



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu produktu leczniczego
Humira (adalimumab)
w ramach programu lekowego
**„Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej
adalimumabem (ICD 10: L. 40.0)”**
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-25/2012

Data ukończenia: 17 stycznia 2013

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

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

1. ██████████, Wydział Oceny Technologii Medycznych – zagadnienia refundacyjne, ocena analizy klinicznej oraz wpływu na budżet, koordynacja i nadzór merytoryczny
2. ██████████, Wydział Oceny Technologii Medycznych – podstawowe informacje o wniosku, ocena analizy ekonomicznej, ocena analizy racjonalizacyjnej
3. ██████████, Wydział Oceny Technologii Medycznych – problem decyzyjny, warunki objęcia refundacją w innych krajach, przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych, ocena analizy klinicznej
4. ██████████, Wydział Oceny Technologii Medycznych – problem decyzyjny, przegląd rekomendacji klinicznych, ocena analizy klinicznej

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
██████████	TAK – 27.12.2012	NIE	TAK
██████████	ODMOWA - 28.12.2012.	-	-
██████████	TAK - 18.12.2012.	NIE	TAK
██████████	TAK - 21.12.2012.	NIE	TAK
██████████	-	-	-
██████████	-	-	-
██████████	TAK - 21.12.2012.	NIE	TAK
██████████	TAK - 18.12.2012.	NIE	TAK
██████████	-	-	-

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

Nie dotyczy

Wykaz skrótów

<p>ADA – adalimumab (Humira)</p> <p>AE – analiza ekonomiczna</p> <p>AE – zdarzenie niepożądane (ang. <i>Adverse Event</i>)</p> <p>Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>AR – Analiza Racjonalizacyjna</p> <p>AW – Analiza Wnioskodawcy</p> <p>AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji</p> <p>bd - brak danych</p> <p>BIA – Analiza Wpływu na Budżet (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>),</p> <p>BSA – powierzchnia skór zmienionej chorobowo (ang. <i>Body Surface Area</i>)</p> <p>ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego</p> <p>CI – przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)</p> <p>DLQI – wskaźnik jakości życia chorych na choroby dermatologiczne (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>),</p> <p>DMARD – leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs</i>)</p> <p>EW – co tydzień (ang. <i>Every Week</i>)</p> <p>EOW – co drugi tydzień (ang. <i>Every Other Week</i>)</p> <p>ETN/ETA – etanercept (Enbrel)</p> <p>IFX/INF – infliksimab (Remicade)</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>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.)</p> <p>MD – średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe) (ang. <i>Mean Difference</i>)</p> <p>MTX – metotreksat</p> <p>MZ – Ministerstwo Zdrowia</p> <p>N – liczba pacjentów w badaniu</p> <p>n – liczba pacjentów w grupie</p> <p>nd – nie dotyczy</p> <p>NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p>NNT – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie korzystnego albo uniknąć wystąpienia niekorzystnego badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>)</p> <p>NNH – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie niekorzystnego albo uniknąć wystąpienia korzystnego badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym (ang. <i>Number Needed to Harm</i>)</p> <p>NS – wynik nieistotny statystycznie</p> <p>OR – iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)</p> <p>p – wartość p wskazująca na poziom istotności statystycznej</p> <p>PASI – wskaźnik nasilenia łuszczycy (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>),</p> <p>PGA – skala oceny powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczykowe oraz stopienia rogowacenia i łuszczenia (ang. <i>Physician Global Assessment</i>)</p> <p>PLC – placebo</p> <p>RB – korzyść względna; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia korzystnego w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora (ang. <i>Relative Benefit</i>)</p> <p>RR – ryzyko względne, określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia niekorzystnego w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora (ang. <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>)</p>

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)

SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *Serious Adverse Event*)

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	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	12
2.4. Problem zdrowotny	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	14
2.5.2. Status rejestracyjny	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3. Ocena analizy klinicznej	20
3.1. Alternatywne technologie medyczne	20
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	20
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	25
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	25
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
3.3.1. Strategia wyszukiwania	26
3.3.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	27
3.3.3. Badania nad ADA uwzględnione w analizie klinicznej wnioskodawcy	28
3.3.3.1. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	35
3.3.3.2. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy	35
3.3.3.3. Wyniki analizy skuteczności	36
3.3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
3.3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	44
3.3.4. Porównania pośrednie – ADA vs ETA, ADA vs INF, ADA vs UST	45
3.3.5. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	58
4. Ocena analizy ekonomicznej	60
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	60
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	62
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	71
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy	72
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	74
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	74
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	76
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	77
4.5.4. Obliczenia własne Agencji	78
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej	78
5. Ocena analizy wpływu na budżet	80
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	82
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	85
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	85
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	93
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	93
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	94
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	94
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	94
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	95
9.1. Rekomendacje kliniczne	95
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	98
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	99
11. Opinie ekspertów.....	100
12. Kluczowe informacje i wnioski	103
13. Źródła.....	106
14. Załączniki	109

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Abbott Laboratories Ltd
Abbott House, Vanwall Business Park
Vanwall Road, Maidenhead
Berkshire SL6 4XE
Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Janssen Biologics B.V. - Remicade (infliksimab)
Janssen-Cilag International NV - Stelara (ustekinumab)
Pfizer Ltd – Enbrel (etanercept)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego:

Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz. (+2 gaziki), EAN: 5909990005055

we wskazaniu: ciężka postać łuszczycy pospolitej w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L. 40.0)” został przekazany do AOTM dnia 25.10.2012 r. pismem znak: MZ-PLA-460-15149-80/BRB/12 w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono roboczy projekt w/w programu oraz komplet analiz farmakoeconomicznych:

- Analiza kliniczna, Adalimumab (Humira®) w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą. [REDACTED]

- Analiza wpływu na budżet, Adalimumab (Humira®) w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą. [REDACTED]

- Analiza ekonomiczna, Adalimumab (Humira®) w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą. [REDACTED]

- Analiza racjonalizacyjna, Adalimumab (Humira®) w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą. [REDACTED]

W związku z rozbieżnościami przedłożonych analiz względem Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań (dotyczącymi głównie sposobu określenia populacji docelowej), Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowane uwagi pismem z dnia 14 listopada 2012 r., znak: AOTM-OT-4351-25(5)/[REDACTED]/2012.

W konsekwencji, Minister Zdrowia wystąpił do wnioskodawcy o uzupełnienie wniosku pismem z dnia 20 listopada 2012 r., znak: MZ-PLR-460-16434-4/KWA/12. Wnioskodawca dnia 07.12.2012 r. złożył do AOTM uzupełnienia w postaci analizy klinicznej, analizy ekonomicznej, analizy wpływu na budżet oraz analizy racjonalizacyjnej wraz z pismem przewodnim asygnowanym przez Ministerstwo Zdrowia, znak: MZ-PLR-460-16434-5/KWA/12.

Ostatecznie, niniejszą analizę weryfikacyjną oparto na raportach dostarczonych przez wnioskodawcę w ramach uzupełnień względem Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań:

- Analiza kliniczna, Adalimumab w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w leczeniu chorych na łuszczycę, [REDACTED]

- Analiza wpływu na budżet, w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą. [REDACTED]

- Analiza ekonomiczna, Adalimumab (Humira®) w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą. [REDACTED]

- Analiza racjonalizacyjna, Adalimumab (Humira®) w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą. [REDACTED]

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

Przedmiotowa technologia – Humira (adalimumab) w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej – jest pierwszy raz przedmiotem oceny Agencji. Odpowiednio w 2009 oraz 2011 roku Humira była poddawana ocenie we wskazaniu leczenie łuszczycy zwykłej plackowatej (bez rozróżnienia postaci umiarkowanej, ciężkiej i bardzo ciężkiej). Adalimumab był również przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz łuszczycowego zapalenia stawów. Zarówno Rada Konsultacyjna, jak i Prezes Agencji, rekomendowali zakwalifikowanie Humiry jako świadczenia gwarantowanego w leczeniu łuszczycy plackowatej, łuszczycowego zapalenia stawów, zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa oraz reumatoidalnego zapalenia stawów w ramach programów terapeutycznych, wraz z innymi lekami biologicznymi – IFX, ETN oraz UST (patrz tabela poniżej). Leki te oraz ADA mają bardzo podobne zapisy ChPL w zakresie wskazań do stosowania w łuszczycy plackowatej – jako pierwsza linia leczenia biologicznego po niepowodzeniu dotychczasowych terapii systemowych.

