71; 0,83)	P<0,00001	UST vs. PLC	PASI 75	DLQI	25-40	UST 45 mg	69,5%	77,9%	UST 90 mg	78,5%	81,7%
UST vs. PLC	RD (95% CI)	Wartość P	Okres leczenia (tyg.)																					
UST 45 mg	0,70 (0,64; 0,77)	P<0,00001	24																					
UST 90 mg	0,77 (0,71; 0,83)	P<0,00001																						
UST vs. PLC	PASI 75	DLQI	25-40																					
UST 45 mg	69,5%	77,9%																						
UST 90 mg	78,5%	81,7%																						
<p>Reich 2012a</p> <p>uwzględnione w AW</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Janssen-Cilag</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności klinicznej leków biologicznych u chorych z łuszczycą.</p> <p>Synteza wyników: Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1 stycznia 1995 do 31 października 2008.</p>	<p>Populacja: Dorośli chorzy z łuszczycą</p> <p>Interwencja: UST, ADA, efalizumab, ETN, IFX.</p> <p>Komparatory: PLC, ETN</p> <p>Punkty końcowe: PASI 75, PASI 50, PASI 90</p> <p>Metodyka: badania RCT.</p> <p>Inne: dawki zgodne z ChPL</p>	<p>Włączone badania: 20 RCT, 19 do metaanalizy</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>LB</th> <th>Średnie % PASI 75 (95% CI)</th> <th>RB (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IFX</td> <td>80 (70-80)</td> <td>22,6 (19,3-26,5)</td> </tr> <tr> <td>UST 90mg</td> <td>74 (68-80)</td> <td>20,9 (18,1-24,0)</td> </tr> <tr> <td>UST 45mg</td> <td>69 (62-75)</td> <td>19,5 (16,8-22,6)</td> </tr> <tr> <td>ADA</td> <td>58 (49-68)</td> <td>16,5 (13,7–19,8)</td> </tr> <tr> <td>ETA 50mg</td> <td>52 (45-59)</td> <td>14,7 (12,5-17,1)</td> </tr> <tr> <td>ETA 25mg</td> <td>39 (30-48)</td> <td>10,9 (8,6-13,7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(Z 93% prawdopodobieństwem największą skuteczność kliniczną w leczeniu łuszczycy wykazuje IFX, a następnie UST podawany w dawce 90 mg (81%) lub 45 mg (79%).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Największą skuteczność w leczeniu objawów łuszczycy po 10-16 tygodniach wykazuje IFX a następnie UST, ADA i ETN.</p>	LB	Średnie % PASI 75 (95% CI)	RB (95% CI)	IFX	80 (70-80)	22,6 (19,3-26,5)	UST 90mg	74 (68-80)	20,9 (18,1-24,0)	UST 45mg	69 (62-75)	19,5 (16,8-22,6)	ADA	58 (49-68)	16,5 (13,7–19,8)	ETA 50mg	52 (45-59)	14,7 (12,5-17,1)	ETA 25mg	39 (30-48)	10,9 (8,6-13,7)
LB	Średnie % PASI 75 (95% CI)	RB (95% CI)																						
IFX	80 (70-80)	22,6 (19,3-26,5)																						
UST 90mg	74 (68-80)	20,9 (18,1-24,0)																						
UST 45mg	69 (62-75)	19,5 (16,8-22,6)																						
ADA	58 (49-68)	16,5 (13,7–19,8)																						
ETA 50mg	52 (45-59)	14,7 (12,5-17,1)																						
ETA 25mg	39 (30-48)	10,9 (8,6-13,7)																						
<p>Tzellos 2012</p> <p>uwzględnione w AW</p>	<p>Cel: Ocena częstości występowania głównych zdarzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym (MACEs) u chorych</p>	<p>Populacja: Dorośli chorzy z przewlekłą łuszczycą leczeni przynajmniej jednym lekiem z grupy przeciwciał IL-12/23.</p>	<p>Włączone badania: 9 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <p>Częstość MACEs 0.28% (95% CI: 0.03 - 0.59)</p> <p>OR 3.96 (95% CI: 0.51–30.41, P = 0.19) p>0,05 (wynik nieistotny statystycznie)</p>																					

<p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji o finansowaniu</p>	<p>z przewlekłą łuszczycą plackowatą, otrzymujących monoterapię ustekinumabem lub briakinumabem (przeciwciała IL-12/23). Synteza wyników: Przegląd systematyczny z metaanalizą Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 10.2011 aktualizacja wyszukiwania w 12.2011.</p>	<p>Interwencja: monoterapia ustekinumabem lub briakinumabem. Komparatory: placebo Punkty końcowe: MACEs Metodyka: Badania RCT z kontrolą placebo i podwójnym zaślepieniem.(meta analiza) Kryteria wyłączenia: łuszczycowe zapalenie stawów</p>	<p>Wnioski autorów przeglądu: Monoterapia ustekinumabem w porównaniu z placebo nie zwiększa częstości i narażenia na wystąpienie głównych działań związanych z układem sercowo-naczyniowym.</p>
<p>Croxtall 2011 uwzględnione w AW</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji o finansowaniu</p>	<p>Cel: Ocena farmakodynamiki, farmakokinetyki oraz skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu u chorych z łuszczycą. Synteza wyników: Przegląd systematyczny Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1996; aktualizacja wyszukiwania w sierpniu 2011.</p>	<p>Populacja: Dorośli chorzy z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą. Interwencja: Ustekinumab Komparatory: Placebo, etanercept Punkty końcowe: PASI 75, PASI 50, PASI 90, PGA, DLQI, ACR20 i ACR50, formularz SF-36, HADS-A i HADS-D, ocena bezpieczeństwa Metodyka: Duże badania kliniczne z grupą kontrolną.</p>	<p>Włączone badania: 5 badań w 7 publikacjach Kluczowe wyniki: Ocena skuteczności: UST w porównaniu do placebo istotnie zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania PASI 75 w 12 tygodniu (odpowiednio 66-76%; $p < 0,0001$ dla porównania obu dawek leku). Chorzy otrzymujący ten lek w porównaniu do placebo istotnie częściej uzyskiwali PASI 50 przed 2 tygodniem terapii ($p < 0,001$ dla wszystkich porównań). Skuteczność UST utrzymywała się nadal po 76-148 tygodniach okresu obserwacji. Podobne znamienne różnice na korzyść ocenianego leku odnotowano w ocenie objawów choroby za pomocą skali PGA (całkowite ustąpienie objawów w 12 tygodniu obecne u 60-74% pacjentów w grupach z UST; $p < 0,001$ dla porównania obu dawek vs placebo) oraz w ocenie jakości życia (widoczna poprawa po 12 tyg. terapii, niezależnie od skali oceny DLQI lub SF-36S; $p < 0,001$). Odsetek chorych uzyskujących 0 lub 1 punkt w skali DLQI w 12 tygodniu leczenia UST, w zależności od dawki wynosił 52-56% wobec 3-6% w grupach kontrolnych ($p < 0,0001$). Zmniejszenie nasilenia lęku i depresji (ocena odpowiednio wg skal HADS-A, HADS-D) było znamienne większe w przypadku stosowania obu dawek tego leku niż placebo, $p < 0,001$. Istotnie większą skuteczność kliniczną UST odnotowano również w porównaniu z ETN ($p < 0,0001$, $p < 0,001$ dla porównania odsetka chorych odpowiednio z PASI 75 lub PASI 90; $p < 0,001$ dla pacjentów z wynikiem 0 lub 1 punktu w skali PGA). Ocena bezpieczeństwa: W badaniach z kontrolą placebo 12-tygodniowa terapia UST (w dawce 45 lub 90 mg) była dobrze tolerowana, większość działań niepożądanych miała łagodne nasilenie i nie wymagała modyfikacji dawki. Odnotowano niewielki odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu AE lub raportujących poważne działania niepożądane (w tym nowotwory złośliwe, zakażenia, zdarzenia sercowo-naczyniowe). Najczęstszymi AEs były zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, ból głowy lub stawów, które występowały porównywalnie często w grupach z UST w porównaniu z placebo lub ETN, z wyjątkiem reakcji w miejscu wstrzyknięcia, które występowały około 6 do 7-razy częściej u chorych otrzymujących ETN. Dla powyższych porównań nie odnotowano różnic w ocenie częstości występowania zaburzeń parametrów hematologicznych. Wnioski autorów przeglądu: UST podawany we wstrzyknięciu podskórnym stanowi skuteczną i dobrze tolerowaną terapię alternatywną w leczeniu objawowym chorych z</p>

<p>Laws 2011</p> <p>uwzględnione w AW</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji o finansowaniu</p>	<p>Cel: Ocena farmakodynamiki, farmakokinetyki oraz skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu u chorych z łuszczycą</p> <p>Synteza wyników: Przegląd systematyczny</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Nie sprecyzowano.</p>	<p>Populacja: Dorośli chorzy z łuszczycą lub łuszczycowym zapaleniem stawów</p> <p>Interwencja: ustekinumab</p> <p>Komparatory: placebo, etanercept</p> <p>Punkty końcowe: PASI 75, PASI 90, PGA DLQI, ACR20 i ACR50, Ocena bezpieczeństwa</p> <p>Metodyka: Badania klinicznie I, II i III fazy.</p>	<p>umiarkowaną lub ciężką łuszczycą</p> <p>Włączone badania: 7 badań w 8 publikacjach</p> <p>Kluczowe wyniki: Ocena skuteczności:</p> <p>Badania I fazy: Odsetek chorych uzyskujących PASI 75 po jednorazowym wstrzyknięciu leku wynosi od 67% do 76%.</p> <p>Badania II fazy: Częstość występowania PASI 75/90 w 12 tygodniu terapii ustekinumabem w porównaniu z placebo była większa, niezależnie od dawki i częstości podawania leku. W trakcie badania obserwowano poprawę wyników uzyskiwanych w skali PGA i jakości życia chorych (poprawa wyniku w skali DLQI).</p> <p>Badania III fazy: Ocena wszystkich punktów końcowych po 12 tygodniach terapii wykazała większą skuteczność obu dawek UST (45 i 90 mg) w porównaniu z placebo, jak również względem ETN. Przyjmowanie leku powoduje poprawę jakości życia (zmniejszenie wyniku w skalach DLQI, SF-36 i HADS).</p> <table border="1" data-bbox="1115 587 1966 1054"> <thead> <tr> <th>Pkt. końcowy</th> <th>UST45 mg</th> <th>UST90 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Badanie PHOENIX 1 (UST vs PLC)</td> </tr> <tr> <td>PASI 75</td> <td>67,1% vs 3,1%; p < 0,0001</td> <td>66,4 vs 3,1; p < 0,0001</td> </tr> <tr> <td>PASI 90</td> <td>41,6% vs 2%</td> <td>36,7% vs 2%</td> </tr> <tr> <td>PGA</td> <td>60,4% vs 3,9%</td> <td>61,7% vs 3,9%</td> </tr> <tr> <td>DLQI</td> <td>-6 vs 0; p < 0,0001</td> <td>-7 vs 0; p < 0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Badanie PHOENIX 2 (UST vs PLC)</td> </tr> <tr> <td>PASI 75</td> <td>66,7% vs 3,7%; p < 0,0001</td> <td>75,7% vs 3,7%; p < 0,0001</td> </tr> <tr> <td>PASI 90</td> <td>42,3% vs 0,7%</td> <td>50,9% vs 0,7%</td> </tr> <tr> <td>PGA</td> <td>68,0%</td> <td>73,5%</td> </tr> <tr> <td>DLQI</td> <td>-8 vs 0</td> <td>-9 vs 0</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Badanie ACCEPT (UST vs. ETN)</td> </tr> <tr> <td>PASI 75</td> <td>67,5% vs 56,8%</td> <td>73,8% vs 56,8%</td> </tr> <tr> <td>PASI 90</td> <td>36,4% vs 23,1%</td> <td>44,7% vs 23,1%</td> </tr> <tr> <td>PGA</td> <td>65,1% vs 49,0%</td> <td>70,6% vs 49,0%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ocena bezpieczeństwa: Badania I fazy: Leczenie UST było dobrze tolerowane. Nie odnotowano żadnych po-ważnych działań niepożądanych</p> <p>Badania III fazy: Obserwowany profil bezpieczeństwa UST jest zbliżony do placebo. Nie odnotowano istotnych różnic w ocenie ryzyka zakończenia leczenia z powodu AEs lub wystąpienia zakażenia. Najczęściej obserwowano łagodne działania niepożądane, w tym: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, ból stawów lub głowy. Terapia UST nie powoduje istotnie większego narażenia na wystąpienie głównych zdarzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym.</p> <p>Działania niepożądane:(dane wyrażone w %)</p> <table border="1" data-bbox="1115 1305 1928 1422"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Dawka</th> <th>≥1 AE</th> <th>Zakażenie</th> <th>AE+przerwanie leczenia</th> <th>SAE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">PHOENIX1</td> <td>U45</td> <td>57,6</td> <td>31,4</td> <td>0,4</td> <td>0,8</td> </tr> <tr> <td>U90</td> <td>51,4</td> <td>25,9</td> <td>1,6</td> <td>1,6</td> </tr> </tbody> </table>	Pkt. końcowy	UST45 mg	UST90 mg	Badanie PHOENIX 1 (UST vs PLC)			PASI 75	67,1% vs 3,1%; p < 0,0001	66,4 vs 3,1; p < 0,0001	PASI 90	41,6% vs 2%	36,7% vs 2%	PGA	60,4% vs 3,9%	61,7% vs 3,9%	DLQI	-6 vs 0; p < 0,0001	-7 vs 0; p < 0,0001	Badanie PHOENIX 2 (UST vs PLC)			PASI 75	66,7% vs 3,7%; p < 0,0001	75,7% vs 3,7%; p < 0,0001	PASI 90	42,3% vs 0,7%	50,9% vs 0,7%	PGA	68,0%	73,5%	DLQI	-8 vs 0	-9 vs 0	Badanie ACCEPT (UST vs. ETN)			PASI 75	67,5% vs 56,8%	73,8% vs 56,8%	PASI 90	36,4% vs 23,1%	44,7% vs 23,1%	PGA	65,1% vs 49,0%	70,6% vs 49,0%	Badanie	Dawka	≥1 AE	Zakażenie	AE+przerwanie leczenia	SAE	PHOENIX1	U45	57,6	31,4	0,4	0,8	U90	51,4	25,9	1,6	1,6
Pkt. końcowy	UST45 mg	UST90 mg																																																															
Badanie PHOENIX 1 (UST vs PLC)																																																																	
PASI 75	67,1% vs 3,1%; p < 0,0001	66,4 vs 3,1; p < 0,0001																																																															
PASI 90	41,6% vs 2%	36,7% vs 2%																																																															
PGA	60,4% vs 3,9%	61,7% vs 3,9%																																																															
DLQI	-6 vs 0; p < 0,0001	-7 vs 0; p < 0,0001																																																															
Badanie PHOENIX 2 (UST vs PLC)																																																																	
PASI 75	66,7% vs 3,7%; p < 0,0001	75,7% vs 3,7%; p < 0,0001																																																															
PASI 90	42,3% vs 0,7%	50,9% vs 0,7%																																																															
PGA	68,0%	73,5%																																																															
DLQI	-8 vs 0	-9 vs 0																																																															
Badanie ACCEPT (UST vs. ETN)																																																																	
PASI 75	67,5% vs 56,8%	73,8% vs 56,8%																																																															
PASI 90	36,4% vs 23,1%	44,7% vs 23,1%																																																															
PGA	65,1% vs 49,0%	70,6% vs 49,0%																																																															
Badanie	Dawka	≥1 AE	Zakażenie	AE+przerwanie leczenia	SAE																																																												
PHOENIX1	U45	57,6	31,4	0,4	0,8																																																												
	U90	51,4	25,9	1,6	1,6																																																												

		niemiecki i francuski.	największej skuteczności są infliksymab i ustekinumab.)
<p>Tan 2011</p> <p>uwzględnione w AW</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji o finansowaniu</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu u chorych z łuszczycą.</p> <p>Synteza wyników: (określić: jakościowa czy ilościowa) Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Od 1966 do 2009.</p>	<p>Populacja: Dorośli chorzy z łuszczycą trwającą przez co najmniej 6 miesięcy.</p> <p>Interwencja: Ustekinumab (CNTO 1275).</p> <p>Komparatory: Placebo</p> <p>Punkty końcowe: PASI 75, PGA, DLQI, Ocena bezpieczeństwa</p> <p>Metodyka: badania RCT.</p>	<p>Włączone badania: np. 3 RCT, 5 jednoramiennych badań obserwacyjnych</p> <p>Kluczowe wyniki: brak danych</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Ustekinumab wykazuje skuteczność w leczeniu chorych z łuszczycą i poprawia jakość ich życia. Ponadto w porównaniu z placebo charakteryzuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa.</p>
<p>Wu 2011</p> <p>uwzględnione w AW</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji o finansowaniu</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ustekinumabu u chorych z łuszczycą.</p> <p>Synteza wyników: Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Od stycznia 2001 do grudnia 2010.</p>	<p>Populacja: Chorzy z łuszczycą.</p> <p>Interwencja: Ustekinumab (IL-12/23 mAb).</p> <p>Komparatory: Placebo, etanercept</p> <p>Punkty końcowe: PASI 75, PASI 50, PASI 90, PASI 100, PGA, DLQI, ACR20 i ACR50, DAS28, formularz SF-36, HADS-A i HADS-D, Ocena bezpieczeństwa</p> <p>Metodyka: Badania RCT II i III fazy.</p>	<p>Włączone badania: np. 3 RCT, 5 jednoramiennych badań obserwacyjnych</p> <p>Kluczowe wyniki: brak danych</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Ustekinumab jest skuteczny w leczeniu łuszczycowych zmian skórnych oraz poprawia jakość życia chorych. Lek charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Ustekinumab (zarówno w dużej, jak i małej dawce) okazał się istotnie lepszy od placebo i etanerceptu.</p>
<p>Reich 2011</p> <p>Nie uwzględnione w AW</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Cel: Ocenąć ewentualny związek pomiędzy leczeniem łuszczycy plackowatej UST, a występowaniem kardiologicznych poważnych działań niepożądanych (MACEs)</p> <p>Synteza wyników: Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Nie podano</p>	<p>Populacja: chorzy z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą.</p> <p>Interwencja: ustekinumab</p> <p>Komparatory:</p> <p>Punkty końcowe: Incydenty CV</p> <p>Metodyka: RCT</p>	<p>Włączone badania: <i>Krueger 2007</i> (Fazy II), <i>Leonardi 2008</i> (PHOENIX-1), <i>Papp 2008</i> (PHOENIX-2), <i>Griffiths 2010</i> (ACCEPT)</p> <p>Kluczowe wyniki: Dostępne dane z badań klinicznych nie sugerują ani negatywnego, ani pozytywnego wpływu UST na występowanie kardiologicznych poważnych działań niepożądanych (MACEs). Potrzebne są dalsze badania. Różnica ryzyka (RD) dla oceny występowania kardiologicznych poważnych działań niepożądanych (MACEs) dla wszystkich ocenianych leków biologicznych (ETA, IFX, ADA) była nieistotna statystycznie.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Całość dostępnych danych klinicznych sugeruje brak szkodliwego ani korzystnego wpływu UST na poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe. Dodatkowe dane są potrzebne, aby określić efekt netto UST na incydenty sercowo-naczyniowe.</p>
<p>Krulig 2010</p> <p>Nie</p>	<p>Cel: Ocena efektywności leczenia UST umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy.</p>	<p>Populacja: Łuszczycyca</p> <p>Interwencja: ustekinumab</p>	<p>Włączone badania: 2 RCT II fazy; RCT III fazy: Phoenix 1, Phoenix 2</p> <p>Kluczowe wyniki: Istnieją wyraźne dowody, że UST jest skuteczny w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej łuszczycy. W RCT III fazy (PHOENIX 1 i 2) wykazano</p>

<p>uwzględnione w AW</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p> <p>Centocor</p>	<p>Synteza wyników: Przegląd systematyczny</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 1 stycznia 2009 i 1 czerwca 2009</p>	<p>Komparatory: bd</p> <p>Punkty końcowe: bd</p> <p>Metodyka: badania fazy II i III</p> <p>Język: angielski</p>	<p>statystycznie istotną różnicę w PASI 75 osiągniętym przez pacjentów otrzymujących UST w dawce 45 mg lub 90 mg s.c. co 12 tygodni, niż pacjentów otrzymujących placebo. Zanotowany szybki początek działania leku - ponad 60% pacjentów leczonych UST osiągnęło wynik PGA 0 lub 1 w 12 tyg. Jakość życia wzrastała równoległe do klinicznej poprawy. UST jest skuteczną i wydajną opcją terapeutyczną dla chorych z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą. Mimo, że konieczne są dalsze badania w celu wykazania miejsca UST w terapii łuszczycy, w wygodnym schemacie dawkowania i szybkim początkiem działania, lek ten może stanowić cenny dodatek do bieżącego schematu terapeutycznego dostępnego dla pacjentów z łuszczycą.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Ustekinumab jest efektywną i skuteczną opcją terapeutyczną dla pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą. Chociaż dalsze badania są niezbędne do ustalenia miejsca ustekinumabu w terapii łuszczycy, z jego dogodnym schematem dawkowania i szybkim początkiem działania, lek ten może stanowić wspierający dodatek do bieżącego terapeutycznego arsenału dostępnego dla pacjentów z łuszczycą.</p>
---	--	---	--

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

W ramach AKL przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Stelara (ustekinumab) w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy plackowatej w odniesieniu do innych leków biologicznych i placebo.