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
<p>Stanowisko RK Nr 92/2011 z dnia 24.10.2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 77/2011 z dnia 24.10.2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycki 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 łuszczycki 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 łuszczycki 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 systematycznego opracowań wtórnych analiz ekonomicznych można również stwierdzić, iż zastosowanie leczenia biologicznego łuszczycki zwykłej (plackowatej) jest uzasadnione klinicznie jak i kosztowo.</p> <p>W październiku 2009 r., RK oraz Prezes Agencji uznali za zasadne zakwalifikowanie leczenia łuszczycki 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>
<p>Stanowisko RK Nr 9/6/22/2009 z dnia 09.11.2009 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 2/2009 z dnia 09.11.2009 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie leczenia łuszczycki zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksymab (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 łuszczycki, niereagujących na leczenie ogólne lub nietolerujących takiego leczenia; • kwalifikowania pacjentów do programu przez komisje specjalistyczne; • zapewnienia kosztowo-efektywnego sposobu finansowania; • objęcia leczonych chorych rejestracją kliniczną. <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane terapie biologiczne są skuteczne w zakresie kontroli objawów łuszczycki, 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, umożliwiający przede wszystkim monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycki plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®), infliksimab (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 łuszczycki, niereagujących na leczenie ogólne lub nietolerujących takiego leczenia;</p> <p>kwalifikowanie pacjentów do programu przez komisje specjalistyczne;</p> <p>zapewnienie kosztowo-efektywnego sposobu finansowania;</p> <p>objęcie leczonych chorych rejestracją kliniczną.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane terapie biologiczne są skuteczne w zakresie kontroli objawów łuszczycki, 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, umożliwiający przede wszystkim monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej Nr 8/3/19/2009 z dnia</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje zakwalifikowanie leczenia łuszczyckiego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczykowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i</p>

Ciężka łuszczyca plackowata

<p>19.10.2009r.</p> <p>Rekomendacja Nr 1/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19.10.2009r.</p>	<p>(Humira) i infl ksymb (Remicade) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Leki anty TNF alfa wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów i nie różnią się między sobą poziomem bezpieczeństwa stosowania. Efektywność anty TNF alfa tych leków jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR (American College of Rheumatology). Przedstawione przez wnioskodawców analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne określenie poziomu kosztów płatnika publicznego. Koszty terapii są bardzo wysokie, co spowodowane jest głównie wysoką ceną leków. Finansowanie w ramach programu zdrowotnego umożliwi prowadzenie rejestru leczonych pacjentów, monitorowanie kwalifikacji do leczenia oraz efektywności leczenia.</p>	<p>infliksimum (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ", jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Leki anty TNF alfa wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów i nie różnią się między sobą poziomem bezpieczeństwa stosowania. Efektywność anty-TNF-alfa tych leków jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR (American College of Rheumatology). Przedstawione przez podmioty odpowiedzialne analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne określenie poziomu kosztów płatnika publicznego w odniesieniu do całego programu zdrowotnego. Koszty terapii są bardzo wysokie, co spowodowane jest głównie wysoką ceną leków. Finansowanie w ramach programu zdrowotnego umożliwi prowadzenie rejestru leczonych pacjentów, monitorowanie kwalifikacji do leczenia oraz efektywności leczenia.</p>
<p>Stanowisko RK Nr 14/04/2009 z dnia 16.02.2009 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych etanerceptu (Enbrel®), infl ksymbu (Remicade®) i adalimumabu (Humira®) w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, z uwzględnieniem wyboru w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody naukowe wskazują, że efektywność kliniczna mierzona specyficznymi dla choroby kwestionariuszami oraz porównywalny profil bezpieczeństwa adalimumabu, etanerceptu i inflksimumu nie różni się. Pacjenci chorujący na zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) słabo bądź w ogóle nie reagują na leki modyfikujące przebieg choroby, stąd inhibitory TNFα praktycznie stanowią terapię drugiego rzutu w tym schorzeniu i wskazane jest finansowanie ich ze środków publicznych. Finansowanie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego umożliwi monitorowanie leczenia oraz prowadzenie rejestru leczonych pacjentów.</p>	
<p>Uchwała RK Nr 52/15/2008 z dnia 16.10.2008 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje kontynuowanie finansowania etanerceptu (Enbrel®), inflksimumu (Remicade®), adalimumabu (Humira®) w ramach pierwszego rzutu leczenia biologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów w terapeutycznym programie zdrowotnym prowadzonym przez NFZ z uwzględnieniem wyboru w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie dostępnych analiz oraz opinii należy uznać, że efektywność kliniczna wszystkich wymienionych w rekomendacji leków przeciw TNFα jest podobna i że każdy z nich może być zastosowany przy rozpoczynaniu leczenia biologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Wobec tego stosowanie leczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego finansowanego ze środków publicznych powinno rozpoczynać się od podania leku najmniej kosztownego. Wyniki analiz wskazują, że obecnie najmniej kosztowną terapią jest inflksimum.</p>	

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

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

- „leczenie łuszczycowego zapalenia stawów” w 2009 roku,
- „reumatoidalne zapalenie stawów i młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów o przebiegu agresywnym” w 2010 roku,
- „ciężka, aktywna postać zeszywniającego 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: L 40.0 Łuszczyca pospolita

Łuszczyca (psoriasis) jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry (do 2% ogółu populacji w Polsce, Europie i USA), o przewlekłym i nawrotowym przebiegu, cechującym się zwiększoną proliferacją naskórka, a klinicznie złuszczać się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia trwałego śladu (żywoczerwone blaszki pokryte srebrzystymi łuskami). Łuszczyca jest chorobą niezakaźną i należy do chorób o wieloczynnikowej etiologii, co oznacza, że za jej ujawnienie się odpowiada współdziałanie wielu genów i czynników środowiskowych. Nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, ale wywiera ogromny wpływ na stan psychiczny, fizyczny i socjalny chorego. Może doprowadzić do kalectwa fizycznego i znacznego obniżenia jakości życia.

Epidemiologia

Na łuszczycę najczęściej chorują osoby rasy białej, szczególnie w krajach skandynawskich i w północnej Europie (w Norwegii i północnej Rosji chorobowość sięga 5-10% populacji), natomiast najmniejszą zachorowalność notuje się wśród rdzennych Amerykanów, Japończyków, Chińczyków i Eskimosów, a także w Afryce. W Wielkiej Brytanii choruje ok. 1,5% populacji, co jest przeciętną wartością europejską. Łuszczyca może się ujawnić w każdym wieku, występuje z taką samą częstością u obu płci.

W Polsce, jak się szacuje, łuszczyca występuje u około 2% populacji. U ok. 2/3 chorych łuszczyca ma przebieg łagodny, u pozostałych rozwijają się jej cięższe postacie. Łuszczyca stawowa może współistnieć z łuszczycą zwykłą w 5-30% przypadków. W 75% przypadków choroba pojawia się przed ukończeniem 45 r.ż.

W dostępnym piśmiennictwie nie odnaleziono danych na temat chorobowości spowodowanej przez ciężką postać łuszczycy plackowatej, zwłaszcza w polskiej populacji.

Etiologia i patogeneza

Choroba ma etiologię mieszaną - na podłoże genetyczne, które jest złożone (wielogenowe), nakłada się oddziaływanie czynników środowiskowych. Sposób dziedziczenia nie został w pełni wyjaśniony i jest niejednakowy dla różnych odmian klinicznych. W przypadku, gdy dwoje rodziców ma łuszczycę, prawdopodobieństwo wystąpienia choroby wzrasta u dziecka do ok. 40%; gdy chore jest jedno z bliźnięt, ryzyko zachorowania drugiego wynosi ok. 20% (w przypadku bliźnięt dwujajowych) lub nawet 70% (w przypadku jednojajowych).

Na podstawie badań epidemiologicznych i genetycznych zaproponowano podział łuszczycy na 2 typy: typ I oraz II (Henseler 1985):

- typ I (tzw. młodzieńczy) – rozpoczyna się zwykle w młodym wieku, przed 40 rokiem życia. Kojarzy się z występowaniem antygenów zgodności tkankowej HLA-Cw6 (w ok. 85% przypadków). Charakteryzuje się rozległymi, często wysiewnymi zmianami, nie stwierdza się łuszczycy krostkowej.
- typ II (tzw. dorosłych) – zaczyna się najczęściej pomiędzy 50. a 70. rokiem życia. Jedynie 15% przypadków jest związanych z antygenem Cw6.

Badania genetycznego podłoża łuszczycy, prowadzone w ostatnich latach metodą GWAS (Genome-Wide Association Studies), doprowadziły do wskazania łącznie 36 regionów genomu zawierających warianty genów odpowiadające za podatność na łuszczycę (stan na koniec 2012 roku; Tsoi 2012).