Odnaleziono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio zastosowanie UST w dawce 45 mg jak i 90 mg w porównaniu do ETN.

W ramach analizy dodatkowej przeprowadzono porównanie pośrednie UST względem leków biologicznych tj. ADA, IFX, ETN. Z wyjątkiem badania ACCEPT, we wszystkich włączonych do porównania pośredniego badaniach RCT powyższe leki porównywano względem placebo.

Wobec ograniczeń czasowych przeznaczonych na weryfikację niniejszej analizy klinicznej nie przeprowadzono szczegółowej charakterystyki i oceny jakości badań włączonych do porównania pośredniego. Przeprowadzono szczegółową weryfikację przeprowadzono wobec oceny przeprowadzonego porównania bezpośredniego UST vs. ETA.

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

AKL wnioskodawcy zawiera obszerny i dokładny opis procesu wyszukiwania i selekcji badań w ramach przeglądu systematycznego. Strategii wyszukiwania została zaprojektowana w sposób prawidłowy, spójny z predefiniowanymi kryteriami włączenia i wyłączenia publikacji z przeglądu, jak również nie wykryto błędów obniżających czułość zastosowanej strategii wyszukiwania.

Wyszukiwanie w uzupełnionej wersji analiz HTA przedstawionych przez wnioskodawcę zostało przeprowadzone **w dniu 31 maja 2012 r.** i objęło zarówno 3 główne bazy bibliograficzne: Medline via PubMed, Embase i Cochrane Library, jak i rejestr clinicaltrials.gov oraz publikacje towarzystw naukowych z zakresu dermatologii. Analizowano także spisy piśmiennictwa odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Strategia wyszukiwania została zbudowana poprawnie dla postawionego celu: identyfikacji wszystkich badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ustekinumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej oraz identyfikacji badań randomizowanych dla komparatorów w tym samym wskazaniu. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwie niezależnie pracujące osoby, a wyniki kolejnych etapów selekcji, przedstawione w postaci diagramu QUORUM, jak również podano przyczyny wykluczenia badań na podstawie pełnych tekstów.

Wyszukiwanie kontrolne Agencji miało miejsce w dniu 2012-06-14 i obejmowało 3 główne bazy bibliograficzne: Medline via PubMed, Embase via Ovid Sp. i Cochrane Library. Wyszukiwanie oparto na strategii wyszukiwania przyjętej przez autorów AKL w wersji poprzedzającej uzupełniony wniosek względem wymagań minimalnych. Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, które nie zostały opisane w uzupełnionych analizach HTA wnioskodawcy.


3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Pytanie kliniczne postawione na początku analizy klinicznej wnioskodawcy zostało zaprojektowane adekwatnie do przedmiotu wniosku. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na aspekty przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- dorośli pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA, - ze względu na konstrukcję badań klinicznych należy uwzględnić również próby dotyczące chorych z umiarkowaną i ciężką łuszczycą.	-	Opis populacji zgodny z kryteriami włączenia do projektowanego programu lekowego; nie uwzględniono punktacji w skali PASI, BSA i DLQI, ale takie zawężenie oznaczałoby prawdopodobnie zerowy wynik przeglądu.
Interwencja	ustekinumab podawany w dawce 45 mg lub 90 mg w iniekcji podskórnej	-	Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara w dawce 45mg. Niemniej

leczenie ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu

			jednak podanie podwójnej dawki 45 mg zgodnie z ChPL będzie obejmowało pacjentów o masie ciała > 100 kg .
Komparatory	leki biologiczne: etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksymab (Remicade®) oraz placebo (celem wykonania porównania pośredniego)	-	W odniesieniu do minimalnych wymagań, które powinny spełniać analizy HTA dołączone do wniosku o objęcie refundacją, w kontekście wyboru komparatora, jako jednej z refundowanych opcji alternatywnych, wybór komparatorów przez wnioskodawcę należy uznać za prawidłowy. Niemniej jednak w kontekście analizy komparatorów odnoszącej się do interwencji, które w praktyce klinicznej mogą zostać (całkowicie lub częściowo) zastąpione przez wnioskowaną technologię wybór komparatorów wydaje się niepełny. Z opinii eksperckich wynika, że najczęstszą aktualną praktyką kliniczną w Polsce jest klasyczna terapia systemowa obejmująca: retinoidy, cyklosporyna, metotreksat i PUVA. Stosowanie leków biologicznych jest zaś marginalne.
Punkty końcowe	- istotne klinicznie punkty końcowe: - poprawa kliniczna oceniana wskaźnikiem PASI: PASI 75, PASI 50, PASI 90 i PASI 100; - ogólna odpowiedź oceniana przez lekarza (PGA); - jakość życia związana ze zdrowiem określana kwestionariuszem DLQI lub innymi kwestionariuszami; - bezpieczeństwo	-	Nie uwzględniono oceny zawansowania łuszczycy wyrażonej w skali BSA 
Typ badań	- poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, - w przypadku doniesień konferencyjnych oraz innych publikacji pełnotekstowych (analizy <i>post-hoc</i> danych z włączonych badań), uwzględniano je w analizie, jeżeli dostarczały one dodatkowych danych do badań pełnotekstowych – wyniki w dłuższym okresie obserwacji, analizy w podgrupach, itp. - badania obserwacyjne i publikacje oceniające efektywność praktyczną (np. dane z rejestrów chorych), celem szerszej analizy bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej, - w przypadku danych dla komparatorów (etanercept, infliksymab, adalimumab), celem wykonania porównania pośredniego, włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją i kontrolą placebo lub w odniesieniu do innych leków biologicznych, opublikowane w postaci pełnych tekstów.	badania, których wyniki opublikowano jedynie w postaci streszczeń, ze względu na brak możliwości pełnej oceny poprawności metodycznej i wyników	Brak uwag.
Inne kryteria	Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych, a także dotyczących liczebności populacji, ani okresu obserwacji.	-	Brak uwag.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono łącznie 42 publikacje:

Porównanie	Ilość badań:	Typ badania:	Badania
UST vs. ETA	1	RCT	ACCEPT (Griffiths 2010)
UST vs. PLC	5	RCT	Igarashi 2012 (Igarashi 2012, Nakagawa 2012), Krueger 2007, PEARL (Tsai 2011), PHOENIX 1 (Leonardi 2008, Lebwohl 2010, Kimball 2012), PHOENIX 2 (Papp 2008, Langley 2010, Reich 2011)
	6	obserwacyjne	Clemmensen 2011, Laws 2012, Loo 2011, Patsatsi 2011, Rigopoulos 2011, Ruiz Salas 2012
	2	oceniające efektywność praktyczną	Gelfand 2012, Inzinger 2011
	6	analizy post-hoc prezentujących dodatkowe dane z badań RCT	Gordon 2012, Guenther 2011, [REDACTED] Lebwohl 2012, Reich 2011a, Reich 2012.
ETA vs. PLC	8	RCT	Bagel 2011, CONSORT (Papp 2005), Gottlieb 2011, Gottlieb 2003a, Leonardi 2003, Strober 2011, Tying 2006, van de Kerkhof 2008.
IFX vs. PLC	5	RCT	Chaudhari 2001, EXPRESS (Reich 2005), EXPRESS II (Menter 2007), SPIRIT (Gottlieb 2004), Torii 2010;
ADA vs. PLC	4	RCT	Asahina 2010, Gordon 2006, Menter 2008, Saurat 2008.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – porównanie bezpośrednio UST z etanerceptem.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>ACCEPT (Griffiths 2010)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor Inc.</p>	<p>Badanie wielośrodkowe (67)</p> <p>Randomizacja: warstwowa (ośrodek, masa ciała < i >90kg), w schemacie 3:5:5</p> <p>Zaślepienie: pacjenci: tylko dla UST w zakresie otrzymywanej dawki; personel poza przygotowującym i rozdzielającym leki: tak</p> <p>Czas obserwacji: 12 i 64 tyg.</p> <p>Hipoteza badawcza: superiority</p> <p>Utrata z badania: 37 (UST45), 84 (UST90), 60 (ETN)</p> <p>Analiza wyników: ITT</p>	<p>ETN: 50 mg 2x w tyg. przez 12 tyg. UST45: 45 mg w tyg. 0 i 4 UST90: 90 mg w tygodniu 0 i 4</p> <p>Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na ETN w 12 tygodniu otrzymali 90 mg UST w 16 i 20 tyg.</p> <p>Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli w 12 tygodniu na UST otrzymali dodatkową dawkę w 16 tyg.</p> <p>Pacjenci, którzy w 12 tyg. odpowiedzieli na leczenie, ale mieli potem nawrót choroby (PGA≥3) otrzymali 45 (UST 45) lub 90 mg UST (ETN i UST 90) w 0 i 4 tyg. od nawrotu.</p>	<p>Kryteria włączenia: Łuszczycy plackowata, PASI≥12, BSA≥10%, PGA≥3, wiek≥18 r.z., brak odpowiedzi na leczenie lub przeciwwskazania i/lub nietolerancja innych metod leczenia ogólnego (cyklosporyna, metotreksat, acytretyna, PUVA), brak wcześniejszego leczenia UST lub ETN.</p> <p>Kryteria wykluczenia: łuszczycy nie plackowata lub indukowana lekiem, niedawna poważna infekcja, przewlekła lub nawracająca choroba zakaźna w wywiadzie, zdiagnozowana choroba nowotworowa (z wyjątkiem raka podstawno komórkowego lub płaskonabłonkowego skóry lub raka szyjki macicy in situ bez nawrotu od ≥5 lat), konwencjonalna systemowa terapia lub fototerapia w ciągu ostatnich 4 tygodni terapia miejscowa w ciągu ostatnich 2 tyg., leczenie eksperymentalne w ciągu ostatnich 4 tyg. lub 5 okresów półtrwania, leczenie biologiczne w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub 5 okresów półtrwania Liczebność grup: N = 903 UST45 n=209 UST90 n = 347 ETN n=347</p>	<p>Pierwszorzędowe: PASI 75 i 90 w 12 tyg. Drugorzędowe: -PGA 0 i 1 w 12 tyg. -czas do uzyskania odpowiedzi, -czas do nawrotu po uzyskaniu odpowiedzi i przerwaniu leczenia. Bezpieczeństwo: -≥1 DN, -częste DN, -odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania z powodu DN, -≥1 poważne DN, -Infekcje, -infekcje wymagające leczenia, -nowotwory złośliwe in. niż nieczerniakowy rak skóry, -nieczerniakowy rak skóry.</p>

W jedynym odnalezionym badaniu RCT porównującym bezpośrednio UST z ETA nie oceniano wszystkich poszukiwanych punktów końcowych, tj. PASI 50 i PASI 100 oraz jakości życia.

Celem opracowania wnioskodawcy była porównawcza ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa leku Stelara® (ustekinumab) w leczeniu ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA, w odniesieniu do innych leków biologicznych i placebo. Badanie ACCEPT, wypełnia ten cel w kontekście porównania z innym lekiem biologicznym – ETA.

Utrata pacjentów z obserwacji wyniosła 0,5%. Wszyscy pacjenci poddani randomizacji zostali włączeni do analizy skuteczności terapii, zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji zgodnie z zaplanowanym leczeniem (PPA).

Istnieje rozbieżność co do schematu dawkowania UST w ocenianym programie lekowym leczenia łuszczycy zwyczajnej oraz schemacie dawkowania UST w badaniu ACCEPT. W programie, a także w ChPL, zakłada się dawkę jednorazową 45 mg dla pacjentów <100 kg masy ciała oraz 90 mg w przypadku pacjentów z masą ciała >100 kg. W badaniu obydwie grupy badane miały wagę zbliżoną – średnio 90,4 i 91,0 kg z podobnymi odchyleniami, a więc wielkość dawki nie była uzależniona od masy ciała. Może to oznaczać inną siłę interwencji terapii stosowanej w praktyce klinicznej opartej na dawkowaniu, jak programie lekowym, niż tą obserwowaną w badaniu ACCEPT.

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu ACCEPT oceniano po 12 tygodniach terapii ustekinumabem i etanerceptem. W ocenianym projekcie programu lekowego zakłada się, zgodnie z ChPL produktu leczniczego Stelara, ocenę odpowiedzi na UST po 28 tygodniach. W przypadku ETA ocenę odpowiedzi po 12 tyg. jest zgodna z ChPL leku.

W ramach AKL przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono metaanalizę sieciową oraz porównanie pośrednie UST oraz innych leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy.

Łącznie w 22 badaniach RCT objętych analizą w uwzględnionych w porównaniu pośrednim ramionach leczono 8 354 chorych, z czego 5 713 otrzymało terapię biologiczną (998 – UST, 1869 – ETN, 760 – IFX i 1010 – ADA), a 2 641 placebo.

Tabela 14. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
PASI (<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)	Wskaźnik nasilenia objawów łuszczycy, łączący w sobie ocenę rozległości zmian łuszczycowych (zasięg powierzchni ciała zajętej przez chorobę w 4 regionach anatomicznych ciała: głowa, tułów, ręce i nogi) oraz ich nasilenia (stopień złuszczenia, rumień i stwardnienie placków łuszczycowych w każdym regionie anatomicznym ciała). Oceniany jest z użyciem skali od 0 do 72, gdzie 0 oznacza brak objawów łuszczycy, a 72 to bardzo ciężkie objawy. Ocena z użyciem wskaźnika PASI jest dokonywana przez lekarza.	Na podstawie badania <i>Griffiths 2010</i> (UST vs. ETN).
PGA	Od 0 do 5, gdzie 0 oznacza brak choroby, 1 minimalne objawy, 5 ciężką postać. Ocena z użyciem wskaźnika PGA jest dokonywana przez lekarza.	Na podstawie badania <i>Griffiths 2010</i> (UST vs. ETN). Mimo, iż w pytaniu klinicznym uwzględniono ocenę punktów końcowych z wykorzystaniem skali PGA, jej charakterystyka nie została opisana w raporcie wnioskodawcy.
VAS (<i>Visual Analogue Scale</i>)	Narzędzie umożliwiające prostą ocenę natężenia subiektywnych dolegliwości, w zakresie od 0 („brak bólu”) do 100 (ból o maksymalnym możliwym natężeniu). Pacjent zaznacza na osi liczbowej długości 100 mm punkt odpowiadający aktualnemu natężeniu bólu, który odczuwa. Wynik stanowi odległość od stanu „brak bólu” wyrażona w milimetrach	Na podstawie badania PHOENIX 2 (UST vs. PLC).
BSA (<i>Body Surface Area</i>)	Ocena powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe wyrażone w %. Przyjmuje się, iż maksymalne zajęcie poszczególnych części ciała zmianami łuszczycowymi wynosi 9% tj. głowa i szyja, prawa kończyna górna, lewa kończyna górna, klatka piersiowa, brzuch itd. Pełna powierzchnia dłoni ręki pacjenta oraz zajęcie pełnej powierzchni zewnętrznych narządów płciowych	W pytaniu klinicznym nie uwzględniono punktu końcowego wyrażonego w skali BSA, jak również nie opisano wspomnianej skali w raporcie Wnioskodawcy. Skala BSA nie występuje w badaniu, niemniej jednak jest jednym z kryteriów ocenianych w przypadku włączenia pacjenta do programu lekowego. Charakterystykę skali BSA przedstawiono na

	odpowiada w przybliżeniu 1% powierzchni ciała. Ocena z użyciem wskaźnika BSA jest dokonywana przez lekarza.	podstawie załącznika nr 11b do Zarz. Nr 72/2011/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 20.10.2011 r.
DLQI (Dermatology Life Quality Index)	Wskaźnik jakości życia zależy od dolegliwości skórnych - ocenia stopień w jakim choroba wpływa na jakość życia. Ocena dokonywana jest przez pacjentów przy użyciu 30 punktowego kwestionariusza, gdzie „0” oznacza brak jakiegokolwiek wpływu choroby na jakość życia pacjenta, zaś „30” oznacza, że wpływ choroby jest bardzo silny.	Charakterystykę skali BSA przedstawiono na podstawie załącznika nr 11c do Zarz. Nr 72/2011/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 20.10.2011 r.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad oraz omówiono inne elementy metodyki badań, nieujęte w zastosowanej skali. Nie oceniono jakości badań obserwacyjnych, których metodykę opisano bardzo pobieżnie

Badanie ACCEPT, IIA w klasyfikacji wytycznych AOTM, otrzymało 3 punkty w skali Jadad, ze względu na brak podwójnego zaślepienia.

Założeniem metodycznym badania było wykazanie wyższości UST nad ETN (ocena superiority) w leczeniu łuszczycy.

Okres badania, gdzie obecna była grupa kontrolna był stosunkowo krótki (około 12 tygodni), po tym czasie chorzy z grupy ETN nie odpowiadający na leczenie otrzymywali UST. Wyniki długoterminowej oceny bezpieczeństwa dotyczyły więc populacji otrzymującej wyłącznie UST i nie można ich bezpośrednio odnieść do grupy kontrolnej.

Ograniczenia odnoszące się do jakości badania ACCEPT wskazane przez wnioskodawcę: pacjenci byli świadomi otrzymywanego leczenia, aczkolwiek osoby z grup leczonych UST otrzymywały podwójne wstrzyknięcia (jedno z badanym lekiem, drugie z placebo) celem utrzymania zaślepienia wielkości dawki. Zaślepienie utrzymano także do końca trwania badania względem całego personelu medycznego, z wyjątkiem osób przygotowujących i rozdzielających badane leki.

Ograniczenia odnoszące się do jakości badania ACCEPT wskazane przez Agencję:

- krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (12 tyg.) uniemożliwia obserwację długoterminowych efektów stosowania interwencji ocenianej,
- w badaniu ACCEPT stosowano ustalone dawki UST 45 mg lub 90 mg, bez względu na masę ciała, co może wpływać na błędne wnioskowanie co do siły interwencji ocenianej stosowanej w praktyce klinicznej zgodnie z zapisami ChPL.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ramach AKL przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono jakościową syntezę wyników. Przeprowadzenie ilościowej syntezy wyników w przypadku porównania UST vs. ETN nie zostało przeprowadzone z uwagi na identyfikację jednego badania RCT dla wspomnianego porównania. Jakościowa synteza wyników dokonana w analizie wnioskodawcy była czytelna, przejrzysta i kompletna.

Przeprowadzono również syntezę ilościową, która posłużyła do przeprowadzenia porównania pośredniego ustekinumabu oraz innych leków biologicznych. Syntezę ilościową przeprowadzono przy użyciu metaanalizy sieciowej. W ramach wspomnianego porównania w analizie wnioskodawcy przeanalizowano heterogeniczność metodologiczną, kliniczną i statystyczną badań włączonych do przeglądu.



3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W okresie 12 tygodni obserwacji, w grupie ustekinumabu w dawce 45 mg, prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako co najmniej 75% poprawa kliniczna oceniana wskaźnikiem PASI – było znamienne wyższe w porównaniu do grupy etanerceptu. Statystycznie znamienne wyniki świadczące o wyższej skuteczności klinicznej ustekinumabu, obserwowano także w przypadku poprawy klinicznej o co najmniej 90%. Prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy w ogólnej ocenie lekarza z użyciem wskaźnika PGA było prawie 2-krotnie wyższe w grupie ustekinumabu 45 mg w porównaniu do etanerceptu w wysokiej dawce. Także prawdopodobieństwo zmniejszenia nasilenia objawów (brak objawów lub minimalne) było istotnie wyższe w grupie ustekinumabu 45 mg.

Podobne, statystycznie znamienne wyniki przemawiające na korzyść ustekinumabu, obserwowano w przypadku oceny tego leku w dawce 90 mg w porównaniu do etanerceptu w wysokiej dawce. Odpowiedź kliniczna oceniana wskaźnikiem PASI 75 i 90 w grupie ustekinumabu 90 mg była istotnie wyższa w porównaniu do etanerceptu. W ogólnej ocenie lekarza PGA prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy lub ich zmniejszenia jest również znamienne wyższe w grupie ustekinumabu 90 mg. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe wyniki skuteczności. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką bold.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności UST vs ETN w leczeniu ciężkiej łuszczycy zwyczajnej - dla 12 tygodni obserwacji.

Punkt końcowy	n/N (%)		RB (95% CI)	NNT (95% CI)	
	UST	ETN			
PASI 75	UST45	141/209 (67,5)	197/347 (56,8)	1,19 (1,04;1,36)	10 (6;43)
	UST90	256/347 (73,8)		1,30 (1,16;1,45)	6 (5;11)
PASI 90	UST45	76/209 (36,4)	80/347 (23,1)	1,58 (1,21;2,05)	8 (5;19)
	UST90	155/347 (44,7)		1,94 (1,55;2,43)	5 (4;7)
PGA 0 - 1	UST45	136/209 (65,1)	170/347 (49,0)	1,33 (1,15; 1,54)	7 (5; 14)
	UST90	245/347 (70,6)		1,44 (1,27; 1,64)	5 (4; 7)
PGA 0	UST45	34/209 (16,3)	30/347 (8,6)	1,88 (1,19;2,98)	14 (8; 49)
	UST90	91/347 (26,2)		3,03 (2,06;4,46)	6 (5; 9)

Oprócz wyników analiz przedstawionych w powyższych tabelach, analiza kliniczna wnioskodawcy przytacza także inne wyniki skuteczności:

•**odpowiedź na ustekinumab w grupie chorych nie odpowiadających na etanercept**

U chorych, którzy po 12 tygodniach nie odpowiedzieli na etanercept (PGA \geq 3), zastosowano następnie dwie dawki 90 mg ustekinumabu w tygodniu 16 i 20. Autorzy badania odnotowali, że 48,9% pacjentów osiągnęło poprawę kliniczną PASI 75 oraz 23,4% osiągnęło poprawę kliniczną PASI 90, po rozpoczęciu leczenia ustekinumabem w dawce 90 mg w okresie kolejnych 12 tygodni. Ponadto u 40,4% pacjentów z grupy etanerceptu w tym okresie leczenia wystąpiło ustąpienie objawów lub minimalne zmiany łuszczycowe wg wskaźnika PGA (punktacja \leq 2).

•**długoterminowa ocena skuteczności klinicznej**

Czas jaki upłynął do nawrotu objawów łuszczycy po zaprzestaniu aktywnego leczenia był ponad dwukrotnie dłuższy w przypadku obu grup UST w porównaniu z ETN. Mediana tego czasu wyniosła 14,4 tygodnie dla UST 45 mg; 18,1 tygodni dla dawki 90 mg oraz 7,3 tygodnia dla grupy ETN. Nie dokonano oceny statystycznej tych różnic.

Spośród 633 pacjentów ze wszystkich grup, leczonych ponownie UST po wystąpieniu nawrotu objawów łuszczycy, u 534 (88,6%) wystąpiło zmniejszenie nasilenia objawów choroby w ocenie lekarskiej (PGA \leq 2) w przeciągu 12 tygodni od ponownego podania 2 wstrzyknięć UST.

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono dodatkowo porównanie bezpośrednie UST z placebo oraz przy użyciu metaanalizy sieciowej porównano UST z pozostałymi lekami biologicznymi stosowanymi w łuszczycy zwyczajnej: ADA, ETN, oraz IFX. Wyniki tych porównań nie zostały jednak wykorzystane w dalszych częściach raportu HTA wnioskodawcy. Zestawienie wyników dla porównania pośredniego przeprowadzonego przez autorów raportu HTA przedstawiono w rozdziale nr. 3.3.4.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL, najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (>10%) UST, w trakcie 3 badań klinicznych z udziałem 2266 pacjentów z łuszczycą, były stany zapalne jamy nosowo-gardłowej oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. Często występowały też: zapalenie tkanki łącznej, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka), depresja, bóle głowy, zawroty głowy, ból gardła i krtani, przekrwienie jamy nosowej, biegunka, świąd, ból pleców, ból mięśni, uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia.

ChPL zawiera także ostrzeżenia dotyczące:

- potencjalnego zwiększonego ryzyka wystąpienia nowych infekcji oraz reaktywacji zakażeń utajonych w trakcie stosowania UST, w tym ciężkich infekcji o podłożu bakteryjnym, grzybiczym i wirusowym;

- potencjalnego zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych, w tym raki złośliwe skóry lub o innej lokalizacji;
- możliwych ciężkich reakcji nadwrażliwości: reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy, nawet kilka dni po leczeniu;
- jednoczesnego stosowania żywych szczepionek wirusowych lub bakteryjnych (takich jak BCG), immunoterapii oraz immunosupresji.

W poniższej Tabeli przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawione przez wnioskodawcę w części AKL dotyczącej bezpośredniego porównania UST z ETN. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

W okresie 12 tygodni obie dawki UST były podobnie bezpieczne jak ETN analizując częstość występowania co najmniej jednego działania niepożądanego, wycofania pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych, występowania poważnych działań niepożądanych, zapaleń nosa i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych, bólów głowy, męczliwości, bólów stawów, kaszlu, biegunki, świądu, zapalenia oskrzeli, grypy, nudności, bólów gardła, zapalenia zatok, nieżytu żołądka i jelit. Nie stwierdzono również znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami w zakresie częstości występowania zakażeń ogółem i tych wymagających leczenia, nowotworów, zgonów oraz nieprawidłowości w zakresie parametrów hematologicznych i biochemicznych.

W przypadku UST 45 mg ryzyko wystąpienia bólów pleców było znamienne wyższe w porównaniu do ETN. Natomiast w przypadku UST 90 mg w zakresie tego punktu końcowego różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły granicy znamienności statystycznej. Analiza częstości reakcji w miejscu wstrzyknięcia wskazuje na istotnie mniejsze ryzyko tego zdarzenia zarówno w grupie UST 45 mg i 90 mg.

Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badania ACCEPT dla 12 tygodni leczenia

Punkt końcowy	n/N (%)		RR/RB (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	
	UST	ETN			
≥ 1 zdarzenie niepożądane (AE)	UST45	138/209 (66,0)	243/347 (70,0)	0,94 (0,84;1,06)	NS
	UST90	240/347 (69,2)		0,99 (0,90;1,09)	NS
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	UST45	21/209 (10,0)	30/347 (8,6)	1,16 (0,68;1,98)	NS
	UST90	34/347 (9,8)		1,13 (0,71;1,81)	NS
infekcje górnych dróg oddechowych	UST45	13/209 (6,2)	20/347 (5,8)	1,08 (0,55;2,12)	NS
	UST90	22/347 (6,3)		1,10 (0,61;1,98)	NS
Bóle głowy	UST45	31/209 (14,8)	38/347 (11,0)	1,35 (0,87;2,11)	NS
	UST90	42/347 (12,1)		1,11 (0,73;1,67)	NS
Bóle pleców	UST45	14/209 (6,7)	7/347 (2,0)	3,32 (1,36;8,09)	22 (12;73)
	UST90	15/347 (4,3)		2,14 (0,88;5,19)	NS
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	UST45	9/209 (4,3)	86/347 (24,8)	0,17 (0,09;0,34)	5 (4;7)
	UST90	13/347 (3,7)		0,15 (0,09;0,27)	5 (4;7)
Męczliwość	UST45	8/209 (3,8)	13/347 (3,7)	1,02 (0,43;2,42)	NS
	UST90	19/347 (5,5)		1,46 (0,73;2,91)	NS
Bóle stawów	UST45	11/209 (5,3)	8/347 (2,3)	2,28 (0,93;5,58)	NS
	UST90	10/347 (2,9)		1,25 (0,50;3,13)	NS
Kaszel	UST45	3/209 (1,4)	11/347 (3,2)	0,45 (0,13;1,60)	NS
	UST90	14/347 (4,0)		1,27 (0,59;2,76)	NS
Biegunka	UST45	8/209 (3,8)	9/347 (2,6)	1,48 (0,58;3,77)	NS
	UST90	9/347 (2,6)		1,00 (0,40;2,49)	NS
świąd	UST45	12/209 (5,7)	14/347 (4,0)	1,42 (0,67;3,02)	NS
	UST90	16/347 (4,6)		1,14 (0,57;2,31)	NS
Zapalenie oskrzeli	UST45	2/209 (1,0)	2/347 (0,6)	1,66 (0,24;11,70)	NS
	UST90	3/347 (0,9)		1,50 (0,25;8,92)	NS

Grypa	UST45	1/209 (0,5)	5/347 (1,4)	0,33 (0,04;2,82)	NS
	UST90	4/347 (1,2)		0,80 (0,22;2,95)	NS
Nudności	UST45	8/209 (3,8)	8/347 (2,3)	1,66 (0,63;4,36)	NS
	UST90	10/347 (2,9)		1,25 (0,50;3,13)	NS
Ból gardła	UST45	5/209 (2,4)	14/347 (4,0)	0,59 (0,22;1,66)	NS
	UST90	14/347 (4,0)		1,00 (0,48;2,07)	NS
Zapalenie zatok	UST45	6/209 (2,9)	3/347 (0,9)	3,32 (0,84;3,14)	NS
	UST90	7/347 (2,0)		2,33 (0,61;8,95)	NS
Nieżyt żołądka i jelit	UST45	4/209 (1,9)	3/347 (0,9)	2,21 (0,50;9,79)	NS
	UST90	3/347 (0,9)		1,00 (0,20;4,42)	NS
Wycofanie z badania z powodu zdarzenia niepożądanego	UST45	4/209 (1,9)	8/347 (2,3)	0,83 (0,25;2,72)	NS
	UST90	4/347 (1,2)		0,50 (0,15;1,65)	NS
≥1 ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	UST45	4/209 (1,9)	4/347 (1,2)	1,66 (0,42;6,57)	NS
	UST90	4/347 (1,2)		1,00 (0,25;3,97)	NS
Infekcje	UST45	64/209 (30,6)	101/347 (29,1)	1,05 (0,81;1,37)	NS
	UST90	103/347 (29,7)		1,02 (0,81;1,28)	NS
Infekcje wymagające leczenia	UST45	18/209 (8,6)	34/347 (9,8)	0,88 (0,51;1,52)	NS
	UST90	33/347 (9,5)		0,97 (0,62;1,53)	NS
Nowotwory inne niż nieczerniakowy nowotwór skóry	UST45	1/209 (0,5)	0	4,97 (0,20;121,48)	NS
	UST90	0		-	-
Nieczerniakowy nowotwór skóry (NM)	UST45	2/209 (1,0)	0	8,29 (0,40;171,75)	NS
	UST90	1/347 (0,3)		3,00 (0,12;73,39)	NS

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa stosowania UST 45 mg i 90 mg w okresie 64 tygodni obserwacji nie wykazała znamienych różnic pomiędzy grupą wyższej i niższej dawki UST w odniesieniu do częstości i rodzaju obserwowanych działań niepożądanych.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zakażenia, które zaobserwowano u 63,6% pacjentów z grupy leczonej UST 45 mg oraz 66% pacjentów z grupy UST 90 mg. Poważne zakażenia pochodzenia wirusowego lub bakteryjnego wystąpiły u 2 (1,0%) pacjentów leczonych dawką 45 mg oraz u 10 (2,9%) pacjentów z grupy UST 90 mg.

Spośród poszczególnych działań niepożądanych u największej liczby pacjentów obserwowano zapalenie nosa i gardła oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. Poważne działania niepożądane, które obserwowano w okresie 64 tygodni obserwacji występowały rzadko i dotyczyły tylko pojedynczych przypadków w każdej z grup.

W okresie 64 tygodni obserwacji zdiagnozowano łącznie 8 przypadków nieczerniakowego raka skóry. Był to w większości przypadków rak podstawnokomórkowy. Ponadto łącznie u 4 pacjentów rozpoznano inny nowotwór złośliwy.

3.3.4. Analiza dodatkowa - Informacje dotyczące porównania pośredniego

W ramach AKL przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono metaanalizę sieciową oraz porównanie pośrednie UST oraz innych leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy.

Łącznie w 22 badaniach RCT objętych analizą w uwzględnionych w porównaniu pośrednim ramionach leczono 8 354 chorych, z czego 5 713 otrzymało terapię biologiczną (998 – UST, 1869 – ETN, 760 – IFX i 1010 – ADA), a 2 641 placebo.

W porównaniu pośrednim uwzględniono 5 badań RCT dotyczących UST, cztery z nich (*Igarashi 2012*, *PEARL*, *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*) porównywały ten lek z placebo, a w jednym z ETN (*ACCEPT*). Włączono również osiem badań z randomizacją oceniających ETN w dawce 25 mg lub 50 mg dwa razy w tygodniu (*Bagel 2011*, *CONSORT*, *Gottlieb 2003a*, *Gottlieb 2011*, *Leonardi 2003*, *Strober 2011*, *Tyring 2006*, *van de Kerkhof 2008*), pięć prób klinicznych przedstawiających dane dla IFX podawanego w dawce 5 mg/kg masy

ciała (Chaudhari 2001, EXPRESS, EXPRESS II, SPIRIT, Torii 2010) oraz cztery dotyczące ADA w dawce 40 mg podawanej co drugi tydzień (Asahina 2010, CHAMPION, Gordon 2006, REVEAL). We wszystkich badaniach powyższe leki porównywano względem placebo. W jednym badaniu oceniającym skuteczność ADA (kontrolowanym placebo) obecne było ramię, w którym chorzy otrzymywali MTX, a w dwóch badaniach z ETN dodatkowo oceniano efektywność briakinumabu – zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia, ramiona te nie zostały uwzględnione w analizie.

Ocena uzyskania poprawy wg skali PASI tj. korzyści względnej (RB) dla poszczególnych interwencji uwzględnionych w metaanalizie sieciowej w porównaniu do placebo przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki meta-analizy sieciowej; korzyść względna (RB) uzyskania odpowiedzi PASI dla UST oraz innych leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy w porównaniu do placebo.

Pkt. końcowy	PASI 50		PASI 75		PASI 90	
	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)
IFX	7,38 (6,60, 8,23);	2 (2; 2)	19,76 (16,59, 23,35)	2 (2; 2)	85,62 (64,08, 111)	2 (2; 3)
UST	7,00 (6,26, 7,81)	2 (2; 2)	17,64 (14,71, 21,00)	2 (2; 2)	68,00 (50,70, 89,60)	3 (2; 3)
ADA	6,29 (5,48, 7,13)	2 (2; 2)	14,38 (11,46, 17,43)	2 (2; 3)	46,80 (32,27, 63,22)	4 (3; 5)
ETA 50	5,78 (5,10, 6,46)	2 (2; 2)	12,32 (10,11, 14,67)	3 (2; 3)	35,88 (26,28, 46,53)	5 (4; 6)
ETA 25	4,96 (4,16, 5,82)	3 (2; 3)	9,58 (7,29, 12,35)	3 (3; 4)	24,01 (15,61, 35,41)	7 (5; 11)

Ocena uzyskania poprawy wg skali PASI tj. korzyści względnej (RB) dla poszczególnych interwencji uwzględnionych w metaanalizie sieciowej przedstawiono w tabeli poniżej we wzajemnych porównaniach.

Tabela 18. Wyniki meta-analizy sieciowej; korzyść względna (RB) uzyskania odpowiedzi PASI 75 dla UST oraz innych leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy we wzajemnym porównaniu*.

Pkt. końcowy	RB (95% CI)					
	IFX	UST	ADA	ETA 50	ETA 25	PLC
IFX	x	1,12 (0,96; 1,31)	1,38 (1,15; 1,70)	1,61 (1,35; 1,94)	2,09 (1,59; 2,73)	19,76 (16,6; 23,3)
UST	0,90 (0,76; 1,04)	x	1,24 (1,01; 1,55)	1,44 (1,21; 1,74)	1,87 (1,41; 2,46)	17,64 (14,71; 21)
ADA	0,73 (0,59; 0,87)	0,82 (0,65; 0,99)	x	1,17 (0,92; 1,45)	1,52 (1,09; 2,02)	14,38 (11,5; 17,4)
ETA 50	0,63 (0,52; 0,74)	0,70 (0,58; 0,83)	0,86 (0,69; 1,08)	x	1,30 (0,97; 1,69)	12,32 (10,1; 14,6)
ETA 25	0,49 (0,37; 0,63)	0,55 (0,41; 0,71)	0,67 (0,49; 0,92)	0,78 (0,59; 1,03)	x	9,58 (7,3; 12,3)

*- pogrubioną czcionką przedstawiono wyniki istotne statystycznie.

Z porównania pośredniego wynika, iż w porównaniu do placebo, każdy z analizowanych leków biologicznych charakteryzował się znamienne wyższą skutecznością – prawdopodobieństwo uzyskania 50%, 75% oraz 90% poprawy objawów według PASI było od kilku do kilkudziesięciu razy większe podczas terapii tymi lekami, przy czym największy efekt wobec grupy placebo obserwowano w przypadku IFX, oraz kolejno UST oraz ADA, ETN 50 i ETN 25. Podobną zależność wyników obserwowano w przypadku oceny korzyści względnej uzyskania PASI 75.

Tabela 19. Wyniki meta-analizy sieciowej; ryzyko wystąpienia przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych dla UST oraz innych leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy we wzajemnym porównaniu*.

Pkt. końcowy	RR (95% CI)						
	UST 45	UST 90	ETA 25	ADA	ETA 50	IFX	PLC
UST 45	x	0,28 (0,05; 0,81)	0,35 (0,04; 1,26)	0,19 (0,02; 0,73)	0,11 (0,02; 0,32)	0,09 (0,01; 0,29)	0,18 (0,04; 0,47)
UST 90	6,00 (1,24; 20,49)	x	1,45 (0,25; 4,94)	0,82 (0,12; 2,80)	0,47 (0,12; 1,19)	0,38 (0,08; 1,07)	0,75 (0,27; 1,64)
ETA 25	6,34 (0,79; 25,58)	1,22 (0,20; 3,93)	x	0,83 (0,09; 3,08)	0,48 (0,08; 1,43)	0,38 (0,06; 1,19)	0,75 (0,18; 2,04)
ADA	11,97 (1,37; 48,04)	2,36 (0,36; 8,40)	2,82 (0,33; 11,34)	x	0,92 (0,14; 3,09)	0,72 (0,10; 2,52)	1,42 (0,33; 4,24)

ETA 50	15,27 (3,09; 53,29)	2,97 (0,84; 8,40)	3,59 (0,70; 12,62)	2,04 (0,32; 6,94)	X	0,94 (0,22; 2,77)	1,86 (0,73; 4,12)
IFX	20,93 (3,44; 73,29)	4,12 (0,93; 12,52)	4,94 (0,84; 17,40)	2,75 (0,40; 9,87)	1,62 (0,36; 4,62)	X	2,50 (0,91; 5,83)

*- pogrubioną czcionką przedstawiono wyniki istotne statystycznie.

Wartości otrzymane w wyniku porównania pośredniego wskazują, iż UST w dawce 45 mg zmniejszył ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych w porównaniu do pozostałych leków biologicznych (w tym również UST 90 mg). Wspomniane wartości były znamienne statystycznie z wyjątkiem porównania z ETN 25 mg.

3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W dniu 25 lipca 2012 r. przeszukano strony internetowe instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA) pod kątem dodatkowych informacji nt. bezpieczeństwa produktu leczniczego Stelara. Nie odnaleziono innych komunikatów, ponad te wskazane przez autorów raportu HTA przedstawionego przez wnioskodawcę.

W European database of suspected adverse drug reaction report, publikującym informacje z systemu EudraVigilance prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 1021 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii UST. Do najczęstszych należały: zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (20,1% chorych), zakażenia oraz zarażenia (19,5%) i zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu iniekcji (18,3%).

W dokumencie REMS (z ang. *Risk Evaluation and Mitigation*), znajdującym się na stronach FDA, przedstawiono informację o możliwości występowania następujących działań niepożądanych, mogących być następstwem zablokowania czynności IL-12 oraz IL-23: zwiększenia ryzyka występowania poważnych zakażeń, także nawracających, w tym wywołanych przez mykobakterie, bakterie z rodzaju salmonella oraz szczepy szczepionkowe BCG; zwiększenia ryzyka występowania choroby nowotworowej; wystąpienia zespołu odwracalnej leukoencefalopatii tylnej (RPLS, z ang. *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*), który odnotowano u jednego chorego leczonego przy pomocy UST. Wystosowano stosowne komunikaty do lekarzy i farmaceutów.