Warto zwrócić uwagę, że:

- znane dziś warianty łącznie tłumaczą wystąpienie ok. 20% przypadków choroby;

Ciężka łuszczyca plackowata

- wzrost ryzyka zachorowania związany z posiadaniem konkretnego wariantu regionu (locus) jest na ogół niewielki (iloraz szans OR 1,1-1,2); jedyna wyraźnie silniejsza korelacja (OR ok. 4,3) dotyczy regionu zawierającego znany od dawna allel *HLA-Cw6* (Tsoi 2012), często występujący w typie I choroby i cechujący się niską penetracją (10%);
- wskazanie regionu w GWAS oznacza na ogół wskazanie nie jednego genu, lecz grupy genów o często niepowiązanych funkcjach; zawężenie obserwacji do jednego genu wymaga dalszych badań, ale udało się już na przykład dla genu *CARD14* (Jordan 2012a i 2012b) i *FLG* (Hu 2012), *IL36RN* (Marrakchi 2011) oraz oczywiście *HLA-Cw6*;
- łuszczyca może wystąpić u osoby, która nie odziedziczyła sprzyjającego wariantu genu, lecz powstał on u niej *de novo*, wskutek mutacji (Jordan 2012b);
- część wskazywanych w GWAS genów można ułożyć w grupy powiązane funkcjonalnie, które odpowiadają punktom uchwytu nowoczesnych leków biologicznych (Johnson-Huang 2012):
 - związane z aktywacją czynnika transkrypcyjnego NFκB (REL, TNIP1, TRAF3IP2, TNFAIP3, NFKBIA, FBXL19), częściowo zależną od TNFa; terapie celowane: etanercept, infliksymab, adalimumab,
 - związane z sygnalizacją za pośrednictwem IL12 i IL23 (IL23R, IL12B, IL23A) - terapie celowane: ustekinumab, briakinumab,
 - związane z sygnalizacją za pośrednictwem IL17 (leki w trakcie prób klinicznych);
- stwierdzono już pierwsze korelacje między obecnością konkretnych wariantów genów a skutecznością leków biologicznych (Tejasvi 2012).

Klasyfikacja

Klinicznie rozróżnia się kilka postaci łuszczycy (zgodnie z konsensusem Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2000 roku):

- łuszczyca zwykła plackowata – z obecnością różnej wielkości rumieniowo-naciekowych blaszek łuszczycowych pokrytych uwarstwioną łuską; jest to najczęstsza postać łuszczycy; w szczególnej postaci klinicznej – łuszczycy kroplistej – obserwuje się bardzo liczne, rozsiane, drobne zmiany rumieniowo-żółtawo-żółte o średnicy kilku milimetrów; wyróżnia się następujące jej postaci:
 - mało i średnio nasilona,
 - rozległa,
 - erythrodermiczna;
- łuszczyca krostkowa – z obecnością drobnych jałowych krost; wyróżnia się następujące jej postaci:
 - ograniczona dłoni i stóp,
 - ograniczona rozsiana,
 - uogólniona von Zumbuscha;
- łuszczyca stawów;
- łuszczyca paznokci:
 - paznokcie naporstkowate – drobne, dobrze ograniczone zagłębienia na powierzchni paznokcia o średnicy około 1 mm,
 - objaw kropli oliwy – podpaznokciowe grudki łuszczycowe przeświecające przez płytkę jako żółtawe plamy,
 - onycholiza – oddzielanie się wolnego brzegu paznokcia od macierzy, często z towarzyszącą hiperkeratozą podpaznokciową.

Dodatkowo część dermatologów rozpoznaje postać wysiękową, która charakteryzuje się obecnością lekko wilgotnej, mniej nasilonej łuski pokrywającej zmiany rumieniowe zlokalizowane w fałdach i zgięciach ciała - inni uważają ją za podpostać łuszczycy plackowatej. W klasyfikacjach zagranicznych spotyka się wyodrębnienie pod postaci erythrodermicznej i kroplistej w osobne postaci.

Rozpoznanie

Rozpoznanie łuszczycy zwykłej opiera się przede wszystkim na stwierdzeniu obecności wykwitów grudkowych oraz wyraźnych ognisk, które szerzą się odśrodkowo. Zmiany pokryte są obfitymi, srebrzystymi łuskami, które często ustępują bez pozostawienia blizn. Łuszczyca zwykła często charakteryzuje się symetrycznym rozmieszczeniem zmian, które dodatkowo zajmują okolice łokci, kolan oraz owłosionej skóry głowy.

Obraz kliniczny

Pierwotnym wykwitem w przebiegu łuszczycy jest różowo-czerwona grudka pokryta srebrzystą lub żółtawą łuszczyką. Zmiany tego typu mogą się zlewać w większe plackowate wykwity, zajmujące rozległe powierzchnie skóry. Za najbardziej typowe uznaje się lokalizacje zmian w obrębie kolan, łokci oraz

owłosionej skóry głowy, okolicy krzyżowej i wyprostnych powierzchni kończyn. Charakterystyczne dla łuszczycy są:

- objaw świecy stearynowej – po delikatnym zdrapaniu łusek pojawia się błyszcząca powierzchnia,
- objaw Auspitz'a - kropelkowate krwawienie w wyniku uszkodzenia naczyń krwionośnych pod ścięciętym naskórkiem po zdrapaniu łusek,
- objaw Köbner'a - wysiew zmian łuszczycowych w miejscu urazu mechanicznego.

Ocena stanu zdrowia

Ocena stanu chorego (podział na postaci ciężką i lżejsze) nie była dobrze ujednoczona w przeszłości. Wg rekomendacji europejskich z 2010 r., które od 2012 r. są także zalecane w Polsce (Szepietowski 2012), opierać się ją powinno na trzech wskaźnikach łącznie:

- PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) - wskaźnik nasilenia łuszczycy (w ocenie lekarza),
- BSA (ang. *Body Surface Area*) – powierzchnia skóry zmienionej chorobowo (w ocenie lekarza),
- DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) – subiektywny wskaźnik jakości życia chorych na choroby dermatologiczne.

W zależności od wysokości wskaźników wyróżniać można:

- łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej: PASI>10 lub BSA>10% i DLQI>10,
- łuszczycę łagodną: pozostałe przypadki, w tym także PASI>10 i BSA>10%, jeśli DLQI<10.

Jeśli chory nie może przedstawić DLQI (np. chory psychicznie), można oprzeć się tylko na PASI i BSA.

Jeśli jest duża rozbieżność między oceną obiektywną (PASI lub BSA) i subiektywną (DLQI – typowe sytuacje to zajęcie rąk i stóp lub skóry głowy, co ogromnie podwyższa DLQI), kwalifikację ciężkości choroby należy przeprowadzać indywidualnie, biorąc pod uwagę także odpowiedź na leczenie miejscowe.

Leczenie i cele leczenia

Leczenie łuszczycy doprowadza jedynie do remisji zmian, ale nie eliminuje choroby na stałe. Terapię, z 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 należy rozważyć zastosowanie światłolecznictwa, leczenia systemowego lub połączenia obu terapii.

Leczenie łuszczycy zwykłej (plackowatej) można ująć w 3 linie:

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

Przebieg naturalny i rokowanie

Początkowe zmiany mają charakter drobnych grudek do wykwitów (1-2 cm). Zmiany w pełni rozwinięte są większe, wielkości kilku centymetrów i pokryte mocno przylegającymi srebrzystymi łuskami (blaszki łuszczycowe). Powstałe ogniska szerzą się obwodowo, często z tworzeniem obrączek i ustępowaniem w części środkowej. Zmiany, które utrzymują się przez wiele miesięcy i lat są najczęściej zgrubiałe, charakteryzują się nierówną, hiperkeratotyczną powierzchnią.

Przebieg łuszczycy jest bardzo różnorodny. W typie I charakterystyczne są rozległe wysiewy, z częstymi nawrotami, natomiast w typie II okresy bezobjawowe trwają miesiącami bądź latami, a zmiany łuszczycowe są mniej rozległe.

Łuszczyca jest chorobą o zaskakująco negatywnym wpływie na jakość życia. Pacjenci często rezygnują z aktywności fizycznej, ograniczają także aktywność społeczną i seksualną. Dotyczy to głównie typu I choroby, a sytuację dodatkowo może pogorszyć pojawienie się łuszczycowego zapalenia stawów.

Chorzy na łuszczycę mają ponadto zwiększone ryzyko rozwoju hiperlipidemii, cukrzycy, otyłości, nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca (z zawałem mięśnia sercowego).