Odnalezione informacje nie wpływają na ogólne wnioski wynikające z oceny analizy bezpieczeństwa wykonanej w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Przegląd systematyczny dokonany w ramach został przeprowadzony w oparciu o ściśle zdefiniowane kryteria włączenia. Z analizy odnalezionych w ramach niniejszej oceny rekomendacji klinicznych wynika, iż zgodnie z zaleceniami dotyczącymi procesu leczenia ciężkiej łuszczycy, najwłaściwszymi komparatorami dla produktu leczniczego Stelara[®] są inne leki biologiczne: adalimumab, etanercept i infliksymab, które jednak stosowane są w aktualnej praktyce klinicznej w znikomym stopniu. Niemniej jednak w kontekście analizy komparatorów odnoszącej się do interwencji, które mogą zostać (całkowicie lub częściowo) zastąpione przez wnioskowaną technologię, wybór terapii biologicznej nie znajduje uzasadnienia, z uwagi na fakt, iż w chwili obecnej praktyka kliniczna leczenia łuszczycy zwykłej w Polsce opiera się na terapii systemowej.

W ramach analizy efektywności klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono porównanie bezpośrednie z aktywnym komparatorem; etanerceptem. Ocenę przeprowadzono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (ACCEPT - *Griffith 2010*).

Badanie zostało przeprowadzone bez zaślepienia, a czas obserwacji wyniósł jedynie 12 tyg. Wyniki analizowano w trzech grupach. W jednej z nich pacjenci otrzymywali UST w dawce 45 mg w tyg. 0 i 4, w kolejnych dwóch UST w dawce 90 mg 45 mg w tyg. 0 i 4 oraz ETN w dawce 50 mg 2 x w tyg. przez 12 tyg.

Zidentyfikowano rozbieżność co do schematu dawkowania UST w ocenianym programie lekowym leczenia łuszczycy zwyczajnej oraz schemacie dawkowania UST w badaniu ACCEPT. W programie, a także w ChPL, zakłada się dawkę jednorazową 45 mg dla pacjentów <100 kg masy ciała oraz 90 mg w przypadku pacjentów z masą ciała >100 kg. W badaniu obydwie grupy badane miały wagę zbliżoną – średnio 90,4 i 91,0 kg z podobnymi odchyleniami, a więc wielkość dawki nie była uzależniona od masy ciała. Może to oznaczać inną siłę interwencji terapii stosowanej w praktyce klinicznej opartej na dawkowaniu, jak programie lekowym, niż tą obserwowaną w badaniu ACCEPT.

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu ACCEPT oceniano po 12 tygodniach terapii ustekinumabem i etanerceptem. W ocenianym projekcie programu lekowego zakłada się, zgodnie z ChPL

produktu leczniczego Stelara, ocenę odpowiedzi na UST po 28 tygodniach. W przypadku ETA ocenę odpowiedzi po 12 tyg. jest zgodna z ChPL leku.

W okresie 12 tygodni obserwacji, w grupie ustekinumabu w dawce 45 mg, prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako co najmniej 75% poprawa kliniczna oceniana wskaźnikiem PASI – było znamienne wyższe w porównaniu do grupy etanerceptu. Statystycznie znamienne wyniki świadczące o wyższej skuteczności klinicznej ustekinumabu, obserwowano także w przypadku poprawy klinicznej o co najmniej 90%. Prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy w ogólnej ocenie lekarza z użyciem wskaźnika PGA było prawie 2-krotnie wyższe w grupie ustekinumabu 45 mg w porównaniu do etanerceptu w wysokiej dawce. Także prawdopodobieństwo zmniejszenia nasilenia objawów (brak objawów lub minimalne) było istotnie wyższe w grupie ustekinumabu 45 mg.

Podobne, statystycznie znamienne wyniki przemawiające na korzyść ustekinumabu, obserwowano w przypadku oceny tego leku w dawce 90 mg w porównaniu do etanerceptu w wysokiej dawce. Odpowiedź kliniczna oceniana wskaźnikiem PASI 75 i 90 w grupie ustekinumabu 90 mg była istotnie wyższa w porównaniu do etanerceptu. W ogólnej ocenie lekarza PGA prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy lub ich zmniejszenia jest również znamienne wyższe w grupie ustekinumabu 90 mg.

W okresie 12 tygodni obie dawki UST były podobnie bezpieczne jak ETN analizując częstość występowania co najmniej jednego działania niepożądanego, wycofania pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych, występowania poważnych działań niepożądanych, zapaleń nosa i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych, bólów głowy, męczliwości, bólów stawów, kaszlu, biegunki, świądu, zapalenia oskrzeli, grypy, nudności, bólów gardła, zapalenia zatok, nieżytu żołądka i jelit. Nie stwierdzono również znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami w zakresie częstości występowania zakażeń ogółem i tych wymagających leczenia, nowotworów, zgonów oraz nieprawidłowości w zakresie parametrów hematologicznych i biochemicznych.

W przypadku UST 45 mg ryzyko wystąpienia bólów pleców było znamienne wyższe w porównaniu do ETN. Natomiast w przypadku UST 90 mg w zakresie tego punktu końcowego różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły granicy znamienności statystycznej. Analiza częstości reakcji w miejscu wstrzyknięcia wskazuje na istotnie mniejsze ryzyko tego zdarzenia zarówno w grupie UST 45 mg i 90 mg.

W ramach przedstawionej AKL włączono również badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo UST w porównaniu do placebo (w tym 5 badań RCT), które zostały włączone do metaanalizy sieciowej za pomocą której przeprowadzono porównanie pośrednie UST oraz innych leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy.

Na podstawie otrzymanych wyników przeprowadzonego porównania pośredniego ustekinumabu w porównaniu do innych leków biologicznych, jak również na podstawie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych można stwierdzić iż, efektywność kliniczna, w przypadku zastosowania leków biologicznych w porównaniu do placebo, najwyższą korzyść kliniczną wykazano w przypadku infliksimabu, oraz kolejno (korzyść kliniczna malejąco) ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu. W krótkim okresie obserwacji zastosowanie terapii biologicznej wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem działań niepożądanych m.in. infekcji oraz nowotworów.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Wyniki opublikowanych analiz ekonomicznych, dotyczące porównania UST ██████ w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej przedstawiono poniżej (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**). Odnaleziono dodatkowo 1 analizę ekonomiczną, która nie została uwzględniona w raporcie wnioskodawcy – Igarashi 2012.

Tabela 20. Opublikowane analizy ekonomiczne dotyczące ocenianego problemu decyzyjnego.

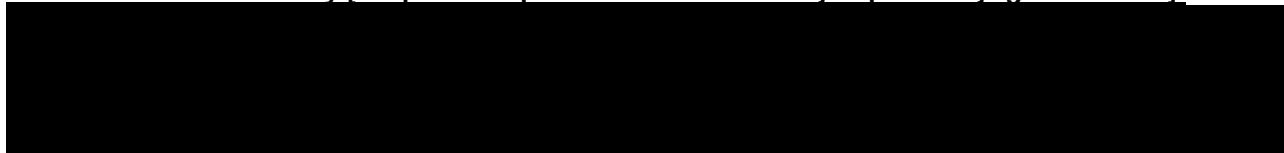
Badanie	Kraj/ warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski		
				Lek	Dawka/ horyzont	ICER vs PLC (Δ PASI 75[€])
Ferrándiz 2012 <u>Źródła finansowania:</u> Abbott Laboratories	Hiszpania	ADA, ETN, INF, UST vs placebo	Typ analizy: Analiza efektywności kosztów (CEA). Perspektywa: Płatnika publicznego. Horyzont: odpowiadający badaniom klinicznym Źródło danych dotyczących skuteczności klinicznej porównywanych interwencji medycznych ustalone: na	ADA	16 tyg.	8 013
				ETN	25mg × 2/tyg.; 12 tyg.	9 110
				UST 45	45 mg; 12 tyg.	9 627
				INF	10 tyg.	10 523

			podstawie badań RCT (z okresem obserwacji od 10-24 tyg.) Uwzględnione koszty: bezpośrednie medyczne zw. z lekami biologicznymi	<table border="1"> <tr> <td>ETN</td> <td>25mg × 2/tyg.; 24 tyg.</td> <td>11 213</td> </tr> <tr> <td>ETN</td> <td>50mg × 2/tyg.; 12 tyg.</td> <td>12 797</td> </tr> <tr> <td>INF</td> <td>24 tyg.</td> <td>17 112</td> </tr> <tr> <td>UST 90</td> <td>90 mg; 12 tyg.</td> <td>17 981</td> </tr> </table> <p>Najbardziej opłacalnym lekiem biologicznym okazał się ADA. UST45 mg plasuje się na 3 miejscu, dawka 90 mg zaś jest najmniej opłacalna ze wszystkich analizowanych terapii.</p>	ETN	25mg × 2/tyg.; 24 tyg.	11 213	ETN	50mg × 2/tyg.; 12 tyg.	12 797	INF	24 tyg.	17 112	UST 90	90 mg; 12 tyg.	17 981
ETN	25mg × 2/tyg.; 24 tyg.	11 213														
ETN	50mg × 2/tyg.; 12 tyg.	12 797														
INF	24 tyg.	17 112														
UST 90	90 mg; 12 tyg.	17 981														
Igarashi 2012 <u>Źródła finansowania:</u> Janssen Pharmaceutical K.K	Japonia	ADA vs INF vs UST	Typ analizy: Analiza efektywności kosztów (CEA). Perspektywa: Płatnika publicznego. Horizont: jednoroczny, dla pierwszego i kolejnych lat terapii Źródło danych dotyczących skuteczności klinicznej porównywanych interwencji medycznych ustalone: na podstawie badań RCT Koszty: bezpośrednie koszty medyczne ograniczone do kosztu leków	<p>Koszt [\$] /odpowiedź PASI 75:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>Rok 1</th> <th>Rok 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UST(45mg)</td> <td>35,978</td> <td>31,157</td> </tr> <tr> <td>ADA</td> <td>40,464</td> <td>38,965</td> </tr> <tr> <td>INF</td> <td>46,820</td> <td>39,268</td> </tr> </tbody> </table> <p>W pierwszym roku leczenia indukcyjnego najniższy koszt/odpowiedź PASI 75 uzyskano dla UST 45 mg, a następnie ADA i IFX. W kolejnym roku leczenia podtrzymującego koszt/ odpowiedź dla UST 45 mg pozostał najniższy, natomiast IFX i ADA miał podobną efektywność kosztów.</p>	Lek	Rok 1	Rok 2	UST(45mg)	35,978	31,157	ADA	40,464	38,965	INF	46,820	39,268
Lek	Rok 1	Rok 2														
UST(45mg)	35,978	31,157														
ADA	40,464	38,965														
INF	46,820	39,268														
Martin 2011 <u>Źródła finansowania:</u> Centocor Ortho Biotech Services	USA	UST vs ETN	Typ analizy: Analiza efektywności kosztów (CEA). Perspektywa: Płatnika publicznego. Horizont: 16 tygodni Źródło danych dotyczących skuteczności klinicznej porównywanych interwencji medycznych ustalone: na podstawie badania ACCEPT (16 tyg. okres obserwacji). Koszty: bezpośrednie koszty medyczne ograniczone do kosztu leków	<p>Koszt [\$] /pacjenta uzyskującego PASI 75: UST = 17 842 ETN = 20 077</p>												
Pan 2011 <u>Źródła finansowania:</u> Janssen Inc.	Kanada	UST vs ETN	Typ analizy: Analiza użyteczności kosztów (CUA). Perspektywa: Płatnika publicznego. Horizont: 10 lat Źródło danych dotyczących skuteczności klinicznej porównywanych interwencji medycznych ustalone: na podstawie badania ACCEPT. Koszty: bezpośrednie medyczne (leki, wizyty, monitoring)	<p>ICER: UST vs ETN – terapia dominująca</p>												
Staidle 2011 <u>Źródła finansowania:</u> niezależne	USA, opieka ambulatoryjna	acytretyna, cyklosporyna, MTX, fototerapię (naświetlania promieniowaniem UVB o wąskim – NBUVB lub szerokim paśmie częstotliwości lub UVA w obecności fotouczulacza psoralenu), ADA, ETN, INF, ALF, UST	Typ analizy: Analiza efektywności kosztów (CEA). Perspektywa: Płatnika niepublicznego. Horizont: 1 rok Źródło danych dotyczących skuteczności klinicznej porównywanych interwencji medycznych ustalone: na podstawie badań RCT. Koszty: bezpośrednie medyczne (leki, wizyty, diagnostyka, monitoring)	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">ICER (Koszt [\$] /pacjenta uzyskującego PASI 75) vs placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Metotreksat</td> <td>657</td> </tr> <tr> <td>NUVB, PUVA, cyklosporyna, i nifliksymab, ustekinumab, adalimumab</td> <td>< 40 000</td> </tr> <tr> <td>alefacept</td> <td>124,800</td> </tr> </tbody> </table>	ICER (Koszt [\$] /pacjenta uzyskującego PASI 75) vs placebo		Metotreksat	657	NUVB, PUVA, cyklosporyna, i nifliksymab, ustekinumab , adalimumab	< 40 000	alefacept	124,800				
ICER (Koszt [\$] /pacjenta uzyskującego PASI 75) vs placebo																
Metotreksat	657															
NUVB, PUVA, cyklosporyna, i nifliksymab, ustekinumab , adalimumab	< 40 000															
alefacept	124,800															
López 2011 <u>Źródła</u>	bd	ETN, INF, ADA, UST vs placebo	Typ analizy: Analiza efektywności kosztów (CEA). Perspektywa: Płatnika	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>ICER vs placebo (Δ PASI75[€])</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>INF (10 tyg.)</td> <td>7 605</td> </tr> </tbody> </table>	Lek	ICER vs placebo (Δ PASI75[€])	INF (10 tyg.)	7 605								
Lek	ICER vs placebo (Δ PASI75[€])															
INF (10 tyg.)	7 605															

finansowania: bd			publicznego. Horyzont: horyzont badań RCT (10-24 tyg.) Źródło danych dotyczących skuteczności klinicznej porównywanych interwencji medycznych ustalone: na podstawie badań RCT (z okresem obserwacji od 10-24 tyg.). Koszty: bezpośrednie koszty medyczne ograniczone do kosztu leków	<table border="1"> <tr> <td>ADA (16 tyg.)</td> <td>8 355</td> </tr> <tr> <td>UST (12 tyg.)</td> <td>9 935</td> </tr> <tr> <td>ETN (12 tyg.)</td> <td>13 135</td> </tr> </table>	ADA (16 tyg.)	8 355	UST (12 tyg.)	9 935	ETN (12 tyg.)	13 135										
ADA (16 tyg.)	8 355																			
UST (12 tyg.)	9 935																			
ETN (12 tyg.)	13 135																			
Schmitt-Rau 2010 <u>Źródła finansowania:</u> bd	Niemcy	ADA, ETN, INF, UST vs placebo	<p>Typ analizy: Analiza efektywności kosztów (CEA). Perspektywa: Płatnika niepublicznego Horyzont: 12 tygodni Źródło danych dotyczących skuteczności klinicznej porównywanych interwencji medycznych ustalone: na podstawie badań RCT (z okresem obserwacji od 10-24 tyg.). Koszty: koszty leków, wizyt, diagnostyki i monitorowania</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>ICER vs placebo (PASI75[€])</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>INF (3 mg/kg)</td> <td>10 568,19</td> </tr> <tr> <td>ADA</td> <td>11 283,51</td> </tr> <tr> <td>UST (90mg)</td> <td>12 089,28</td> </tr> <tr> <td>INF (5 mg/kg)</td> <td>12 501,29</td> </tr> <tr> <td>UST (45 mg)</td> <td>13 099,30</td> </tr> <tr> <td>ETN (25mg)</td> <td>16 895,57</td> </tr> <tr> <td>ETN (50mg)</td> <td>22 724,93</td> </tr> </tbody> </table> <p>IFX jest opcją terapeutyczną najbardziej efektywną kosztowo. Opcjami terapeutycznymi plasującymi się za IFX 3 mg są kolejno ADA, IFX 5mg, UST. Za najmniej efektywną kosztowo opcją terapeutyczną uznano ETA w dawce 50 mg 2xtyg.</p>	Lek	ICER vs placebo (PASI75[€])	INF (3 mg/kg)	10 568,19	ADA	11 283,51	UST (90mg)	12 089,28	INF (5 mg/kg)	12 501,29	UST (45 mg)	13 099,30	ETN (25mg)	16 895,57	ETN (50mg)	22 724,93
Lek	ICER vs placebo (PASI75[€])																			
INF (3 mg/kg)	10 568,19																			
ADA	11 283,51																			
UST (90mg)	12 089,28																			
INF (5 mg/kg)	12 501,29																			
UST (45 mg)	13 099,30																			
ETN (25mg)	16 895,57																			
ETN (50mg)	22 724,93																			
Gospodarevskaya 2009 <u>Źródła finansowania:</u> Evidence Review Group dla NICE	Wielka Brytania	UST vs inne leki biologiczne oraz leczenie standardowe	<p>Typ analizy: Analiza efektywności kosztów (CEA). Perspektywa: Płatnika publicznego. Horyzont: 12 tyg. Źródło danych dotyczących skuteczności klinicznej porównywanych interwencji medycznych ustalone: na podstawie badań RCT (z okresem obserwacji 12 tyg.). Koszty: koszty bezpośrednie medyczne</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">ICER - UST* vs (£/QALY):</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>INF</td> <td>304 566</td> </tr> <tr> <td>Leczenie standardowe</td> <td>29 587</td> </tr> <tr> <td>ADA</td> <td>opcja dominująca</td> </tr> <tr> <td>ETN (25mg)</td> <td>opcja dominująca</td> </tr> <tr> <td>ETN (50mg)</td> <td>opcja dominująca</td> </tr> </tbody> </table> <p>* - 80% pacjentów przyjmuje UST 45 mg oraz 20% UST 90mg; cena UST 45 mg = UST 90 mg Autorzy wnioskują, iż efektywność kliniczna i kosztowa UST vs inne leki biologiczne, jest niepewna, ze względu na liczne ograniczenia analizy.</p>	ICER - UST* vs (£/QALY):		INF	304 566	Leczenie standardowe	29 587	ADA	opcja dominująca	ETN (25mg)	opcja dominująca	ETN (50mg)	opcja dominująca				
ICER - UST* vs (£/QALY):																				
INF	304 566																			
Leczenie standardowe	29 587																			
ADA	opcja dominująca																			
ETN (25mg)	opcja dominująca																			
ETN (50mg)	opcja dominująca																			
Poulin 2009 <u>Źródła finansowania:</u> Abbott Laboratories	Kanada	ADA, ALF, EFA; ETN, INF, UST vs placebo	<p>Typ analizy: Analiza efektywności kosztów (CEA). Perspektywa: bd Horyzont: 12 tyg. I 1 rok Źródło danych dotyczących skuteczności klinicznej porównywanych interwencji medycznych ustalone: na podstawie badań RCT (z okresem obserwacji 12 tyg.). Koszty: bezpośrednie koszty medyczne ograniczone do kosztu leków</p>	<p>ICER ([CAD]/pacjenta uzyskującego PASI 75) vs placebo:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>12 tyg.</th> <th>1 rok</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ADA</td> <td>8 330</td> <td>29 155</td> </tr> <tr> <td>UST</td> <td>12 537</td> <td>37 612</td> </tr> <tr> <td>IFX</td> <td>15 107</td> <td>40 285</td> </tr> <tr> <td>ETN</td> <td>17 842</td> <td>47 579</td> </tr> </tbody> </table>	Lek	12 tyg.	1 rok	ADA	8 330	29 155	UST	12 537	37 612	IFX	15 107	40 285	ETN	17 842	47 579	
Lek	12 tyg.	1 rok																		
ADA	8 330	29 155																		
UST	12 537	37 612																		
IFX	15 107	40 285																		
ETN	17 842	47 579																		

PASI 75 – odsetek pacjentów uzyskujących 75% poprawę na skali PASI (służącej ocenie nasilenia objawów choroby, wg której rozpatruje się skuteczność terapii); Δ PASI 75 – różnica śr. odsetków pacjentów uzyskujących wynik PASI 75

Komentarz wnioskodawcy [uzupełniono przez AOTM o informacje z publikacji Igarashi 2012]:



**Uwagi Agencji:**

Ponadto, na podstawie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych (przeprowadzonych w krótkim horyzoncie czasowym) można stwierdzić, iż najczęściej wskazywaną, analizowaną terapią biologiczną o najniższym współczynniku kosztów do efektów zdrowotnych, w porównaniu do placebo według 3 publikacji *Gospodarevskaya 2009*, *Schmitt-Rau 2010* oraz *López 2011* jest **infliksimumab**, wg *Ferrándiz 2012* oraz *Poulin 2009* – **adalimumab**, jak również wskazywany w publikacji *Staidle 2011* – metotreksat. **Ustekinumab** wskazano jako terapię o najkorzystniejszym stosunku kosztów do analizowanych efektów w przypadku 3 publikacji, z czego w przypadku dwóch z nich (Pan 2011, Martin 2011) analizowano tylko jedną opcję leczenia biologicznego: etanercept.

██████████ będący komparatorem dla UST w ramach ocenianej analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę, w większości publikowanych analiz ekonomicznych znajdował się na ostatnim miejscu pod względem najkorzystniejszego współczynnika kosztów do uzyskanych efektów zdrowotnych, wobec powyższego można przypuszczać, iż przyjęty, jako jedyny, komparator w ramach analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę, stanowi najłagodniejszą interwencję spośród opcji terapii biologicznych dostępnych na rynku w przedmiotowym wskazaniu.

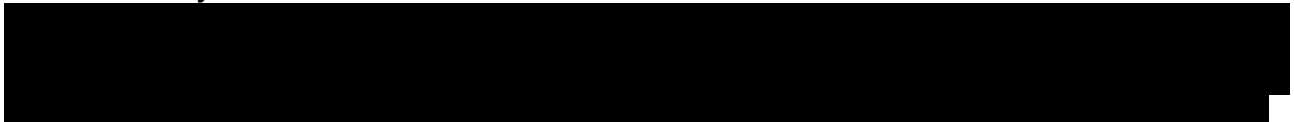
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy:

Ocena kosztów-efektywności stosowania UST (preparatu Stelara) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej.

Należy zwrócić uwagę, iż populacja docelowa oceniana w analizie jest zgodna z uzgodnionym projektem programu lekowego i obejmuje chorych w wieku 18 lat i powyżej, z ciężką postacią łuszczycy ██████████

██████████ oraz u których: nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej, lub występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej, (przeciwwskazania do stosowania terapii ogólnej muszą być oparte na charakterystyce danego produktu leczniczego lub aktualnej wiedzy medycznej), lub wystąpiły powikłania po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie.

Technika analityczna



Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą jest stosowanie UST (preparat Stelara) w porównaniu z [redacted] w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej. [redacted]

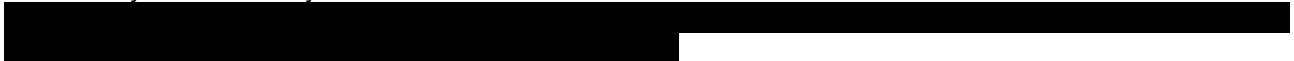


Perspektywa

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch perspektyw: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz pacjenta, uwzględniając wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Horyzont czasowy

W analizie podstawowej kosztów-użyteczności przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Uzasadniając, iż łuszczycy pospolita jest chorobą przewlekłą, wymagającą przez większość czasu jej trwania zaangażowania zasobów systemu ochrony zdrowia.



Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. Natomiast, w analizie wrażliwości, uwzględniono 3 warianty dyskontowania: dyskontowanie kosztów i wyników zdrowotnych na poziomie 5%, dyskontowanie kosztów na poziomie 5%, oraz wyników zdrowotnych na poziomie 0% oraz brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

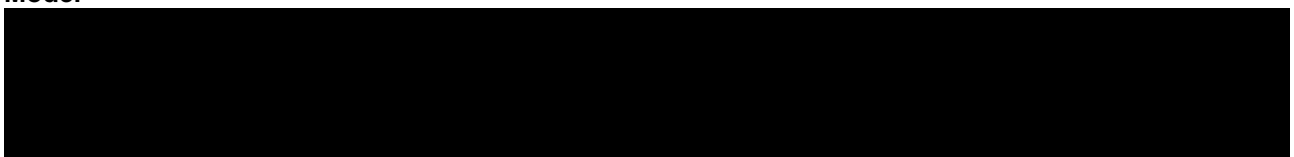
Koszty


W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów z łuszczycą, ponoszone zarówno przez płatnika m.in. w ramach programu lekowego, jak również przez pacjentów, którzy ponoszą część kosztów związanych z leczeniem standardowym. Koszty leczenia łuszczycy podzielono na następujące kategorie kosztów, które następnie oceniano w ramach analizy:



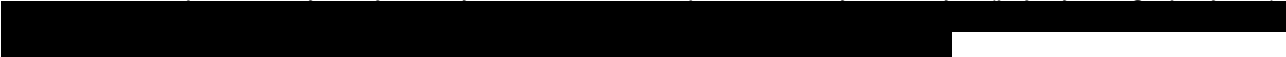
- koszty wizyt ambulatoryjnych związane z podaniem leku w ramach programu lekowego,
- koszty diagnostyki w programie lekowym,
- koszty leczenia standardowego.

Model

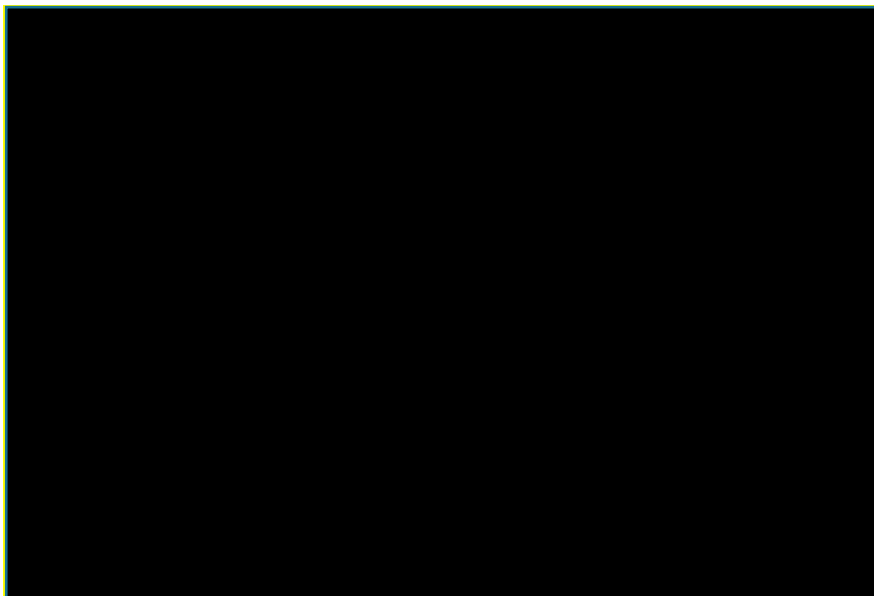




Model obliczeniowy zastosowany w analizie opiera się na drzewie decyzyjnym skonstruowanym w programie *TreeAge Pro® 2012 Build-Id: 12.1.4.0-v20120525 (TreeAge Software, Williamstown, MA, USA)*. Umożliwia on równoległą kalkulację kosztów i efektów związanych z porównywanymi strategiami, czyli terapiami z udziałem leków biologicznych lub leczeniem standardowym. W odróżnieniu jednak od klasycznych, kohortowych modeli Markowa charakteryzujących się własnością „braku pamięci” (zależnością prawdopodobieństwa przejścia wyłącznie od obecnego stanu leczenia ze stanów w poprzednich cyklach), w opracowanym dla łuszczycy modelu wykorzystano tzw. zmienne śledzące (z ang. *tracker variables*), definiowane m.in. w celu monitorowania indywidualnych charakterystyk pacjentów (wiek chorych), aktualnych i historycznych wartości parametrów klinicznych (np. statusu odpowiedzi na leczenie). Wykorzystanie modelu z pamięcią i zmiennymi śledzącymi wymagało posłużenia się probabilistyczną metodą obliczeniową tzw. mikrosymulacji Monte Carlo, w której każda próba symulacji odbywa się, w odróżnieniu od probabilistycznej analizy wrażliwości – na poziomie indywidualnym (pojedynczego pacjenta).



Autorzy analizy ekonomicznej deklarują, iż przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu. Podczas konstruowania modelu, każda definiowana zmienna była badana pod kątem poprawności generowanych rezultatów w czasie symulacji. W tym celu, dla każdej zmiennej definiowano pomocniczą zmienną śledzącą, której zadaniem było raportowanie wartości zmiennej pierwotnej na wybranych, istotnych etapach modelowania. Głównym etapem weryfikacji modelu było wykonanie analizy obejmującej zestaw powtórzeń jednoelementowych mikrosymulacji, które generują wyniki nieuśrednione, dzięki czemu można zweryfikować, czy wśród parametrów modelu oraz uzyskanych wyników nie pojawiają się wartości nielogiczne lub błędne. Zasadniczym etapem walidacji modelu była również wykonana analiza wrażliwości. Ponadto autorzy analizy ekonomicznej deklarują, iż przeprowadzono walidację zewnętrzną modelu. W tym celu zidentyfikowano inne badania farmakoekonomiczne, w których oceniano podobny problem decyzyjny.



Zgodnie z § 5. ust.2 pkt 7 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, autorzy analizy ekonomicznej dołączyli dokument elektroniczny umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań autorzy, plik w formacie trex/trvx.

Podstawowe założenia opracowanego modelu są zgodne z brytyjskim modelem York, na którym oparto m.in. analizę ekonomiczną wykonaną dla systemu brytyjskiego (Janssen-Cilag 2009), na podstawie której UST uzyskał pozytywną rekomendację NICE (NICE 2009). Dodatkowo, uwzględniono założenia projektu programu lekowego dla UST w leczeniu łuszczycy, dostarczonego przez podmiot odpowiedzialny.

Poniżej w tabeli przedstawiono kluczowe parametry modelu (Tabela 21). Należy podkreślić, iż zdecydowana większość przyjętych założeń (wartości parametrów w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości) została poparta rzetelnym uzasadnieniem.

Tabela 21. Zestawienie kluczowych parametrów modelu (zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie podstawowej).

Parametr:	Wartość:	Źródło:
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ograniczenia według wnioskodawcy

Główne ograniczenia wykonanej analizy ekonomicznej wskazane przez autorów sprowadzają się do następujących zagadnień:

[Redacted text]

Według analityka Agencji takie stwierdzenie jest nieuprawnione. Wyniki metaanalizy sieciowej porównującej wszystkie leki biologiczne stosowane w łuszczycy, przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej, wskazują, iż ustekinumab jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny niż adalimumab i etanercept, ale mniej skuteczny niż infliksymab.

[Redacted text]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	tak	nd
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	tak	nd
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	tak	nd
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	tak	nd
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	tak	nd
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	tak	Wybór [Redacted] jest właściwy, niemniej jednak pominięto inne komparatory

		uwzględnione w analizie klinicznej tj. [REDACTED] Na podstawie odnalezionych, publikowanych analiz ekonomicznych w innych krajach. [REDACTED] stanowi najstabszą interwencję spośród terapii biologicznych dostępnych na rynku w przedmiotowym wskazaniu.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	tak	nd
Czy określono perspektywę analizy?	tak	nd
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	tak	nd
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	tak	nd
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	tak	nd
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	tak	nd
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	tak	nd
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	tak	nd
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	tak	nd
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	tak	nd

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Ocena prawidłowości konstrukcji modelu oraz opis sposobu walidowania modelu w Agencji:

Model należy uznać za prawidłowo skonstruowany. Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu polegającą na sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych oraz skrajnych wartości parametrów wejściowych do modelu. Sprawdzano zgodność wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Ponadto, stwierdzono, iż wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Przeprowadzono walidację konwergencji modelu, w oparciu o znalezione analizy ekonomiczne (zamieszczone w tabeli 18) odnoszące się do ocenianego problemu decyzyjnego.

Opis wyników oceny kluczowych założeń modelu:

Przyjęte w analizie podstawowej kluczowe parametry modelu (Tabela 21) generalnie należy ocenić pozytywnie, uznając za właściwe.

Wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu oraz poziomu finansowania świadczeń nie w każdym przypadku są zgodne z stanem faktycznym. Wątpliwości analityka AOTM budzi sposób oszacowania kosztów leczenia standardowego ciężkiej postaci łuszczycy, zarówno w zakresie oszacowania zużycia zasobów opieki zdrowotnej związanych z leczeniem ciężkiej postaci łuszczycy (przeprowadzonego w oparciu o jedno wybrane stanowisko eksperta klinicznego) jak również sposobu ustalenia kosztów jednostkowych zużytych zasobów (przeprowadzonego w oparciu o wycenę świadczeń w oparciu o katalog NFZ z roku 2009, z późniejszą aktualizacją o wskaźnik CPI (z ang. *consumer price index*)).

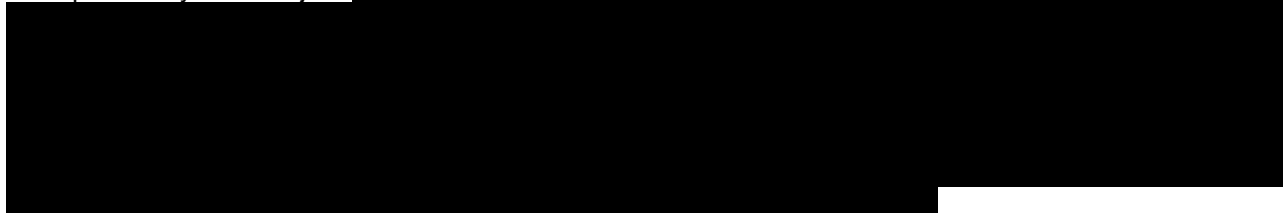
Należy przy tym podkreślić, iż oszacowanie kosztu leczenia standardowego obciążone jest dużym stopniem niepewności. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości jednoznacznie wskazują, iż koszt leczenia

standardowego jest parametrem który w istotny sposób wpływa ($\pm 21\%$) na oszacowanie wartości współczynnika ICUR i w sposób istotny wpływa na zmianę wniosku na temat opłacalności stosowania UST.

Prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych ustalono na podstawie badania z krótkim okresem obserwacji, w modelu przyjęto założenia, iż działania niepożądane skutkujące przerwaniem leczenia występują jedynie w pierwszym cyklu terapii, co należy uznać za istotne ograniczenie analizy w kontekście długookresowych działań niepożądanych. Ponadto, w modelu nie uwzględniono kosztów leczenia długookresowych działań niepożądanych.

Ocena analizy wrażliwości:

Przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazuje, iż: największą niepewnością obciążone są takie parametry modelu jak:



W ramach analizy wrażliwości nie oceniano odsetka chorych z masą ciała powyżej 100 kg. W związku z tym, że dawkowanie UST, a więc łączny koszt terapii UST w sposób bezpośredni zależą od masy ciała pacjentów, w ramach analizy wrażliwości należało zbadać w jaki sposób dodatkowe koszty terapii wynikające z wyższego odsetka pacjentów kwalifikujących się do zastosowania dawki 90 mg przełożą się na wartość parametru ICUR (wydaje się to szczególnie istotne w odniesieniu do wariantu analizy [redacted]). Przyjęcie takiego podejścia wydaje się tym bardziej uzasadnione w świetle wyników badań III fazy z udziałem UST (PHOENIX1, PHOENIX2, ACCEPT) w których odnotowano wyższy odsetek chorych z masą ciała powyżej 100 kg (średnio 30%), od wartości tego parametru na poziomie 25% uwzględnionego w analizie podstawowej. Znajduje to potwierdzenie w rekomendacjach dotyczących finansowania UST w innych krajach.

Ponadto, w jednokierunkowej analizie wrażliwości autorzy analizy oceniali arbitralnie przyjęty zakres zmienności dla parametru koszt leczenia standardowego, [redacted]. Należy podkreślić, iż arbitralne przyjęcie ocenianego w ramach analizy wrażliwości zakresu zmienności nie jest zgodne z § 5. ust.9 pkt 3 rozporządzenia o wymaganiach minimalnych względem analiz.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analizy kosztów-użyteczności przedstawiono w 4 wariantach:

- Wariant 1 - [redacted] z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych – wariant podstawowy,
- Wariant 2 - [redacted] z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy – wariant dodatkowy,
- Wariant 3 – [redacted] – wariant dodatkowy,
- Wariant 4 - [redacted] – wariant dodatkowy.

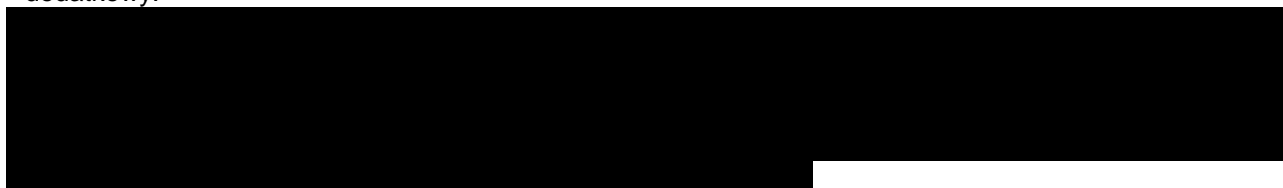




Tabela 24

Wyniki analizy CUA w części dotyczącej oceny efektów zdrowotnych:



Tabela 25.

Wyniki analizy CUA w części dotyczącej oceny kosztów:

Poniżej zestawiono oszacowania kosztów z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

Tabela 26.

⁶ Analizie przyjęto schemat dawkowania ETN: dawka 2 x 50 mg/tydz. przez 12 tygodni i następnie 50 mg/tydz.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Należy zwrócić uwagę, iż koszty leków biologicznych mają największy udział w całkowitych kosztach leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, [REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, [REDACTED]

Tabela 27. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[REDACTED]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności:

Na podstawie jednokierunkowej analizy wrażliwości można wnioskować, iż największy wpływ na wynik końcowy analizy oraz wnioskowanie na temat opłacalności UST mają zmiany takich parametrów jak:

[REDACTED]

okresu leczenia biologicznego pozwoli w adekwatny sposób, zbliżony do rzeczywistej praktyki klinicznej porównać opłacalność ocenianych opcji terapeutycznych. Jednocześnie wydaje się kluczowe w kontekście odpowiedzi na pytanie czy kosztowo efektywne jest leczenie biologiczne stosowane jak najdłużej, czy też jest ono opłacalne do pewnego momentu po którym jego kontynuowanie przestaje być ekonomicznie uzasadnione

perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych za kosztowo efektywne rozwiązanie należałyby przyjąć ograniczenie długości trwania leczenia biologicznego w tym UST

Tabela 32

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności:

Stabilność modelu i poprawność przyjętych założeń oceniano również w ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości, tworząc scenariusz minimalny i maksymalny. W wariancie maksymalnym uwzględniono jednocześnie minimalną skuteczność UST, mniej korzystną korelację punktacji DLQI i użyteczności stanów zdrowia oraz niższą śmiertelność wśród chorych bez poprawy klinicznej. W wariancie minimalnym oceniono z kolei wpływ na wyniki analizy maksymalnej skuteczności UST bardziej korzystną korelację punktacji DLQI i użyteczności stanów zdrowia oraz wyższą śmiertelność wśród chorych bez poprawy klinicznej.

Tabela 33

leczenie ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Poniżej przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dla pozostałych wariantów analizy (**Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania., Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania., Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**).

Tabela 34

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]								
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych, z uwagi na fakt, iż nie stwierdzono poważnych błędów w analizie wnioskodawcy.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem przeprowadzonej **analizy kosztów-użyteczności** było porównanie UST (preparat Stelara) z [REDACTED] w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej, [REDACTED]

[REDACTED] u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej, lub występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej, (przeciwwskazania do stosowania terapii ogólnej muszą być oparte na charakterystyce danego produktu leczniczego lub aktualnej wiedzy medycznej), lub wystąpiły powikłania po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie.