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego (ChPL Humira)

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Humira 40 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, EAN: 5909990005055 (2 ampułko-strzykawki 0,8 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem)
Substancja czynna	Adalimumab
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne
Kod ATC	L04AB04: selektywne leki immunosupresyjne
Mechanizm działania	Adalimumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym przez ekspresję w komórkach jain ka chomika chińskiego. Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).

Oprócz wnioskowanej prezentacji dopuszczone do obrotu są również:

- Humira, 40 mg roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka + 1 strzykawka + 1 igła + 1 jałowa nasadka + 2 gaziki nasączone alkoholem (EAN: 5909990005031)
- Humira, 40 mg roztwór do wstrzykiwań, 1 amp.-strzyk. 0,8 ml + gazik nasączony alkoholem (EAN: 5909990005048)
- Humira, 40 mg roztwór do wstrzykiwań, 4 amp.-strzyk. 0,8 ml + 4 gaziki nasączone alkoholem (EAN: 5909990005062)
- Humira, 40 mg roztwór do wstrzykiwań, 6 amp.-strzyk. 0,8 ml + 6 gazików nasączonych alkoholem (EAN: 5909990005079)
- Humira, 40 mg roztwór do wstrzykiwań, 1 amp.-strzyk. 0,8 ml z igłą w osłonie zabezpiecz. + 1 gazik nasączony alkoholem (EAN: 5909990005086)
- Humira, 40 mg roztwór do wstrzykiwań, 1 wstrzyk. 0,8 ml + 1 gazik nasączony alkoholem w blistrze (EAN: 5909990626243)
- Humira, 40 mg roztwór do wstrzykiwań 2, wstrzyk. 0,8 ml + 1 gazik nasączony alkoholem w blistrze (EAN: 5909990626250)
- Humira, 40 mg roztwór do wstrzykiwań, 4 wstrzyk. 0,8 ml + 4 gaziki nasączone alkoholem w blistrze (EAN: 5909990626267)
- Humira, 40 mg roztwór do wstrzykiwań, 6 wstrzyk. 0,8 ml + 6 gazików nasączonych alkoholem w blistrze (EAN: 5909990626274).

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	8 września 2003
Data wydania pozwolenia we wnioskowanym wskazaniu	19 grudnia 2007
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z ChPL i wnioskiem refundacyjnym: Produkt Humira jest wskazany w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej postaci łuszczyca pospolitej u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na innego rodzaju leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat lub metodę PUVA lub jest ono u nich przeciwwskazane lub go nie tolerują. Zgodnie ze zleceniem MZ: w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczyca plackowatej adalimumabem (ICD10: L40.0)”
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka produktu Humira u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej – 40 mg podskórnie co drugi tydzień. Należy dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tygodni, jeśli pacjent nie

Opis proponowanego programu lekowego

Wraz z analizami farmakoekonomicznymi do wniosku refundacyjnego wnioskodawca dołączył projekt programu lekowego, w ramach którego lek ma być stosowany: „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem”. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego prezentuje tabela poniżej.

Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	[Redacted]
Cel programu	[Redacted]
Kryteria włączenia do programu	[Redacted]
Kryteria wyłączenia z programu	[Redacted]
Dawkowanie i sposób podawania	[Redacted]
Monitorowanie leczenia	[Redacted]

Kryteria zakończenia udziału w programie	[Redacted]
--	------------

W AOTM równolegle prowadzona jest ocena wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Enbrel (etanercept) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD10: L40.0)”. [Redacted]

[Redacted]

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r. w załączniku B.47 ogłoszony został program lekowy „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD: L40.0)” określający zasady stosowania ustekinumabu (PL UST). Program ten jest co do zasady zbieżny z w/w [Redacted] – dotyczy dorosłych pacjentów (w wieku 18 lat i powyżej) z ciężką postacią łuszczycy plackowatej ([Redacted]), którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego. W PL UST [Redacted] przebiega monitorowanie leczenia – ocenę skuteczności nasilenia zmian łuszczycowych PASI przeprowadza się pomiędzy 26 a 28 tygodniem leczenia od podania pierwszej dawki ustekinumabu, następnie oceny wskaźnika PASI dokonuje się w okresie 14 dni przed każdym kolejnym podaniem ustekinumabu. [Redacted]

[Redacted] że w przypadku PL UST z czasem zmienia się częstotliwość wykonywania badań ogólnych, jak np. morfologii krwi z rozmazem i OB z odstępów comiesięcznych na co 3-miesięczne po 6 miesiącach leczenia. Leczenie ustekinumabem w ramach programu należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, nie dłużej niż do 48 tygodni, z możliwością przedłużenia w uzasadnionych przypadkach.

Dnia 11 stycznia 2013 roku Narodowy Fundusz Zdrowia przedstawił do konsultacji społecznych projekt zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia

warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe), który to projekt odnosi się do w/w programu lekowego dla ustekinumabu. Uwagi zbierane będą do 1 lutego 2013 roku, zatem po tym czasie można się spodziewać rzeczywistego wejścia PL UST w życie².

W odniesieniu do INF, mimo pozytywnych opinii Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości oraz Prezesa AOTM, do tej pory nie ma dostępnego projektu jego programu lekowego, bo najprawdopodobniej w ramach programu byłby stosowany i refundowany. W sytuacji, gdyby Remicade miał wejść na listy refundacyjne, zapisy takiego programu byłyby zapewne zbieżne ze względu na bardzo podobne zapisy wskazań rejestracyjnych dla niego oraz ADA, ETA oraz UST (ChPL Remicade, ChPL Humira, ChPL Stelara, ChPL Enbrel).

² <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=17&artnr=5288> (dostęp 11.01.2013 r.)

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Interwencje rekomendowane

W odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej, w leczeniu ciężkich postaci łuszczyca 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.

Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych, wskazują na równi terapię biologiczne adalimumabem, etanerceptem, infliksimabem oraz ustekinumabem – patrz tabela poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej

Kraj/ region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, 2010	Zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD), u chorych na łuszczycę spełniających wszystkie z następujących warunków: <ul style="list-style-type: none"> • średnia i ciężka łuszczyca zwyczajna (PASI > 10 pkt. i BSA > 10%); • łuszczyca 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. (Szepietowski 2010)
Niemcy	DDG, 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 (50 mg), infliksymab i ustekinumab. (Nast 2012)
Szkocja	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. (SIGN 2010)
Wielka Brytania	British Association of Dermatologists, 2009	Według opinii Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego, chorych z ciężką postacią łuszczycy, rozumianą jako PASI ≥ 10 oraz DLQI > 10 można kwalifikować do leczenia biologicznego. W przypadku braku możliwości zastosowania PASI, można posłużyć się powierzchnią ciała zajętej przez proces chorobowy, 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 fototypem I skóry; ◦ ze względów logistycznych ^b Standardowe leczenie systemowe obejmuje: cyklosporynę (2,5 -5 mg/kg/dobę), metotreksat doustnie, podskórnym lub domięśniowo (15 mg raz w tygodniu do maks. 25 mg raz w tygodniu) oraz acyetrynę (25-50 mg na dobę). Zaleca się ponadto rozpoczęcie leczenia od inhibitorów TNF. W drugiej linii, po niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia inh bitorami TNF, można zastosować ustekinumab. (Smith 2009)
Kanada	Nation. Psoriasis Found. 2012	Zalecanymi lekami w terapii biologicznej łuszczycy plackowatej są etanercept, adalimumab, infliksymab oraz ustekinumab. (HSU 2012)

Interwencje stosowane

Wśród interwencji biologicznych 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 Humira, jak i inne leki biologiczne mające zastosowanie w tej jednostce chorobowej. ETN, IFX oraz ADA poza tym są finansowane w ramach programów lekowych dotyczących innych wskazań i mają ustaloną cenę urzędową – patrz tabela poniżej. Zgodnie z zapisami ustawy o refundacji (art. 9 ust. 1), szpital/świadczeniodawca nie może zakupić produktu leczniczego, który ma ustaloną cenę urzędową, po cenie wyższej niż UCZ lub cena hurtowa leku stanowiącego podstawę limitu, w zależności od tego, czy sprzedającym jest producent czy hurtownia.