W analizie podstawowej przyjęto dożywni **horyzont czasowy**, a wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALYG) w przypadku zastosowania UST zamiast [REDACTED]

Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono w 4 wariantach:

- **wariant 1 - podstawowy** - [REDACTED] z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,
- **wariant 2** - [REDACTED] z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy,
- **wariant 3** - [REDACTED]
- **wariant 4** - [REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności wskazują, iż stosowanie UST zamiast [REDACTED] w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej wiąże się z [REDACTED]

Na podstawie **jednokierunkowej analizy wrażliwości** można wnioskować, iż największy negatywny wpływ na opłacalności UST mają zmiany takich parametrów jak:

Niemniej jednak, należy zwrócić uwagę, iż [REDAKTOWANE], będący komparatorem dla UST w ramach ocenianej analizy, w większości odnalezionych analiz ekonomicznych, znajdował się na ostatnim miejscu pod względem najkorzystniejszego współczynnika kosztów do uzyskanych efektów zdrowotnych, wobec powyższego można przypuszczać, iż przyjęty, jako jedyny, komparator w ramach analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę, stanowi najłagodniejszą interwencję, spośród opcji terapii biologicznych dostępnych na rynku w przedmiotowym wskazaniu.

W związku z powyższym można przypuszczać, iż UST może okazać się mniej opłacalny w porównaniu do innych opcji terapeutycznych w postaci leczenia biologicznego tj. [REDAKTOWANE], niż w przypadku przyjętego przez autorów analizy komparatora.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analiza została opracowana w celu oszacowania prawdopodobnych dodatkowych wydatków płatnika publicznego, związanych z finansowaniem w Polsce terapeutycznego programu leczenia biologicznego łuszczycy, w szczególności z udziałem ustekinumabu (Stelara).

Populacja i wielkość sprzedaży

Podstawą obliczeń w szacowaniu populacji docelowej były zarówno założenia dotyczące liczebności pacjentów, jak i dane dotyczące liczby sprzedanych opakowań leku Stelara w innych krajach europejskich. Aktualna liczba pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, leczonych rocznie ustekinumabem w ramach świadczeń gwarantowanych w rodzaju leczenie szpitalne, [REDAKTOWANE]

Wielkość potrzeby klinicznej – liczbę pacjentów kwalifikujących się na podstawie kryteriów włączenia do programu, oszacowano na podstawie dostępnych wskaźników epidemiologicznych. Prognozowaną liczebność populacji objętej leczeniem biologicznym w pierwszych latach realizacji programu przyjęto natomiast w oparciu o oszacowania eksperckie. [REDAKTOWANE]

**Perspektywa**

W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego, ze względu na pełne finansowanie świadczeń z zakresu programów lekowych z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

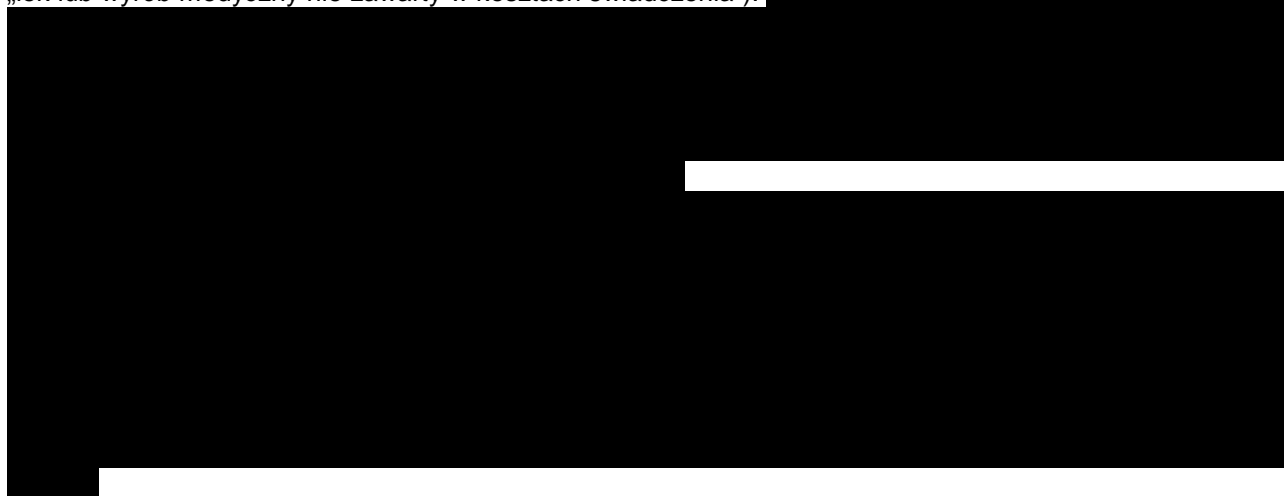
Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont finansowania preparatu Stelara.

Kluczowe założenia

Dodatkowe wydatki płatnika publicznego wynikające z decyzji o finansowaniu leczenia biologicznego ciężkiej łuszczycy ustekinumabem w ramach programu lekowego oszacowano poprzez porównanie dwóch alternatywnych scenariuszy: istniejącego (aktualnego) i przyszłego (nowego).

Scenariusz istniejący zakłada brak systemowego finansowania ustekinumabu (oraz innych terapii biologicznych) w ramach programów lekowych w rozważanym wskazaniu. Na chwilę obecną leczenie biologiczne ciężkiej postaci łuszczycy z zastosowaniem substancji czynnych: etanercept, infliksymab, adalimumab, ustekinumab jest realizowane w ograniczonym zakresie w ramach świadczeń gwarantowanych w rodzaju leczenie szpitalne i rozliczane w ramach katalogu świadczeń odrębnych (świadczenie „hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”) oraz katalogu do sumowania (świadczenie „lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia”).



⁷ Założenie przyjęte na podstawie Rekomendacji Prezesa AOTM RP 77/2011

W scenariuszu nowym,

[Redacted content]

Koszty

[Redacted content]

[Redacted text block]

Tabela 37

[Redacted text block]

[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

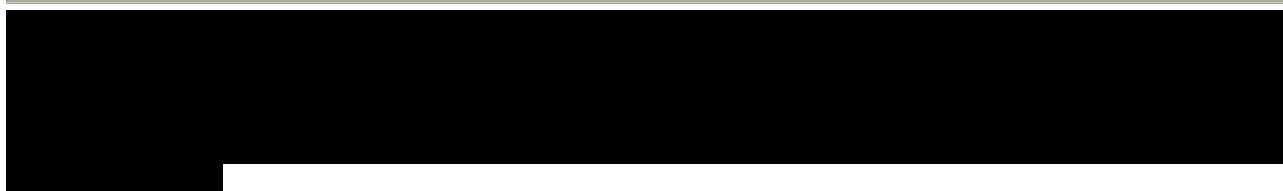
[Redacted text block]

[Redacted]		[Redacted]			
		[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Ograniczenia według wnioskodawcy: Nie przedstawiono.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny*	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	<p>[redacted] z dnia 20 lipca 2012r.⁸ wynika jednak, że eksperci kliniczni szacują wielkość <u>całej</u> populacji docelowej na poziomie 1100-1500 osób, a więc zgodnie z założeniami analizy wnioskodawcy, wszyscy potrzebujący terapii biologicznej pacjenci, otrzymaliby do niej dostęp po upływie 1,5 roku od rozpoczęcia finansowania wszystkich 4 programów lekowych.</p> <p>Wielkość potrzeby klinicznej, obliczona na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych kształtuje się na poziomie niemal 7-krotnie wyższym niż przyjęty przez wnioskodawcę.</p>
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	NIE	<p>Horyzont czasowy przedstawionej analizy wynosi 2 lata, ale jest mało prawdopodobne, by w tym czasie nastąpiła stabilizacja rynku na polu biologicznego leczenia łuszczycy. Wobec dużej dysproporcji zakładanej liczby włączanych rocznie do programu pacjentów i potrzeby klinicznej wyliczonej na podstawie danych epidemiologicznych, a także długotrwałego stosowania leczenia (nawet ki ka lat), równowaga zostanie osiągnięta co najmniej po kilku latach. Wpływ na tę sytuację ma także szybkość wejścia w życie innych programów lekowych w leczeniu biologicznym łuszczycy [redacted]</p>

8 [redacted]

Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	NIE	Koszty leczenia standardowego oparte są o zasady i poziom finansowania z 2009/2010 roku i aktualizację o wskaźnik inflacji. Tymczasem w czerwcu 2011 r. zmieniły się zasady finansowania w ambulatoryjnej opiece zdrowotnej – wprowadzono system JGP.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Analizowany rynek obejmował tyko leki biologiczne mające zastosowanie w łuszczycy: ADA, ETN, IFX i UST. [REDAKTOWANE] Nie przewidziano wariantu scenariusza nowego, w którym finansowany ze środków publicznych-przynajmniej w najbliższym roku- będzie program obejmujący wyłącznie ustekinumab, a udział tego leku w rynku wyniesie 100%. Pominięcie tego wariantu, pomija prawdopodobną sytuację rynkową i może wpływać na niedoszacowanie wpływu pozytywnej decyzji o finansowaniu na wydatki płatnika publicznego, wyłącznie dla jednej opcji terapeutycznej leczenia biologicznego w danym wskazaniu. Nie analizowano także rynku klasycznych leków systemowych, który de facto, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, istotnie zmniejszy się na rzecz rynku leków biologicznych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Choć w analizie klinicznej oprócz bezpośredniego porównania z etanarceptem, przeprowadzono także porównanie pośrednie z ADA i IFX, to w analizie ekonomicznej przyjęto jako komparator tylko [REDAKTOWANE] W tym kontekście założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków biologicznych są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej, ale nie ekonomicznej. Nie analizowano jednak zupełnie rynku klasycznych leków systemowych, który de facto, zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, istotnie zmniejszy się na rzecz rynku leków biologicznych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	NFZ nie udostępnił aktualnych danych (za cały 2011 i połowę 2012r.) dotyczących kosztów leków biologicznych w ramach leczenia szpitalnego ciężkiej łuszczycy. Dane za część 2011 roku (w okresie luty-listopad leczonych biologicznie było ok. 80 pacjentów), uzyskane w trakcie poprzedniego procesu analitycznego (w 2011 r.), zostały wykorzystane także przez autorów analizy wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Nie dotyczy	Nd
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	[REDAKTOWANE]
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nd
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	[REDAKTOWANE]
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	75% udział dawki 45 mg, ustalono na podstawie średnich danych sprzedażowych za 2 lata: 2010-2011, przy czym w 2010 r. udział ten wyniósł 82%, a w 2011 r. – 70%. Wydaje się, że bardziej słuszne byłoby przyjęcie odsetka za ostatni rok, tj. 70%, który jest zgodny z danymi z badań.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nd

* - TAK/ NIE/? – wątpliwe/ nie dotyczy

Z uwagi na fakt, iż obecnie z terapii biologicznej z użyciem ustekinumabu w ramach leczenia szpitalnego korzysta znikoma liczba pacjentów, faktyczną zastępowaną technologią będzie klasyczna terapia systemowa, do której pacjent dopłaca (część leków systemowych znajduje się na WLR, ale za odpłatnością

ryczałtową do limitu, kortykosteroidy miejscowe – 50% odpłatności). Uzasadnione zatem wydaje się przeprowadzenie oszacowań także z perspektywy pacjenta.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Wielkość populacji docelowej

Tabela 40. Liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Stelara jest zarejestrowana tylko we wskazaniu: łuszczycy zwyczajnej - tożsamej z wnioskiem
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	[REDACTED]

* - przy czym 1000 pacjentów ma być objętych programami lekowymi leczenia łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi: adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i ustekinumabem

Wyniki analizy wpływu na budżet:

[REDACTED]

[REDACTED]

Z uwagi na oceniany zakres świadczeń (program lekowy), w którym pacjent nie ponosi żadnych opłat, oraz przyjęcie za technologię zastępowaną ustekinumabu stosowanego w ramach leczenia szpitalnego, w którym pacjent również nie ponosi dodatkowych opłat, w analizie wnioskodawcy nie przeprowadzono analizy finansowej z perspektywy pacjenta. Należy jednak zwrócić uwagę, że tak naprawdę zastępowaną technologią jest klasyczna terapia systemowa, do której pacjent dopłaca (część leków systemowych znajduje się na WLR, ale za odpłatnością ryczałtową do limitu, kortykosteroidy miejscowe – 50% odpłatności). **Należy więc z perspektywy pacjenta spodziewać się oszczędności.**

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na ograniczenia czasowe nie przeprowadzono obliczeń własnych, celem korekty wyników. Wydaje się jednak, iż ww. uchybienia nie wpływają znacząco na wyniki analizy finansowej.

W trakcie procesu weryfikacji analizy wnioskodawcy stwierdzono następujące obszary niepewności:

- koszty leczenia standardowego oszacowano na podstawie zasad finansowania z 2009/2010 roku, które w 2011 roku uległy zmianie – wprowadzono grupy JGP w AOS i rehabilitacji;
- nie przedstawiono wyników analizy finansowej z perspektywy pacjenta, który z współfinansowanego leczenia standardowego przechodzi na nieodpłatne leczenie biologiczne w ramach programu lekowego;
- w wariantcie podstawowym przyjęto, [REDACTED]

[REDACTED] Nie przeprowadzono wariantu scenariusza nowego, w którym finansowany ze środków publicznych będzie program obejmujący wyłącznie ustekinumab (jak zakłada to opis programu), a udział tego leku w rynku wyniesie 100%.

Wobec powyższego przeprowadzono uproszczone, z uwagi na ograniczenia czasowe, oszacowanie wpływu na budżet płatnika w przypadku, gdy finansowaniem w ramach programu zostanie objęty wyłącznie UST, przez pomnożenie wydatków inkrementalnych otrzymanych w ramach wariantu podstawowego przez 4.

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem ocenianej analizy wpływu na budżet było oszacowanie skutków finansowania leczenia ciężkiej łuszczycy plackowatej z użyciem ustekinumabu, w ramach programu lekowego, z perspektywy płatnika publicznego, w horyzoncie 2 lat [REDACTED]

[REDACTED]

Zidentyfikowane obszary niepewności analizy wnioskodawcy obejmowały: oszacowania kosztu leczenia standardowego na zasadach z 2009/2010 roku oraz pominięcie w oszacowaniach skutków finansowych perspektywy pacjenta. Z uwagi na ograniczenia czasowe nie przeprowadzono obliczeń własnych, celem korekty wyników. Wydaje się jednak, iż ww. uchybienia nie wpływają znacząco na wyniki analizy finansowej.

[REDACTED] Nie przeprowadzono wariantu scenariusza nowego, w którym finansowany ze środków publicznych będzie program obejmujący wyłącznie ustekinumab, jak zakłada to opis programu, a udział tego leku w rynku wyniesie 100%.

[Redacted]

[Redacted]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, nie zgłosili uwag do proponowanego programu lekowego.

Ze strony Agencji, w świetle przekazanego raportu HTA oraz przeprowadzonej AWA, również nie ma uwag do proponowanego programu lekowego. W odniesieniu do prośby Ministra Zdrowia o próbę uściślenia kryteriów klinicznych włączenia, w celu ograniczenia wielkości populacji docelowej, wydaje się, iż w oparciu o zgromadzone informacje, jest to niemożliwe. Ani dostępne badania kliniczne z udziałem ustekinumabu, ani rekomendacje kliniczne czy refundacyjne, nie zawężają populacji bardziej niż ma to miejsce w przedstawionym projekcie programu.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania ustekinumabu w leczeniu łuszczycy zwykłej, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 5 lat (2007-2012), opublikowane w j. polskim lub angielskim.

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne, z czego 3 oparto na przeglądzie systematycznym badań klinicznych. W dokumentach niemieckim i polskim zaleca się stosowanie ustekinumabu w terapii dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą zwykłą, zwłaszcza jeśli inne terapie okazały się nieskuteczne, w przypadku ich nietolerancji bądź przeciwwskazań do nich. W wytycznych kanadyjskich, będących efektem panelu ekspertów, twierdzi się, iż ustekinumab może być stosowany w I linii systemowego leczenia przewlekłej łuszczycy zwykłej. Starsze wytyczne brytyjskie zalecają zarezerwować ustekinumab dla pacjentów z ciężką łuszczycą, u których zawiodła terapia inhibitorami TNF lub istnieją do niej przeciwwskazania.

Tabela 45. Rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania ustekinumabu w łuszczycy zwykłej.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Niemcy, DDG/BVDG, 2012	leczenie łuszczycy zwykłej	Systematyczny przegląd badań klinicznych (do października 2009 r.) + niesystematyczny przegląd rekomendacji klinicznych	Ustekinumab jest rekomendowany w terapii indukcyjnej dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą zwykłą, zwłaszcza jeśli inne terapie okazały się nieskuteczne, w przypadku ich nietolerancji bądź przeciwwskazań do nich.
Kanada, panel ekspertów, 2012	leczenie łuszczycy plackowatej	panel ekspertów	Ustekinumab może być stosowany w I linii systemowego leczenia przewlekłej łuszczycy zwykłej. Zwraca się uwagę na lepszą skuteczność i potwierdzone bezpieczeństwo terapii ustekinumabem w porównaniu do etanerceptu.
Polska, PTD, 2010	stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów)	przegląd dostępnych badań klinicznych, międzynarodowych wytycznych klinicznych	Stosowanie ustekinumabu, podobnie jak innych leków biologicznych: adalimumabu, etanerceptu i infl ksymabu, jest wskazane u chorych na łuszczycę spełniających wszystkie z następujących warunków: <ul style="list-style-type: none"> •średnia i ciężka łuszczycy zwyczajnej (PASI > 10 pkt i BSA > 10%); •łuszczycy znacząco upośledzająca jakość życia pacjenta i ograniczająca jego funkcjonowanie psychospołeczne (DLQI >10 pkt); •brak poprawy po zastosowaniu przynajmniej dwóch różnych metod „klasycznej” terapii systemowej (leczenie PUVA lub metotreksatem, lub cyklosporyną, lub retinoidami) lub przeciwwskazania do stosowania przynajmniej dwóch z nich. Jednocześnie eksperci PTD żadnego z leków biologicznych nie wskazują jako terapię z wyboru, pozostawiając decyzję w gestii lekarza. Podkreślają także, że nieskuteczność jednego leku biologicznego nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania innego leku z tej samej grupy. <p>Leczenie ustkinumabem pozwala na uzyskanie długotrwałej remisji zmian łuszczycowych. Skuteczność ustekinumabu w okresie indukcji wydaje się porównywalna z lekami blokującymi TNF-α (PASI-75) u 65–75% pacjentów. Wykazano także, że w przypadku pacjentów, u których uzyskana poprawa kliniczna nie była satysfakcjonująca, zwiększenie skuteczności leczenia można było uzyskać poprzez intensyfikację stosowania ustekinumabu w dawce 90 mg, podając lek co 8, a nie co 12</p>

leczenie ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu

			tygodni, choć podobnej zależności nie zaobserwowano dla dawki wynoszącej 45 mg.
Wlk. Brytania, BAD, 2009	Leczenie biologiczne w łuszczycy	systematyczny przegląd badań klinicznych w obrębie Cochrane, EMBASE Medline (zakres od 1990 do 2009 r.)	W świetle ograniczonych doświadczeń ze stosowaniem ustekinumabu, zaleca się zarezerwowanie go dla pacjentów z ciężką łuszczycą, u których zawiodła terapia inhibitorami TNF lub istnieją do niej przeciwwskazania. Ze względów logistycznych i bezpieczeństwa, podania leku powinny być nadzorowane przez lekarza.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Przeszukano strony agencji HTA i ministerstw ds. zdrowia poszczególnych państw: NICE, SMC, HAS, PBAC, CADTH, PTAC (lipiec 2012 r.). Odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych leczenia łuszczycy plackowatej z zastosowaniem ustekinumabu.

Wszystkie rekomendacje oprócz francuskiej, która mówi o łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej, odnoszą się do ciężkiej postaci łuszczycy. W większości przypadków dodatkowym warunkiem jest nietolerancją, przeciwwskazaniami lub brakiem odpowiedzi na leczenie standardowe metotreksatem, cyklosporyną lub fototerapią.

SMC, NICE i CADTH uważają, iż odpowiedź na leczenie powinna być oceniona przed podaniem czwartej dawki leku tj. po 16 tyg. i terapia kontynuowana tylko u pacjentów odpowiadających na leczenie.

PTAC uwarunkował ponadto refundację ustekinumabu zbliżeniem kosztu terapii do innych leków biologicznych. Zalecił także refundację dawki 90 mg jedynie w przypadku zbliżonej ceny do dawki 45 mg. Takie rozwiązanie, jako obowiązujące, wskazał także NICE.