Tabela 7. ADA, ETA oraz INF – refundacja w ramach programów lekowych w innych wskazaniach³

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej: leki stosowane w ramach programów lekowych								
Adalimumab	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	5909990005055	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4155,84	4405,19	4405,19	B 35. B 33. B 36. B 32.
Etanercept	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990618217	1050.2, blokery TNF - etanercept	1998	2117,88	2117,88	B.35. B.33. B 36.
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990618255		3996	4235,76	4235,76	B.35. B 33. B 36.
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990712755		3996	4235,76	4235,76	B 35. B.33. B 36.
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 (25mg/ml)	4 fiol. + 4amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990777938		1998	2117,88	2117,88	B.33.
Infliksymab	Remicade, proszek do sporządzenia koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol. a 20 ml	5909990900114	1050.3, blokery TNF - infliksimab	2113,8	2240,63	2240,63	B 35. B 33. B 36. B 32.

B.32 - leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (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 łuszczykowego 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).

W odniesieniu do UST, w obecnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, produkt leczniczy Stelara uzyskał cenę zbytu netto 13 932,00 zł, a hurtową/limit finansowania – 14 762,92 zł za opakowanie zawierające 1 ampułkostrzykawkę z roztworem do wstrzykiwań o zawartości 45mg. Lek ma być refundowany w ramach wspomnianego wcześniej programu lekowego (B.47.).³

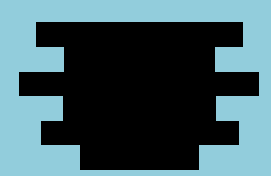
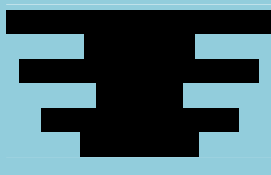
W tabeli poniżej zaprezentowano interwencje stosowane we wnioskowanym wskazaniu **wg ekspertów klinicznych**, do których zwrócono się z prośbą o opinię.

³OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r.


Tabela 8. Interwencje stosowane we wnioskowanym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

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
[REDAKTOWANE]	<p>Alternatywą leczenia ciężkiej łuszczyca za pomocą adalimumabu są następujące opcje terapii, dostępne w Polsce.:</p> <ul style="list-style-type: none"> inne terapie systemowe (PUVA, retinoidy, cyklosporyna, metotreksat) inne niż adalimumab leki biologiczne: etanercept, infliximab, ustekinumab (działające na czynnik TNF lub interleukiny) stosowane, gdy w/w terapie systemowe okazują się nieskuteczne 	-	-	<p>Leczenie biologiczne jest obecnie najskuteczniejszą opcją terapii w zaawansowanej (ciężkiej) łuszczyca. Adalimumab jest wśród leków biologicznych zarejestrowany w największej liczbie wskazań (z których wszystkie mają zapalne tło immunologiczne, niekiedy współwystępują ze sobą) i może być podawany ambulatoryjnie, w dogodnej drodze podskórnej</p>	<p>Obecnie uważa się, że każdy z zarejestrowanych do leczenia chorych na łuszczyca leków biologicznych może być stosowany w leczeniu postaci tej choroby o ciężkim przebiegu, w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej (ref. jw.)</p>
[REDAKTOWANE]	<p>W Polsce nadal najczęściej, bo w ok. 50-70% przypadków ciężkiej łuszczyca plackowatej stosowane jest leczenie miejscowe w postaci maści steroidowych oraz maści zawierającej cygnolinę w odpowiednich stężeniach, a okresowo maści złuszczeniowych zawierających kwas salicylowy lub mocznik. Znacznie rzadziej, bo w kilku procentach przypadków, stosowany jest miejscowo calcipotriol ze względu na ograniczenia w jego aplikowaniu na większe obszary skóry i cenę.</p> <p>W większych miastach chorzy z ciężką łuszczyca plackowatą mają także dostęp do ambulatoryjnej fototerapii, która jest prawie zupełnie niedostępna dla mieszkańców małych miast i wsi ze względu na konieczność częstego dojeżdżania na naświetlania. Stąd też zastosowanie tej metody leczenia można ocenić jedynie na ok. 10% przypadków.</p> <p>Leczenie miejscowe i fototerapia w części przypadków ciężkiej łuszczyca plackowatej kojarzone jest z doustnym podawaniem acytrecyny. Lek ten podawany jest u ok. 20% chorych z tą postacią łuszczyca.</p> <p>W około 10% przypadków stosowany jest metotreksat lub cyklosporyna A, najczęściej w połączeniu z miejscowo stosowanymi wymienionymi wyżej maściami.</p> <p>Są to bardzo szacunkowe dane, które nie</p>	<p>Adalimumab, jako lek biologiczny objęty refundacją, zastosowany w ciężkiej łuszczyca plackowatej, może w pełni zastąpić zalecane w tych przypadkach leczenie metotreksatem, cyklosporyną, a także acytrezyną często stosowaną łącznie z fototerapią</p>	<p>Najtańszą, co na pewno nie znaczy najlepszą, technologią stosowaną w Polsce jest miejscowe leczenie maściami złuszczeniowymi zawierającymi kwas salicylowy lub mocznik z następowym stosowaniem cygnoliny w odpowiednich stężeniach.</p>	<p>Za najskuteczniejszą, choć niestety bardzo rzadko stosowaną w Polsce technologią leczniczą w łuszczyca plackowatej uważa się stosowanie leków biologicznych takich jak: infliksymab, adalimumab, ustekinumab i etanercept. U większości chorych po zastosowaniu tych leków uzyskuje się pełną remisję lub bardzo znaczną poprawę stanu dermatologicznego. Leki te nie są jednak refundowane w Polsce ze środków publicznych, stąd są bardzo rzadko stosowane.</p> <p>W ciężkich postaciach łuszczyca plackowatej u części chorych dość skuteczne jest stosowanie terapii wąskopasmowym UVB lub metodą PUVA w połączeniu z doustnie podawaną acytrezyną. Jeśli to leczenie jest nieskuteczne, można przy braku przeciwwskazań podawać cyklosporynę A lub metotreksat. Leczenie takie związane jest jednak z szeregiem działań ubocznych, stąd u wielu chorych nie może być zalecane. (H. Wolska, A. Langner [red].: Łuszczyca. Wyd. I, Wydawnictwo Czelej, 2006 Lublin 124-203 oraz M.G. Lebeohl, W.R. Heymann, J. Berth-</p>	<p>Zgodnie z rekomendacją Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego w ciężkich postaciach łuszczyca plackowatej zalecane jest podawanie leków biologicznych takich jak: Infliksymab, adalimumab, ustekinumab i etanercept. U większości chorych po zastosowaniu tych leków uzyskuje się pełną remisję lub bardzo znaczną poprawę stanu dermatologicznego (J. Szepietowski, Z. Adamski, G. Chodorowska, W. Gliński, A. Kaszuba, W. Placek, L. Rudnicka, A. Reich: Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczyca zwyczajnej i stawowej (łuszczyca zapalenia stawów. Przegląd Dermatologiczny 2010, 97, 1-13) Z konieczności jednak, z powodu braku refundacji wymienionych leków biologicznych ze środków publicznych powszechnie stosowana jest w ciężkiej</p>

Ciężka łuszczyca plackowata

	sumują się, gdyż często poszczególne metody leczenia stosowane są łącznie..			Jones, I. Coulson: Leczenie chorób skóry. Elsevier Urban & Partner Wrocław 2009, Wydanie II polskie 112-113)	łuszczyca plackowatej terapia wąskopasmowym UVB lub metodą PUVA w połączeniu z doustnie podawaną acytretyną. U części chorych w szczególności ciężkich przypadkach łuszczyca plackowatej zalecana jest też cyklosporyna A. lub metotreksat.
	-	-	Adalimumab	Infliximab „Porównawcza ocena skuteczności klinicznej leków biologicznych stosowanych w łuszczyce: przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa”. J. Szepletowski, M.Kaczor, D. Pawlik, R. Wójcik, A. Reich	Brak - decyzję podejmuje lekarz samodzielnie w zależności od indywidualnego przypadku
	Do konwencjonalnych form terapii ciężkiej łuszczyca plackowatej należą: PUVA, Metotreksat, Cyklosporyna A, Retinoidy, inne leki biologiczne mogą stanowić alternatywną formę leczenia. Konsultant wojewódzki nie dysponuje danymi dotyczącymi liczby leczonych pacjentów poszczególnymi formami terapii. Dane szacunkowe wskazują, że łuszczyca występuje u ok. 2% społeczeństwa, a odsetek pacjentów wymagających leczenia systemowego wynosi ok. 30%.	Adalimumab stosowany jest w przypadku oporności na wyżej wymienione formy terapii konwencjonalnej. Oznacza to, że poszerza możliwości leczenia osób nie reagujących na zastosowane wcześniej leczenie.	PUVA, Metotreksat	Wyżej wymienione formy terapii systemowej mają podobną skuteczność. Leki biologiczne uważane są za najbardziej skuteczne w ciężkich postaciach łuszczyca	Leki biologiczne mają podobną skuteczność i mogą być stosowane w zależności od indywidualnych wskazań uwzględniających dotychczasowy przebieg choroby. Ponadto istotny jest fakt, że istnieją indywidualne różnice w reakcji na stosowane metody leczenia, oznacza to, że pacjenci oporni na leczenie jednym lekiem biologicznym mają szansę poprawy klinicznej po zastosowaniu innego leczenia biologicznego.

Podsumowując, wydaje się, iż, ze względu na miejsce terapii adalimumabem w procesie leczenia ciężkiej łuszczyca, najwłaściwszymi komparatorami dla Humiry są inne leki biologiczne: etanercept, infliksymab oraz ustekinumab, które jednak stosowane są w aktualnej praktyce klinicznej w niewielkim stopniu (patrz dane z NFZ w analizie wpływu na budżet – pkt 5). Największe znaczenie mają zaś klasyczne terapie systemowe: retinoidy, cyklosporyna, metotreksat i PUVA i to ich zastosowanie zostanie do pewnego stopnia ograniczone w przypadku objęcia refundacją leku Humira – po niepowodzeniu dwóch z tych terapii, zamiast próbowania następnych niebiologicznych, będzie można kwalifikować pacjenta do programu lekowego z zastosowaniem adalimumabu.

 oraz ustekinumabu, już obecnego na listach refundacyjnych, ale oczekującego jeszcze na odpowiednie zarządzenie Prezesa NFZ. W odniesieniu do infliksimabu, brak jest obecnie informacji o planowanym objęciu leku refundacją w ramach programu lekowego, jakkolwiek uzyskał on pozytywne opinie Rady Konsultacyjnej/Przejrzystości oraz Prezesa AOTM.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla ADA w Analizie Klinicznej wnioskodawca wskazał inne leki biologiczne stosowane w leczeniu ciężkiej postaci łuszczyca plackowatej – etanercept, infliksymab i ustekinumab oraz dodatkowo, wobec dostępności dowodów naukowych, placebo.

Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z nich, wraz z komentarzem Agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
etanercept		Wybór zasadny, choć komparatory są w niewielkim zakresie refundowane. Jakkolwiek podejmowane są obecnie działania, aby, tak jak ADA, stosowane i refundowane były w ramach programów lekowych (m.in. ustekinumab) na takim samym etapie leczenia – jako pierwsza linia leczenia biologicznego.
infliksymab		Wybrane przez wnioskodawcę komparatory odpowiadają zaleceniom światowych i polskich wytycznych klinicznych dla ciężkiej łuszczyca plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do przynajmniej dwóch innego rodzaju terapii systemowych.
ustekinumab		W odniesieniu do mechanizmów działania, ADA będzie prawdopodobnie częściej wymiennie stosowany z ETA i INF, ponieważ oba te leki, tak jak ADA, należą do inhibitorów TNF α , a UST jest inhibitorem interleukiny 12 i 23.
placebo		Wybór zasadny wobec dostępności dowodów naukowych – spodziewanych porównań bezpośrednich z placebo aktywnym lub nieaktywnym. Wybór niezasadny wobec rzeczywistej praktyki klinicznej – należy się spodziewać, że obecnie w Polsce pacjenci po niepowodzeniu jakiejś terapii poddawani są kolejnym próbom leczenia za pomocą innych opcji z dostępnych świadczeń niebiologicznych, a nie otrzymują placebo lub nie są pozostawiani bez opieki i obserwowani jedynie pod kątem dalszego naturalnego przebiegu choroby.

W odniesieniu do minimalnych wymagań, które powinny spełniać analizy HTA dołączone do wniosku o objęcie refundacją, (w szczególności do 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 tylko innych terapii biologicznej nie znajduje pełnego uzasadnienia, ponieważ obecnie w Polsce praktyka kliniczna leczenia łuszczyca opiera się zazwyczaj na terapiach systemowych.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy zidentyfikowano 15 opublikowanych w latach 2007-2012 opracowań wtórnych dotyczących efektywności klinicznej terapii z udziałem adalimumabu w leczeniu ciężkich postaci łuszczyca zwykłej. Ich autorzy wskazują przede wszystkim na brak badań bezpośrednio porównujących poszczególne leki biologiczne (tzw. badań *head-to-head*).

Agencja przeprowadziła własne wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo ADA w leczeniu ciężkiej łuszczyca plackowej, w porównaniu z dowolnym komparatorem, w języku polskim lub angielskim, w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library z datą odcięcia do 2013.01.09. Wyszukiwanie oparto na strategii wyszukiwania przyjętej przez autorów AK (w wersji poprzedzającej uzupełniony wniosek względem wymagań minimalnych), którą skorygowano dla usunięcia błędów. W przeszukiwaniu odnaleziono następujące nowe publikacje przedstawiające wyniki przeglądów systematycznych:

- Lee SS, Coleman CICI, Limone BB, et al.: *Biologic and Nonbiologic Systemic Agents and Phototherapy for Treatment of Chronic Plaque Psoriasis*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2012.

- Thaler KJKJ, Gartlehner GG, Kien CC, et al.: Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Update 3 Report. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2012.
- Lin VW, Ringold S, Devine EB: *Comparison of Ustekinumab With Other Biological Agents for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Bayesian Network Meta-analysis*. Arch Dermatol 2012; 1–8
- Herrinton LJ, Liu L, Chen L, et al.: *Association between anti-TNF- α therapy and all-cause mortality*. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2012; 21(12): 1311–1320
- Kim IH, West CE, Kwatra SG, Feldman SR, O'Neill JL: *Comparative efficacy of biologics in psoriasis: a review*. Am J Clin Dermatol 2012; 13(6): 365–374

Część z w/w publikacji nie była dostępna analitykom Agencji na czas zakończenia prac nad niniejszą analizą, publikacje utrzymane z kolei w pełnym tekście (Thaler 2012, Lin 2012) nie zostały poddane analizie ze względu na ograniczenia czasowe.

Na podstawie wyników przeglądów systematycznych odnalezionych przez autora AK oraz wniosków z tychże przeglądów można stwierdzić, iż w przypadku zastosowania leków biologicznych w porównaniu do placebo:

- najwyższą korzyść kliniczną wykazano w przypadku infliksimabu, nieznacznie gorzej wypadły ustekinumab i adalimumab, a wyraźnie gorzej – etanercept (Kim 2012, Lin 2012, Poulin 2009, Reich 2011, Szepietowski 2011)
- podobne wnioski uzyskano w analizach (Bansback 2009) (Langley 2010), tyle że nie zawierały one analizy skuteczności ustekinumabu.

Wskazane jest przeprowadzenie dłuższych badań w celu określenia długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia biologicznego oraz bezpośredniego (head-to-head) porównania skuteczności i innych aspektów działania leków biologicznych w łuszczycy.

Pełna charakterystyka opracowań wtórnych znajduje się w Analizie Klinicznej wnioskodawcy.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W ramach AK przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ADA w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w odniesieniu do placebo i innych leków biologicznych, wskazanych jako komparatory. Populacja docelowa została określona w oparciu o projekt programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem”. Zgodnie z AW, większość dostępnych badań zajmowała się oceną łuszczycy w stopniu umiarkowanym lub ciężkim, natomiast kryteria włączenia w zależności od badania, wynosiły PASI \geq 10 lub PASI \geq 12.

Odnaleziono trzy badania RCT porównujące zastosowanie ADA w dawce 40 mg co 2 tygodnie w porównaniu z PLC, osiem badań RCT porównujących ETA w dawce 50 mg/tydzień lub 100 mg/tydzień z PLC, cztery badania porównujące INF w dawce 5 mg/kg m.c. w 0., 2., 6., tygodniu z PLC, 2 badania porównujące UST w dawce 45 mg lub 90 mg w 0. i 4. tyg. a następnie co 12 tygodni z PLC.

3.3.1. Strategia wyszukiwania

[Redacted content]

[Redacted text block]

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwie osoby, w przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu. Wyniki kolejnych etapów selekcji zostały przedstawione w postaci diagramu QUORUM, jak również podano przyczyny wykluczenia badań na podstawie pełnych tekstów publikacji.