Tabela 46 Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PTAC (Nowa Zelandia) 2011 i 2012	Finansowanie UST (preparat Stelara) w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	PTAC zarekomendował pozytywnie finansowanie ze środków publicznych UST (45mg) u pacjentów z <u>ciężką</u> postacią łuszczycy plackowatej, pod warunkiem, że koszt terapii UST będzie zbliżony do terapii innymi lekami biologicznymi. Ponadto zalecił, że finansowanie ze środków publicznych UST w dawce 90 mg jest możliwe jedynie w sytuacji gdy jej cena będzie zbliżona do ceny dawki 45 mg.
SMC (Szkocja) 2010	Finansowanie UST (preparat Stelara) w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	SMC pozytywnie zarekomendował UST w leczeniu <u>ciężkiej</u> przewlekłej łuszczycy plackowatej (do stosowania w ograniczonym zakresie). Wskazane ograniczenie dotyczyło populacji pacjentów z nietolerancją, przeciwwskazaniami lub brakiem odpowiedzi na leczenie metotreksatem, cyklosporyną lub fototerapią. Leczenie UST powinno być ograniczone tylko do pacjentów którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie mierzoną PASI 75 w okresie 16 tyg. leczenia.
NICE (Anglia i Walia), 2009	Finansowanie UST (preparat Stelara) w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	NICE pozytywnie zarekomendował stosowanie UST w leczeniu aktywnej i postępującej łuszczycy. Terapia powinna zostać ograniczona do <u>ciężkiej</u> postaci łuszczycy plackowatej (definiowanej, jako PASI \geq 10 i DLQI $>$ 10) przy braku odpowiedzi, przeciwwskazaniach lub braku tolerancji klasycznych form terapii układowej (cyklosporyną, metotreksatem czy PUVA). Leczenie należy przerwać przy braku adekwatnej odpowiedzi (75% redukcja PASI lub 50% redukcja PASI i 5-punktowa redukcja DLQI): dla UST po 16 tyg. Producent UST zobowiązał się dostarczyć podwójną dawkę leku dla chorych ważących ponad 100 kg w cenie dawki pojedynczej.
HAS (Francja) 2009 i 2011	Finansowanie UST (preparat Stelara) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	HAS pozytywnie zarekomendował finansowanie ze środków publicznych stosowania UST (45mg) u chorych z łuszczycą <u>umiarkowaną i ciężką</u> , którzy mają przeciwwskazania lub nie odpowiadają na leczenie standardowe. Zalecany poziom finansowania to 65% ceny leku.
PBAC (Australia) 2009	Finansowanie UST (preparat Stelara) w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	PBAC pozytywnie zarekomendował stosowanie UST w leczeniu <u>ciężkiej</u> postaci łuszczycy plackowatej (jako terapii o akceptowalnym poziomie efektywności kosztów w stosunku do ETA 50mg). U pacjentów z nietolerancją, przeciwwskazaniami lub brakiem odpowiedzi na leczenie metotreksatem, cyklosporyną lub fototerapią.

leczenie ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu

CADTH (Kanada) 2009	Finansowanie UST (preparat Stelara) w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	CADTH zarekomendował pozytywnie finansowanie ze środków publicznych stosowania UST w ciężkiej, upośledzającej łuszczycy zwykłej u chorych z zajęciem >10% powierzchni ciała (BSA) i/lub ze znaczącymi zmianami chorobowymi na twarzy, dłoniach, stopach i narządach płciowych; nietolerancją, przeciwwskazaniami lub brakiem odpowiedzi na leczenie metotreksatem, cyklosporyną lub fototerapią. Odpowiedź na leczenie powinna być oceniona przed podaniem czwartej dawki leku tj. po 16 tyg. i kontynuowana tylko u pacjentów odpowiadających na leczenie (75% redukcja PASI lub 50% redukcja PASI i 5-punktowa redukcja DLQI).
----------------------------	---	--

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 47. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Stelary w ciężkiej łuszczycy plackowatej - podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	Uwagi
Rekomendacje kliniczne					
Niemcy	DDG/BVDG, 2012	+			zwłaszcza jeśli inne terapie okazały się nieskuteczne, w przypadku ich nietolerancji bądź przeciwwskazań do nich.
Kanada	panel ekspertów, 2012	+			może być stosowany w I linii systemowego leczenia
Polska	PTD, 2010		+		brak poprawy po zastosowaniu przynajmniej dwóch różnych metod „klasycznej” terapii systemowej (leczenie PUVA lub metotreksatem, lub cyklosporyną, lub retinoidami) lub przeciwwskazania do stosowania przynajmniej dwóch z nich
Wlk. Brytania	BAD, 2009		+		zarezerwowanie go dla pacjentów z ciężką łuszczycą, u których zawiodła terapia inhibitorami TNF lub istnieją do niej przeciwwskazania.
Rekomendacje refundacyjne					
(Nowa Zelandia)	PTAC, 2011 i 2012		+		koszt terapii UST będzie zbliżony do terapii innymi lekami biologicznymi, cena dawki 90 mg będzie zbliżona do ceny dawki 45 mg
(Szkocja)	SMC, 2010		+		U pacjentów z nietolerancją, przeciwwskazaniami lub brakiem odpowiedzi na leczenie metotreksatem, cyklosporyną lub fototerapią, leczenie UST powinno być ograniczone tylko do pacjentów którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie mierzoną PASI 75 w okresie 16 tyg. leczenia
(Anglia i Walia)	NICE, 2009		+		U pacjentów z nietolerancją, przeciwwskazaniami lub brakiem odpowiedzi na leczenie metotreksatem, cyklosporyną lub fototerapią. Leczenie należy przerwać przy braku adekwatnej odpowiedzi (75% redukcja PASI lub 50% redukcja PASI i 5-punktowa redukcja DLQI): dla UST po 16 tyg
(Francja)	HAS 2009		+		U pacjentów z nietolerancją, przeciwwskazaniami lub brakiem odpowiedzi na leczenie metotreksatem, cyklosporyną lub fototerapią
(Australia)	PBAC, 2009		+		U pacjentów z nietolerancją, przeciwwskazaniami lub brakiem odpowiedzi na leczenie metotreksatem, cyklosporyną lub fototerapią
(Kanada)	CADTH, 2009		+		U pacjentów z nietolerancją, przeciwwskazaniami lub brakiem odpowiedzi na leczenie metotreksatem, cyklosporyną lub fototerapią. Odpowiedź na leczenie powinna być oceniona przed podaniem czwartej dawki leku tj. po 16 tyg. i kontynuowana tylko u pacjentów odpowiadających na leczenie (75% redukcja PASI lub 50% redukcja PASI i 5-punktowa redukcja DLQI).

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 48. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	■	■	■	■

Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 49. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Stelary w łuszczycy zwyczajnej

Ekspert	Argumenty dot. finansowania w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych		Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	ZA	PRZECIW	
■	- lek należy do najnowszej grupy leków znajdujących obecnie miejsce w terapii chorób o podłożu immunologicznym, - nowe możliwości udzielenia pomocy zdefiniowanej powyżej grupie chorych	brak	Program powinien zostać wdrożony, ponieważ kreuje realne, nowe możliwości udzielenia pomocy zdefiniowanej powyżej grupie chorych.
■	- wysoka skuteczność terapeutyczna potwierdzona wieloma badaniami klin., - udostępnienie polskim pacjentom nowoczesnej terapii, - jedyna opcja terapeutyczna w leczeniu średnio nasilonej i ciężkiej łuszczycy zwykłej przy niepowodzeniu terapii klasycznymi lekami systemowymi i fotochemioterapią lub w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do powyższych metod	brak	-
■	- wysoka skuteczność leczenia, - wysoki profil bezpieczeństwa terapii, - nowoczesne podejście terapeutyczne, - praktycznie jedyna opcja w leczeniu średnio i ciężko nasilonej łuszczycy zwykłej u chorych z niepowodzeniem leczonych klasycznymi lekami systemowymi i fotochemioterapią lub osób nietolerujących lub mających przeciwwskazania do powyższych metod leczniczych	brak	Finansowanie leczenia łuszczycy zwykłej preparatem ustekinumab jest w pełni uzasadnione, pożądane i oczekiwane przez środowisko pacjentów, jak i lekarzy.

Opinie ekspertów klinicznych ws. finansowania Stelary w programie lekowym dedykowanym łuszczycy zwyczajnej są zgodne – wszyscy wypowiadają się pozytywnie. Zwracają uwagę na wysoką skuteczność i bezpieczeństwo leku. Podkreślają fakt, iż leczenie biologiczne jest jedyną opcją dla pacjentów

⁹ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

z niepowodzeniem leczonych klasycznymi lekami systemowymi i fotochemioterapią lub osób nietolerujących lub mających przeciwwskazania do powyższych metod leczniczych.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów Nie zwracano się o opinię do organizacji reprezentujących pacjentów

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dotyczy produktu leczniczego Stelara (Ustekinumab), 45 mg, roztwór do wstrzykiwań 1 fiołka 0,5 ml (90mg/ml), w ramach programu lekowego „leczenia ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu”.

Przedmiotowa technologia – ustekinumab w leczeniu łuszczycy zwyczajnej – jest przedmiotem oceny Agencji po raz trzeci. W 2009 i 2011 roku, zarówno Rada Konsultacyjna, jak i Prezes Agencji, rekomendowali zakwalifikowanie Stelary jako świadczenia gwarantowanego w leczeniu ciężkiej łuszczycy zwyczajnej w ramach programu terapeutycznego, wraz z innymi lekami biologicznymi (adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem).

Problem zdrowotny

Łuszczycą jest niezakaźną chorobą dermatologiczną, o przebiegu przewlekłym i nawrotowym. Należy do grupy chorób autoimmunologicznych. Nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, aczkolwiek wywiera ogromny wpływ na stan psychiczny, fizyczny i socjalny chorego. Może doprowadzić do kalectwa fizycznego i znacznego obniżenia komfortu życia.

Leczenie łuszczycy doprowadza jedynie do remisji zmian, ale nie eliminuje choroby na stałe. Terapię, z okresowymi przerwami, kontynuuje się do końca życia. Podstawą kontroli łuszczycy jest leczenie zewnętrzne, które u większości pacjentów (około 70-80%) okazuje się wystarczające. W przypadku łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej konieczne może być zastosowanie światłolecznictwa, leczenia systemowego lub połączenia obu terapii.

Populację docelową leczenia biologicznego stanowią dorośli chorzy z ciężką łuszczycą plackowatą u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do klasycznych terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami i metodą PUVA.

Alternatywne technologie medyczne

Wybrane przez wnioskodawcę komparatory odpowiadają zaleceniom światowych i polskich wytycznych klinicznych dla ciężkiej łuszczycy zwykłej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA. Z opinii eksperckich wynika jednak, że najczęstszą aktualną praktyką kliniczną w Polsce jest klasyczna terapia systemowa obejmująca: retinoidy, cyklosporyna, metotreksat i PUVA. Stosowanie leków biologicznych jest zaś marginalne.

W odniesieniu do minimalnych wymagań, które powinny spełniać analizy HTA dołączone do wniosku o objęcie refundacją, w kontekście wyboru komparatora, jako jednej z refundowanych opcji alternatywnych, wybór komparatorów przez wnioskodawcę należy uznać za prawidłowy. Niemniej jednak w kontekście analizy komparatorów odnoszącej się do interwencji, które mogą zostać (całkowicie lub częściowo) zastąpione przez wnioskowaną technologię, wybór terapii biologicznej nie znajduje uzasadnienia, z uwagi na praktykę kliniczną opartą na terapii systemowej.

Efektywność kliniczna

W ramach analizy efektywności klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono porównanie bezpośrednie z aktywnym komparatorem; etanerceptem. Ocenę przeprowadzono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (ACCEPT - *Griffith 2010*).

Badanie zostało przeprowadzone bez zaślepienia, a czas obserwacji wyniósł jedynie 12 tyg. Wyniki analizowano w trzech grupach. W jednej z nich pacjenci otrzymywali UST w dawce 45 mg w tyg. 0 i 4, w kolejnych dwóch UST w dawce 90 mg 45 mg w tyg. 0 i 4 oraz ETN w dawce 50 mg 2 x w tyg. przez 12 tyg.

Zidentyfikowano rozbieżność co do schematu dawkowania UST w ocenianym programie lekowym leczenia łuszczycy zwyczajnej oraz schemacie dawkowania UST w badaniu ACCEPT. W programie, a także w ChPL, zakłada się dawkę jednorazową 45 mg dla pacjentów <100 kg masy ciała oraz 90 mg w przypadku pacjentów z masą ciała >100 kg. W badaniu obydwie grupy badane miały wagę zbliżoną – średnio 90,4 i 91,0 kg z podobnymi odchyleniami, a więc wielkość dawki nie była uzależniona od masy ciała. Może to oznaczać inną siłę interwencji terapii stosowanej w praktyce klinicznej opartej na dawkowaniu, jak programie lekowym, niż tą obserwowaną w badaniu ACCEPT.

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa w badaniu ACCEPT oceniano po 12 tygodniach terapii ustekinumabem i etanerceptem. W ocenianym projekcie programu lekowego zakłada się, zgodnie z ChPL produktu leczniczego Stelara, ocenę odpowiedzi na UST po 28 tygodniach. W przypadku ETA ocenę odpowiedzi po 12 tyg. jest zgodna z ChPL leku.

W okresie 12 tygodni obserwacji, w grupie ustekinumabu w dawce 45 mg, prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako co najmniej 75% poprawa kliniczna oceniana wskaźnikiem PASI – było znamienne wyższe w porównaniu do grupy etanerceptu. Statystycznie znamienne wyniki świadczące o wyższej skuteczności klinicznej ustekinumabu, obserwowano także w przypadku poprawy klinicznej o co najmniej 90%. Prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy w ogólnej ocenie lekarza z użyciem wskaźnika PGA było prawie 2-krotnie wyższe w grupie ustekinumabu 45 mg w porównaniu do etanerceptu w wysokiej dawce. Także prawdopodobieństwo zmniejszenia nasilenia objawów (brak objawów lub minimalne) było istotnie wyższe w grupie ustekinumabu 45 mg.

Podobne, statystycznie znamienne wyniki przemawiające na korzyść ustekinumabu, obserwowano w przypadku oceny tego leku w dawce 90 mg w porównaniu do etanerceptu w wysokiej dawce. Odpowiedź kliniczna oceniana wskaźnikiem PASI 75 i 90 w grupie ustekinumabu 90 mg była istotnie wyższa w porównaniu do etanerceptu. W ogólnej ocenie lekarza PGA prawdopodobieństwo całkowitego ustąpienia objawów łuszczycy lub ich zmniejszenia jest również znamienne wyższe w grupie ustekinumabu 90 mg.

W okresie 12 tygodni obie dawki UST były podobnie bezpieczne jak ETN analizując częstość występowania co najmniej jednego działania niepożądanego, wycofania pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych, występowania poważnych działań niepożądanych, zapaleń nosa i gardła, infekcji górnych dróg oddechowych, bólów głowy, męczliwości, bólów stawów, kaszlu, biegunki, świądu, zapalenia oskrzeli, grypy, nudności, bólów gardła, zapalenia zatok, nieżytu żołądka i jelit. Nie stwierdzono również znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami w zakresie częstości występowania zakażeń ogółem i tych wymagających leczenia, nowotworów, zgonów oraz nieprawidłowości w zakresie parametrów hematologicznych i biochemicznych.

W przypadku UST 45 mg ryzyko wystąpienia bólów pleców było znamienne wyższe w porównaniu do ETN. Natomiast w przypadku UST 90 mg w zakresie tego punktu końcowego różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły granicy znamienności statystycznej. Analiza częstości reakcji w miejscu wstrzyknięcia wskazuje na istotnie mniejsze ryzyko tego zdarzenia zarówno w grupie UST 45 mg i 90 mg.

W ramach przedstawionej AKL włączono również badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo UST w porównaniu do placebo (w tym 5 badań RCT), które zostały włączone do metaanalizy sieciowej za pomocą której przeprowadzono porównanie pośrednie UST oraz innych leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy.

Na podstawie otrzymanych wyników przeprowadzonego porównania pośredniego ustekinumabu w porównaniu do innych leków biologicznych, jak również na podstawie wyników odnalezionych przeglądów systematycznych można stwierdzić iż, efektywność kliniczna, w przypadku zastosowania leków biologicznych w porównaniu do placebo, najwyższą korzyść kliniczną wykazano w przypadku infliksimabu, oraz kolejno (korzyść kliniczna malejąco) ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu. W krótkim okresie obserwacji zastosowanie terapii biologicznej wiązało się z istotnie wyższym ryzykiem działań niepożądanych m.in. infekcji oraz nowotworów.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem przeprowadzonej analizy kosztów-żyteczności było porównanie UST (preparat Stelara) z [REDACTED] w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej, u pacjentów, [REDACTED] u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej, lub występują przeciwwskazania do ich stosowania, lub też wystąpiły powikłania uniemożliwiające ich kontynuowanie.

Wyniki przeprowadzonej analizy kosztów-żyteczności wskazują, iż stosowanie UST zamiast [REDACTED] w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej wiąże się z dodatkową korzyścią kliniczną i jest uzasadnione ekonomicznie. [REDACTED]

Powyższe oszacowania zweryfikowano pod kątem przyjętych założeń oraz konstrukcji modelu i poprawności obliczeń.

Na podstawie analizy ekonomicznej można wnioskować, że UST preparat Stelara jest interwencją o udowodnionej skuteczności w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, [REDACTED]

Niemniej jednak, należy zwrócić uwagę, iż etanercept w dawce 50 mg, [REDACTED] w większości odnalezionych analiz ekonomicznych, znajdował się na ostatnim miejscu pod względem najkorzystniejszego współczynnika kosztów do uzyskanych efektów zdrowotnych, wobec powyższego można przypuszczać, iż [REDACTED] stanowi najłabszą interwencję, spośród opcji terapii biologicznych dostępnych na rynku w przedmiotowym wskazaniu.

W związku z powyższym można przypuszczać, iż UST może okazać się mniej opłacalny w porównaniu do innych opcji terapeutycznych leczenia biologicznego [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem ocenianej analizy wpływu na budżet było oszacowanie skutków finansowania leczenia ciężkiej łuszczycy plackowatej z użyciem ustekinumabu, w ramach programu lekowego, z perspektywy płatnika publicznego, w horyzoncie 2 lat, [REDACTED]

Weryfikacja przeprowadzona przez Agencję wykazała nieprawidłowość pewnych założeń, które jednak nie wpływają znacząco na wiarygodność wyników

Nie przeprowadzono wariantu scenariusza nowego, w którym finansowany ze środków publicznych będzie program obejmujący wyłącznie ustekinumab, jak zakłada to opis programu, a udział tego leku w rynku wyniesie 100%.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperci kliniczni, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię, nie zgłosili uwag do proponowanego programu lekowego.

Ze strony Agencji, w świetle przekazanego raportu HTA oraz przeprowadzonej AWA, również nie ma uwag do proponowanego programu lekowego. W odniesieniu do prośby Ministra Zdrowia o próbę uściślenia kryteriów klinicznych włączenia, w celu ograniczenia wielkości populacji docelowej, wydaje się, iż w oparciu o zgromadzone informacje, jest to niemożliwe. Ani dostępne badania kliniczne z udziałem ustekinumabu, ani rekomendacje kliniczne czy refundacyjne, nie zawężają populacji bardziej niż ma to miejsce w przedstawionym projekcie programu.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne, z czego 3 oparto na przeglądzie systematycznym badań klinicznych. W dokumentach niemieckim i polskim zaleca się stosowanie ustekinumabu w terapii dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą zwykłą, zwłaszcza jeśli inne terapie okazały się nieskuteczne, w przypadku ich nietolerancji bądź przeciwwskazań do nich. W wytycznych kanadyjskich, będących efektem panelu ekspertów, twierdzi się, iż ustekinumab może być stosowany w I linii systemowego leczenia przewlekłej łuszczycy zwykłej. Starsze wytyczne brytyjskie zalecają zarezerwować ustekinumab dla pacjentów z ciężką łuszczycą, u których zawiodła terapia inhibitorami TNF lub istnieją do niej przeciwwskazania.

Odnaleziono 6 rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych leczenia łuszczycy plackowatej z zastosowaniem ustekinumabu. Wszystkie rekomendacje oprócz francuskiej, która mówi o łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej, odnoszą się do ciężkiej postaci łuszczycy. W większości przypadków dodatkowym warunkiem jest nietolerancja, przeciwwskazaniami lub brakiem odpowiedzi na leczenie standardowe metotreksatem, cyklosporyną lub fototerapią. SMC, NICE i CADTH uważają, iż odpowiedź na leczenie powinna być oceniona przed podaniem czwartej dawki leku tj. po 16 tyg. i terapia kontynuowana tylko u pacjentów odpowiadających na leczenie. PTAC uwarunkował ponadto refundację ustekinumabu zbliżeniem kosztu terapii do innych leków biologicznych. Zalecił także refundację dawki 90 mg jedynie w przypadku zbliżonej ceny do dawki 45 mg. Takie rozwiązanie, jako obowiązujące, wskazał także NICE.