Agencja przeprowadziła własne wyszukiwanie badań, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo ADA w leczeniu ciężkiej łuszczyki plackowej, w porównaniu z dowolnym komparatorem, w języku polskim lub angielskim, w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library z datą odcięcia do 2013.01.08. Wyszukiwanie oparto na strategii wyszukiwania przyjętej przez autorów AK (w wersji poprzedzającej uzupełnienie analiz względem wymagań minimalnych), w której poprawiono błędy wymienione powyżej. W ramach wyszukiwania własnego poza opracowaniami wyszukanymi przez autorów AW nie odnaleziono dodatkowych badań klinicznych czy obserwacyjnych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji

Dodatkowo, wyniki wyszukiwania badań dla ADA porównano z informacjami zawartymi w dokumentacji rejestracyjnej leku – raporcie EPAR Humira. Badania włączone przez wnioskodawcę są tożsame z tymi ocenianymi w ramach procedury rejestracyjnej przedmiotowej technologii (EPAR Humira).

3.3.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Pytanie kliniczne postawione na początku AK wnioskodawcy zostało zaprojektowane adekwatnie do przedmiotu wniosku. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[Redacted]	[Redacted]	Brak uwag
Interwencja	[Redacted]	[Redacted]	Brak uwag
Komparatory	[Redacted]	[Redacted]	Jak w pkt. 3.1.2.
Punkty końcowe	[Redacted]	[Redacted]	Brak uwag
Typ badań	[Redacted]	[Redacted]	Brak uwag
Inne kryteria	[Redacted]	[Redacted]	Brak uwag

3.3.3. Badania nad ADA uwzględnione w analizie klinicznej wnioskodawcy

Nie odnaleziono badań (typu head to head) bezpośrednio porównujących ADA z ETA, INF czy UST. Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył natomiast 3 RCT oceniające ADA vs PLC: **Gordon 2006 (M02-528)**, **Menter 2008/REVEAL (M03-656)**, **Saurat 2008/CHAMPION (M04-716)**. Jak wspomniano wcześniej, badania te są badaniami rejestracyjnymi.

Pacjenci włączeni do w/w badań cierpieli na łuszczycę plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. W fazach z zastosowaniem PLC od rozpoznania choroby minęło >1 rok, a ponad 50% chorych raportowało występowanie łuszczycy w rodzinie. Większość pacjentów była rasy białej, płci męskiej, w wieku poniżej 65 lat (ale powyżej 18 r.ż.). 66% z nich miało PASI 12-20, PGA o stopniu umiarkowanym występowało u 52%, ciężkim u 42 % i bardzo ciężkim u 6%. 57% pacjentów miało BSA ≥20%. Większość pacjentów wcześniej otrzymywała terapię naskórną, fototerapię i/lub leczenie niebiologiczne systemowe.

Ogólnie obraz populacji między badaniami był porównywalny, jakkolwiek w badaniu Gordon 2006 kryterium włączenia pacjentów określone na podstawie parametru BSA wynosiło ≥5%, zatem granica była niższa, niż wymagana zapisami proponowanego PL i populacja ta miała mniejsze nasilenie choroby niż w pozostałych 2 badaniach, gdzie BSA>10%. Raport EPAR Humira stwierdza, że ze względu na mniejsze nasilenie choroby w badaniu Gordon 2006, dane z niego pochodzące nie zostały uznane za wiodące i nie zostały też zawarte w ChPL.

W każdym z uwzględnionych badań leczenie ADA rozpoczynano od dawki inicjującej 80mg, następnie wprowadzano dawkę 40mg co 2 tygodnie/EOW. W badaniu Gordon 2006 w trzecim ramieniu podawano dawkę 40mg raz na tydzień, lecz taki schemat dawkowania ostatecznie nie został zaakceptowany i zarejestrowany i nie podlega analizie w niniejszej AWA. Natomiast w badaniu CHAMPION w trzecim ramieniu pacjenci dodatkowo otrzymywali zwiększające się dawki MTX, lecz w czasie oceny rejestracyjnej stwierdzono, że do zakończenia trwania badania (16 tydzień) maksymalna skuteczność MTX nie została osiągnięta i nie można na tej podstawie wyciągać wniosków o względnej skuteczności ADA vs MTX.

Badania włączone rozpoczynały się od etapu podwójnie zaślepionego trwającego 12 (Gordon 2006) lub 16 tygodni (REVEAL, CHAMPION), po czym następował etap odślepiony (Gordon 2006, REVEAL), do którego wchodzili pacjenci z odpowiednią odpowiedzią uzyskaną w fazie zaślepionej (min. PASI75). Dodatkowo, w badaniu REVEAL wprowadzono III etap, zaślepiony. Szczegóły zawarte są w tabeli poniżej, tym niemniej w AW oraz niniejszej AWA szczegółowej analizę poddane zostały wyniki najrestrykcyjnie oceniane, czyli te pochodzące z pierwszych, zaślepionych faz badań.

We wszystkich badaniach **pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi PASI75**, czyli odsetek osób z redukcją PASI o min. 75%, w ostatnim tygodniu trwania badań. W badaniu REVEAL dodatkowym pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek osób tracących odpowiedź/uzyskujących zdarzenie, czyli PASI po 33 tygodniu <50 względem pomiaru wejściowego i min. 6-punktowy wzrost PASI w 33 tygodniu.

Głównym drugorzędowym punktem końcowym wszystkich badań był PGA określony jak „czysty lub minimalny”. Inne drugorzędowe PK to: PASI50, PASI90, PASI100, czas do PASI50/75/90/100, zmiany procentowe w PASI w czasie trwania badania oraz polepszenie PGA względem danych wejściowych. Do głównych parametrów raportowanych przez pacjentów (PRO – ang. Patient Reported Outcomes) należały index DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index) oraz SF-36.

W ocenie rejestracyjnej, ze względu na metodykę i liczebność próby (N=1212), jako **badanie typu *pivotal* uznano badania REVEAL**.

Badania Gordon 2006, REVEAL i CHAMPION otrzymały odpowiednio 4, 5 i 5 na 5 możliwych punktów w skali Jadad, gdyż zostały opisane jako próby randomizowane, podwójnie zaślepione, dla których podano dokładny opis metody randomizacji oraz zaślepienia (z wyjątkiem badania Gordon 2006, w którym nie uściślono metody randomizacji).

Charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono na poniższej tabeli.

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – ADA vs PLC

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Gordon 2006/M02-528 i M-02=529</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p>	<p>Badanie RCT, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, z 3 ramionami (2×ADA, 1×PLC), typu <i>superiority</i></p> <p>Randomizacja centralna w stosunku 1:1:1</p> <p>Okres podwójnie zaślepiony: 12 tyg. (+12 tyg.)</p> <p>Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli I etap (12-tygodniowy, podwójnie zaślepiony), mogli przejść do II i III etapu</p> <p>Analiza wyników: modified ITT</p>	<p>I etap: Podwójnie zaślepiony, kontrolowany placebo, trwający 12 tyg.: Ramię I (N=45): 80mg ADA w tyg. 0, następnie 40mg EOW od tyg. 1 Ramię II (N=50): 80mg ADA w tyg. 0, następnie 80mg w tyg. 1, następnie 40mg 1/tydz. od 2 tyg. (ramię nieoceniane - schemat dawkowania niezgodny z ChPL) Ramię III (N=52): PLC</p> <p>II etap: Podwójnie zaślepiony, trwający 12 tyg. Pacjenci z ramienia III (PLC w etapie I) otrzymali ADA 80mg w tyg. 0, następnie 40mg EOW od tyg. 1. Pacjenci z grup ADA 40mg EOW lub 1/tydz. fazy I kontynuowali zadane leczenie</p> <p>III etap: Odślepiony, trwający 36 tyg. Pacjenci kontynuowali dotychczasowe leczenie w 3 ramionach z możliwością eskalacji dawki, jeśli nie osiągnęli PASI50</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 lat; umiarkowana do ciężkiej łuszczyca plackowata trwająca ≥1 rok i obejmująca ≥5% BSA; aktywna łuszczyca występująca pomimo stosowanie leczenia miejscowego; nieleczeni wcześniej anty-TNF <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> utajona gruźlica objawy neurologiczne w wywiadzie wskazujące na chorobę demielinizacyjną centralnego układu nerwowego; nowotwór lub choroba limfoproliferacyjna w wywiadzie (inny niż wyleczony nieczerniakowy nowotwór skóry lub rak szyjki macicy in situ); niestosowanie antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym. 	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> pierwszorzędowy PK <ul style="list-style-type: none"> % PASI75 w 12 tyg, drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> % PASI50, % PASI90, % PASI100, Względna zmiana wyn ku PASI, Zmiana wyn ku DLQI, Zmiana wyn ku SF-36 PCS, Zmiana wyn ku SF-36 MCS, Ocena PGA <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> metoda oceny: badanie przedmiotowe i podmiotowe, badania laboratoryjne, EKG, RTG płuc zdarzenie niepożądane: każde prowadzące do rezygnacji z kontynuacji badania
<p>Menter 2008/ REVEAL</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p>	<p>Badanie RCT, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe, z 2 ramionami (1xADA, 1xPLC), typu <i>superiority</i></p> <p>Randomizacja w stosunku 2:1</p> <p>I okres podwójnie zaślepiony: 16 tyg.</p> <p>okres odślepiony: 17 tyg.</p>	<p>I etap: Podwójnie zaślepiony, kontrolowany placebo, trwający 16 tyg.: Ramię I (N=814): ADA 80mg w 0. tyg., następnie 40mg EOW od 1. do 15 tyg Ramię II (N=398): PLC</p> <p>II etap: Odślepiony, trwający 17 tyg. Pacjenci, którzy w 16 tyg I etapu osiągnęli co najmniej PASI75 weszli w odślepiony etap II, otrzymując ADA 40mg EOW od 17 do 31 tyg. N=606 (w tym 22 z ramienia II, PLC)</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥18 lat; umiarkowana do ciężkiej łuszczyca plackowata (≥10% BSA zajętej chorobą, PASI ≥12, ocena PGA co najmniej średnia) trwająca ≥6 miesięcy; łuszczyca stabilna co najmniej 2 miesiące przed skriningiem <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieleczona utajona gruźlica; objawy neurologiczne w wywiadzie wskazujące na chorobę demielinizacyjną centralnego układu nerwowego; nowotwór lub choroba limfoproliferacyjna w wywiadzie (inny niż pomyślnie wyleczony nieczerniakowy nowotwór skóry lub rak szyjki 	<p>Skuteczność w I etapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> pierwszorzędowy PK <ul style="list-style-type: none"> % PASI75 w 16 tyg. drugorzędowe PK: <ul style="list-style-type: none"> % PASI90, % PASI100, Względna zmiana wyn ku PASI, Zmiana wyn ku DLQI, Zmiana wyniku SF-36 PCS, Zmiana wyniku SF-36 MCS, Ocena PGA, Ocena wg skali Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI-SHP), Ocena świądu w skali Psoriasis-related Pruritus Assessment,