Uwagi dodatkowe

Należy zwrócić uwagę, iż w poprzednia nazwa projektu programu odnosiła się do łuszczycy zwykłej **ciężkiej, jak i umiarkowanej**, natomiast w chwili nazwa programu odnosi się wyłącznie do **ciężkiej** łuszczycy zwykłej.

Parametry określające stopień ciężkości łuszczycy zwykłej (PASI, DLQI, BSA), definiujące pacjentów kwalifikowanych do programu, w starym, jak i nowym projekcie opisu programu pozostały nie zmienione.

13. Źródła**Piśmiennictwo**

- Asahina 2010** Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J. Dermatol.* 2010;37(4):299-310.
- Bagel 2011** Bagel J, Lynde C, Tying S, Kricorian G, Shi Y, Klekotka P. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2011.
- CADTH, (Kanada), 2009** Canadian Expert Drug Advisory Committee Final Recommendation Ustekinumab. Indication: Chronic Moderate to Severe Plaque Psoriasis. CEDAC Final Recommendation
- Chaudhari 2001** Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357(9271):1842-1847.
- Clemmensen 2011** Clemmensen A, Spon M, Skov L, Zachariae C, Gniadecki R. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25(9):1037-1040.
- Croxtall 2011** Croxtall JD. Ustekinumab: a review of its use in the management of moderate to severe plaque psoriasis. *Drugs* 2011; 71(13):1733-1753
- Currie 2007** Currie C.J., Conway P. Evaluation of the association between EQ5D utility and Dermatology Life Quality Index (DLQI) score in patients with psoriasis. *Value in Health* 2007;10(6):PSK11.
- Europa, panel ekspertów, 2009** Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, Barker J, Bos JD, Burmester GR, Chimenti S, Dubertret L, Eberlein B, Erdmann R, Ferguson J, Girolomoni G, Gisondi P, Giunta A, Griffiths C, Hönigsmann H, Hussain M, Jobling R, Karvonen SL, Kemeny L, Kopp I, Leonardi C, Maccarone M, Menter A, Mrowietz U, Naldi L, Nijsten T, Ortonne JP, Orzechowski HD, Rantanen T, Reich K, Reytan N, Richards H, Thio HB, van de Kerkhof P, Rzany B., European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris, *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Oct;23 Suppl 2:1-70
- Ferrándiz 2012** Ferrándiz C, García A, Blasco AJ, Lázaro P. Cost-efficacy of adalimumab, etanercept, infliximab and ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(6):768-77
- Gelfand 2007** Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol.* 2007;143(12):1493-1499.
- Gelfand 2012** Gelfand JM, Wan J, Callis Duffin K, Krueger GG, Kalb RE, Weisman JD, Sperber BR, Stierstorfer MB, Brod BA, Schleicher SM, Bebo BF, Jr., Troxel AB, Shin DB, Steinemann JM, Goldfarb J, Yeung H, Van Voorhees AS. Comparative effectiveness of commonly used systemic treatments or phototherapy for moderate to severe plaque psoriasis in the clinical practice setting. *Arch Dermatol* 2012; 148(4):487-494.
- Gordon 2006** Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, Heffernan M, Miller B, Hamlin R, Lim L, Zhong J, Hoffman R, Okun MM. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(4):598-606.
- Gordon 2012** Gordon KB, Papp KA, Langley RG, Ho V, Kimball AB, Guzzo C, Yeilding N, Szapary PO, Fakhrazadeh S, Li S, Hsu MC, Reich K. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis (Part II of II): results from analyses of infections and malignancy from pooled phase II and III clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(5):742-751.
- Gospodarevskaya 2009** Gospodarevskaya E, Picot J, Cooper K, Loveman E, Takeda A. Ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Health Technol Assess* 2009;13 Suppl 3:61-6.
- Gottlieb 2003a** Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, Gaspari AA, Ling M, Weinstein GD, Nayak A, Gordon KB, Zitnik R. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139(12):1627-1632; discussion 1632.
- Gottlieb 2004** Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, Bala M, Marano CW, Menter A. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(4):534-542
- Gottlieb 2011** Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, Mehlis S, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2011; 165(3):652-660.
- Griffiths 2010 (ACCEPT)** Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, Guzzo C, Xia Y, Zhou B, Li S, Dooley LT, Goldstein NH, Menter A. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *New England Journal of Medicine* 2010; 362(2):118-128.
- Guenther 2011** Guenther L, Han C, Szapary P, Schenkel B, Poulin Y, Bourcier M, Ortonne JP, Sofen HL. Impact of ustekinumab on health-related quality of life and sexual difficulties associated with psoriasis: results from two phase III clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25(7):851-857.
- HAS, (Francja), 2009 I 2011** Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la transparence. Stelara CT-8633. 13 maja 2009 i 22 czerwca 2011.
- Igarashi 2011** Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H, The Japanese Ustekinumab Study G. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: Long-term

	results from a phase 2/3 clinical trial. <i>J Dermatol</i> 2011.
Igarashi 2012	Igarashi A, Kuwabara H, Fahrbach K, Schenkel B: Cost efficacy comparison of biological therapies for patients with moderate to severe psoriasis in Japan. <i>J Dermatolog Treat</i> 2012
Inzinger 2011	Inzinger M, Heschl B, Weger W, Hofer A, Legat FJ, Gruber-Wackernagel A, Tilz H, Salm-hofer W, Quehenberger F, Wolf P. Efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy vs. biologics in moderate to severe chronic plaque psoriasis: retrospective data analysis of a patient registry. <i>Br J Dermatol</i> 2011; 165(3):640-645.
Janssen-Cilag 2009	Psoriasis - ustekinumab: Manufacturer submission - Janssen-Cilag. Ustekinumab (Stelara®) for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in England & Wales. Styczeń 2009. Dostępny na stronach NICE: http://www.nice.org.uk/ . Data dostępu: 15 stycznia 2009
Kanada, panel ekspertów, 2012	Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG, Bagel J, Blauvelt A, Duffin KC, Crowley J, Eichenfield LF, Feldman SR, Fiorentino DF, Gelfand JM, Gottlieb AB, Jacobsen C, Kalb RE, Kavanaugh A, Korman NJ, Krueger GG, Michelon MA, Morison W, Ritchlin CT, Stein Gold L, Stone SP, Strober BE, Van Voorhees AS, Weiss SC, Wanat K, Bebo BF Jr; National Psoriasis Foundation Medical Board, Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis, <i>Arch Dermatol.</i> 2012 Jan;148(1):95-102.
Kimball 2012	Kimball AB, Gordon KB, Fakharzadeh S, Yeilding N, Szapary PO, Schenkel B, Guzzo C, Li S, Papp KA. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. <i>Br J Dermatol</i> 2012; 166(4):861-872.
Kowalewska 2010	Kowalewska B, Krajewska-Kułak E, Wrońska I, Niczyporuk W, Sobolewski M. Samoo-cena jakości życia przez pacjentów z problemami skórnymi. <i>Dermatologia Kliniczna</i> 2010, 12 (2): 106-113.
Kowzan-Korman 2003	Kowzan-Korman A. Łuszczycza – etiologia i leczenie. <i>Nowiny Lekarskie</i> 2003;72(3): 223-227.
Krueger 2007	Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal anti-body for the treatment of psoriasis. <i>N. Engl. J. Med.</i> 2007;356(6):580-592.
Krulig 2010	Krulig E, Gordon: Ustekinumab: An evidence-based review of its effectiveness in the treatment of psoriasis. <i>Core Evidence</i> 2010; 5(pp 11-22):2010
Langley 2010	Langley RG, Feldman SR, Han C, et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. <i>J. Am. Acad. Dermatol.</i> 2010;63(3):457-465.
Laws 2011	Laws PM, Warren RB. Ustekinumab for the treatment of psoriasis. <i>Expert Rev Clin Immunol</i> 2011; 7(2):155-164.
Laws 2012	Laws PM, Downs AM, Parslew R, Dever B, Smith CH, Barker JN, Moriarty B, Murphy R, Kirby B, Burden AD, McBride S, Anstey AV, O'Shea S, Ralph N, Buckley C, Griffiths CE, Warren RB. Practical experience of ustekinumab in the treatment of psoriasis: experience from a multicentre, retrospective case cohort study across the U.K. and Ireland. <i>Br J Dermatol</i> 2012; 166(1):189-195.
Lebwohl 2010	Lebwohl M, Papp K, Han C, Schenkel B, Yeilding N, Wang Y, Krueger GG. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. <i>Br J Dermatol</i> 2010; 162(1):137-146.
Lebwohl 2010a	Lebwohl M, Yeilding N, Szapary P, Wang Y, Li S, Zhu Y, Reich K, Langley RG, Papp KA. Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: rationale for dosing recommendations. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2010;63(4):571-579.
Lebwohl 2012	Lebwohl M, Leonardi C, Griffiths CE, Prinz JC, Szapary PO, Yeilding N, Guzzo C, Li S, Hsu MC, Strober B. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis (Part I of II): results from analyses of general safety parameters from pooled Phase 2 and 3 clinical trials. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2012; 66(5):731-741.
Leonardi 2003	Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB. Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis. <i>N. Engl. J. Med.</i> 2003; 349(21):2014-2022.
Leonardi 2008	Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). <i>Lancet.</i> 2008;371(9625):1665-1674.
Loo 2011	Loo SKF, Lau KH, Ho KM. Ustekinumab for severe treatment-resistant psoriasis: A 24-week pilot study in Hong Kong Chinese. <i>Hong Kong Journal of Dermatology and Venerology</i> 2011; 19(2):59-64.
Lopez 2011	Lopez I.G. Alonso A.H. Gonzalez C.G.R. Romera I.C. Lopez S.P. Saez M.S. Ustekinumab and TNF-inhibitors in the treatment of moderate to severe psoriasis. <i>EJHP Practice</i> 2011;17(1) :46-50.
Lucka 2012	Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, Bachmann F, Rosumeck S, Erdmann R, Schmitt J, Orawa H, Rzany B, Nast A. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.</i> 2012. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22404617 .
Łuczowska 2005	Łuczowska M, Żaba R. Łuszczycza. <i>Przew Lek</i> 2005;7:38-49.
Martin 2011	Martin S, Feldman SR, Augustin M, Szapary P, Schenkel B. Cost per responder analysis of ustekinumab and etanercept for moderate to severe plaque psoriasis. <i>J Dermatolog Treat</i> 2011;22(3):138-43.

- Menter 2007** Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Arnold C, Gottlieb AB. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56(1):31 e31-15.
- Menter 2008** Menter A, Tyring SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, Strober BE, Kaul M, Gu Y, Okun M, Papp K. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008;58:106-115.
- Nakagawa 2012** Nakagawa H, Schenkel B, Kato M, Kato T, Igarashi A. Impact of ustekinumab on health-related quality of life in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 / 3 trial. *The Jour-nal of Dermatology.* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22409383>.
- NICE TA180** Costing statement: Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to se-vere psoriasis. NICE technology appraisal guidance 180. Issue date: September 2009
- NICE, (Anglia i Walia), 2009** NICE technology appraisal guidance 180. Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis Dostępne online pod adresem: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12235/45461/45461.pdf>
- Niemcy, DDG/BVDD, 2012** Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Augustin M, Erdmann R, Klaus J, Koza J, Muller S, Orzechowski HD, Rosumeck S, Schmid-Ott G, Weberschock T, Rzyany B; Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD)., S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update, *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012 Mar;10 Suppl 2:S1-95.
- Norlin 2012** Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Analysis of three out-come measures in moderate to severe psoriasis: a registry-based study of 2450 pa-tients. *Br. J. Dermatol.* 2012;166(4):797–802.
- Palotai 2010** Palotai T, Szepietowski JC, Pec J, et al. A survey of disease severity, quality of life, and treatment patterns of biologically naive patients with psoriasis in central and eastern Europe. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2010;18(3):151–161.
- Pan 2011** Pan F, Brazier NC, Shear NH, Jivraj F, Schenkel B, Brown R. Cost utility analysis based on a head-to-head Phase 3 trial comparing ustekinumab and etanercept in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a Canadian perspective. *Value Health* 2011;14(5):652-6.
- Papp 2005** Papp KA, Tyring S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CE, Nakanishi AM, Zitnik R, van de Kerkhof PC, Melvin L, Etanercept Psoriasis Study G. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Der-matol* 2005; 152(6):1304-1312.
- Papp 2008** Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008;371(9625):1675-1684.
- Patsatsi 2011** Patsatsi A, Kyriakou A, Sotiiriadis D. Ustekinumab in nail psoriasis: an open-label, uncontrolled, nonrandomized study. *J Dermatolog Treat* 2011
- PBAC, (Australia), 2009** Final Public Summary Document. November 2009 PBAC Meeting. Ustekinumab (rnc), solution for injection, 45 mg in 0.5 mL, Stelara® Listopad 2009
- Polska, PTD, 2010** Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów) *Przegl Dermatol* 2010, 97, 1–13.
- Poulin 2009** Poulin Y, Langley RG, Teixeira HD, Martel M-J, Cheung S. Biologics in the treatment of psoriasis: clinical and economic overview. *J Cutan Med Surg* 2009;13 Suppl 2:S49-57.
- PTAC, (Nowa Zelandia), 2011 i 2012** PTAC minutes. PTAC meeting held 5 & 6 May 2011. <http://www.pharmac.govt.nz/2011/07/05/2011-05%20PTAC%20web%20minutes.pdf> PTAC meeting held 10 & 11 November 2011. <http://www.pharmac.govt.nz/2012/01/25/2011%2011%20PTAC%20web%20minutes.pdf>
- Reich 2005** Reich K, Nestle FO, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE,investigators Es. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366(9494):1367-1374.
- Reich 2011** Reich K, Langley RG, Lebwohl M, et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. *Br. J. Dermatol.* 2011;164(4):862–872
- Reich 2011a** Reich K, Schenkel B, Zhao N, Szapary P, Augustin M, Bourcier M, Guenther L, Langley RG. Ustekinumab decreases work limitations, improves work productivity, and reduces work days missed in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 2. *J Dermatolog Treat* 2011; 22(6):337-347.
- Reich 2012** Reich K, Papp KA, Griffiths CE, Szapary PO, Yeilding N, Wasfi Y, Ott E, Hsu MC, Lebwohl M, Gordon KB, Phoenix P,investigators A. An update on the long-term safety experi-ence of ustekinumab: results from the psoriasis clinical development program with up to four years of follow-up. *J Drugs Dermatol* 2012; 11(3):300-312.
- Reich 2012a** Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2012; 166(1):179-188.

leczenie ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu

- Revicki 2008** Revicki DA, Willian MK, Menter A, et al. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology (Basel)*. 2008;216(3):260-270.
- Rigopoulos 2011** Rigopoulos D, Gregoriou S, Makris M, Ioannides D. Efficacy of Ustekinumab in Nail Psoriasis and Improvement in Nail-Associated Quality of Life in a Population Treated with Ustekinumab for Cutaneous Psoriasis: An Open Prospective Unblinded Study. *Dermatology* 2011; 223(4):325-329.
- Ruiz Salas 2012** Ruiz Salas V, Puig L, Alomar A. Ustekinumab in clinical practice: response depends on dose and previous treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(4):508-513.
- Ryan 2011** Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, Langley RG, de Lemos JA, Daoud Y, Blankenship D, Kazi S, Kaplan DH, Friedewald VE, Menter A. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2011; 306(8):864-871.
- Saurat 2008** Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, Unnebrink K, Kaul M, Camez A. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br. J. Dermatol.* 2008; 158(3):558-566.
- Schmitt-Rau 2010** Schmitt-Rau K, Rosenbach T, Radtke MA, Augustin M. Cost-effectiveness of biological therapy in remission induction of moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology (Basel)* 2010;221(3):236-42.
- SMC, (Szkocja), 2010** Scottish Medicines Consortium, 572/09. Advice on ustekinumab (Stelara) for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who failed to respond to, or who have a contraindication to, or are intolerant to other systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and psoralen and UVA treatment (PUVA) (restricted).
- Staidle 2011** Staidle JP, Dabade TS, Feldman SR. A pharmacoeconomic analysis of severe psoriasis therapy: a review of treatment choices and cost efficiency. *Expert Opin Pharma-cother* 2011;12(13):2041-54.
- Strober 2011** Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of bria-kinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2011; 165(3):661-668.
- Szepietowski 2011** Szepietowski J, Kaczor M, Pawlik D, Wójcik R, Reich A. Porównawcza ocena skuteczności klinicznej leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy: przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa *Dermatologia Kliniczna* 2011;13(4):215-228.
- Szkocja, SIGN, 2010** Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. Edinburgh: SIGN; 2010. (SIGN publication no. 121). <http://www.sign.ac.uk>
- Tan 2011** Tan JY, Li S, Yang K, Ma B, Chen W, Zha C, Zhang J. Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: a meta-analysis. *J Dermatolog Treat* 2011; 22(6):323-336.
- Torii 2010** Torii H, Nakagawa H. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Dermatol Sci* 2010; 59(1):40-49.
- Tsai 2011** Tsai TF, Ho JC, Song M, Szapary P, Guzzo C, Shen YK, Li S, Kim KJ, Kim TY, Choi JH, Youn JI. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci* 2011; 63(3):154-163.
- Tyring 2006** Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, Lalla D, Woolley M, Jahreis A, Zitnik R, Cella D, Krishnan R. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006; 367(9504):29-35.
- Tzellos 2012** Tzellos T, Kyrgidis A, Zouboulis CC. Re-evaluation of the risk for major adverse cardio-vascular events in patients treated with anti-IL-12/23 biological agents for chronic plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012
- van de Kerkhof 2008** van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, Leigheb G, Camacho FM, Forsea D, Zang C, Boussuge MP, Paolozzi L, Wajdula J. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol* 2008; 159(5):1177-1185.
- Wlk. Brytania, BAD, 2009** Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, Finlay AY, Griffiths CE, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE, Reynolds NJ, Ormerod AD. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009;161(5):987-1019.
- Woolacott 2006** Woolacott N., Hawkins N., Mason A., Kainth A., Khadjesari Z., Vergel J.B., Misso K., Light K., Chalmers R., Sculpher M., Riemsma R. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2006; 10(46):1-233, i-iv.
- Wu 2012** Wu Y, Chen J, Li Y-H, et al. Treatment of psoriasis with interleukin-12/23 monoclonal antibody: a systematic review. *European Journal of Dermatology: EJD*. 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22266126>.

Korespondencja:

Adresat/Nadawca/Temat	Znak pisma/nr rejestru	Data pisma
zlecenie MZ w sprawie oceny wniosku Stelara (ustekinumab) w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy	MZ-PLE-460-15149-7/BRB/12	2012-05-21
[REDACTED]	[REDACTED]	2012-06-13
[REDACTED]	[REDACTED]	2012-06-13
[REDACTED]	[REDACTED]	2012-06-13
[REDACTED]	[REDACTED]	2012-06-13
do NFZ – prośba o dane i opinię	[REDACTED]	2012-06-14
do MZ w sprawie oceny zgodności AW z minimalnymi wymaganiami	[REDACTED]	2012-06-20
MZ do firmy Janssen - Cilag w sprawie uzupełnienia analiz	MZ-PLR-460-15444-2/BRB/12	2012-06-26
[REDACTED]	Nr sekretariatu 3186	2012-06-28
[REDACTED]	Nr. sekretariatu 3317	2012-07-02
[REDACTED]	Nr sekretariatu 3350	2012-07-09
firma Janssen Cilag - informacja o terminie złożenia uzupełnienia	Nr sekretariatu 3393	2012-07-09
firma Janssen Cilag – pismo w sprawie uzupełnienia przesłanego do MZ	Nr sekretariatu 3637	2012-07-20
[REDACTED]	[REDACTED]	2012-07-20
MZ – przekazanie uzupełnienia od firmy Janssen Cilag	MZ-PLR-460-15444-3/BR/12	2012-07-25
do firmy Janssen Cilag – w spr. tajemnicy przedsiębiorstwa	[REDACTED]	2012-07-27
firma Janssen Cilag – zaczernione HTA	Nr sekr. 3969	2012-08-08

14. Załączniki

Zal. 1. Analiza problemu decyzyjnego_Analiza kliniczna_Stelara

Zal. 2. Analiza Ekonomiczna_Stelara

Zal. 3. Analiza wpływu na budżet płatnika_Stelara

Zal. 4 Analiza racjonalizacyjna_Stelara