	<p>II okres podwójnie zaślepiiony: 19 tyg.</p> <p>Analiza wyników: ITT</p>	<p>III etap: Podwójnie zaślepiiony, kontrolowany placebo, trwający 19 tyg.</p> <p>Pacjenci, którzy w 33 tygodniu II etapu utrzymali co najmniej PASI75 weszli w 19-tygodniowy etap III</p> <p>Ramię I [N=490]: pacjenci z ramienia ADA otrzymywali: ADA 40mg EOW [N=250] lub PLC [N=240] od 33 tygodnia do: - wystąpienia zdarzenia (utrata odpowiedzi), - wcześniejszego zakończenia leczenia lub - upłynięcia 52 tygodnia (cokolwiek zaszło wcześniej)</p> <p>Ramię II [N=22]: pacjenci z ramienia PLC w I etapie, otrzymywali ADA 40mg EOW od 33 tygodnia do: - wystąpienia zdarzenia (j.w.), - wcześniejszego zakończenia leczenia lub - upłynięcia 52 tygodni (cokolwiek zaszło wcześniej)</p>	<p>macyi in situ);</p> <ul style="list-style-type: none"> niestosowanie antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym 	<ul style="list-style-type: none"> Ocena bólu w skali VAS <p>Skuteczność w II etapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena długotrwałego stosowania leczenia <p>Skuteczność w III etapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> pierwszorzędowy PK - odsetek utraty adekwatnej odpowiedzi po 33 tygodniu, a przed końcem 55 tyg. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> metoda oceny: badanie przedmiotowe i podmiotowe, badania laboratoryjne, EKG, RTG płuc zdarzenie niepożądane: każde prowadzące do rezygnacji z kontynuacji badania
<p>Saurat 2008/ CHAMPION</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p>	<p>Badanie RCT, podwójnie zaślepiione, podwójnie zamaskowane, kontrolowane placebo i MTX, wielośrodkowe, z 3 ramionami (1xADA, 1xMTX, 1xPLC), typu <i>superiority</i> dla ADA vs PLC i <i>non-inferiority</i> dla ADA vs MTX</p> <p>Randomizacja komputerowa (bloki 4-elementowe) w stosunku 2:2:1</p> <p>Okres podwójnie zaślepiiony: 16 tyg.</p> <p>Analiza wyników: ITT</p>	<p>Okres podwójnie zaślepiiony:</p> <p>Ramię I (N=108): ADA 80 mg w 0. tyg., następnie 40 mg EOW od 1. tyg. + PLC OW</p> <p>Ramię II (N=110): MTX 7,5-25 mg OW doustnie + PLC s.c. w 0. tyg., następnie PLC s.c. EOW od 1. Tygodnia</p> <p>Ramię III (N=53): PLC s.c. w 0 tyg., następnie PLC s.c. EOW od 1 tygodnia + PLC OW doustnie –</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; umiarkowana do ciężkiej łuszczyca plackowata ($\geq 10\%$ BSA zajętej chorobą i PASI ≥ 10) trwająca ≥ 1 rok; łuszczyca stabilna przez ≥ 2 mies.; wskazania do leczenia ogólnoustrojowego lub fototerapii aktywna łuszczyca mimo leczenia miejscowego; nieleczeni wcześniej anty-TNF ani MTX <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>nieleczona</u> utajona gruźlica; istotna klinicznie choroba hematologiczna, nerek lub wątroby albo nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych w wywiadzie; choroba demielinizacyjna, nowotwór lub inne choroby limfoproliferacyjne (inne niż wyleczoney nieprzerzutowy nieczerniakowy rak skóry i/lub rak szyjki macicy); stan obniżonej odporności; niestosowanie antykoncepcji w przypadku kobiet w wieku rozrodczym i w wszystkich mężczyzn 	<p>Skuteczność:</p> <ul style="list-style-type: none"> pierwszorzędowy PK <ul style="list-style-type: none"> % PASI75 w 16 tyg, drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> % PASI50, % PASI90, % PASI100, Względna zmiana wyn ku PASI, Zmiana wyn ku DLQI, Ocena PGA, Ocena bólu w skali Visual Analogue Scale (VAS) Ocena w skali EQ-5D, Ocena świądu w skali Psoriasis-related Pruritus Assessment, <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> metoda oceny: badanie przedmiotowe i podmiotowe, badania laboratoryjne, zdarzenie niepożądane: nie zdefiniowano

Reguły dotyczące dodatkowego leczenia:

W badaniu Gordon 2006:

- niedozwolone było równoległe stosowanie innego leczenia łuszczycy z wyjątkiem miejscowego stosowania kortykosteroidów o małej do średniej mocy na skórę dłoni, stóp, twarzy i pachwin
- inne leczenie należało przed badaniem odstawić z wyprzedzeniem (washout):
 - leki stosowane miejscowo oraz fototerapię - 2 tyg.
 - niebiologiczne leczenie ogólnoustrojowe - 4 tyg.
 - leki biologiczne inne niż inhibitory TNFa - 12 tyg.

W badaniu REVEAL:

- niedozwolone było równoległe stosowanie innego leczenia łuszczycy z wyjątkiem miejscowego stosowania kortykosteroidów o małej lub średniej mocy na skórę dłoni, stóp, twarzy i pachwin
- inne leczenie należało przed badaniem odstawić z wyprzedzeniem (washout):
 - leki stosowane miejscowo oraz fototerapię UVB - 2 tyg.
 - psoraleny plus UVA albo niebiologiczne leczenie ogólnoustrojowe - 4 tyg.
 - efalizumab – 6 tyg.
 - leki biologiczne inne niż efalizumab - 12 tyg.

W badaniu CHAMPION:

- każdy pacjent dodatkowo otrzymywał kwas foliowy, około 5 mg OW doustnie.
- niedozwolone było równoległe stosowanie innego leczenia łuszczycy z wyjątkiem szamponów bez zawartości glikokortykosteroidów, łagodnych środków zmiękczających skórę oraz glikokortykosteroidów o małej do średniej mocy na skórę dłoni, stóp, twarzy, pachwin i skórę fałdów podsutkowych - pod warunkiem, że nie były stosowane w okresie 24 h przed wizytą kontrolną.
- inne leczenie należało przed badaniem odstawić z wyprzedzeniem (washout):
 - leki stosowane miejscowo oraz fototerapię - 2 tyg.
 - niebiologiczne leczenie ogólnoustrojowe - 4 tyg.
 - leki biologiczne - 12 tyg.

Tabela poniżej przedstawia opis zastosowanych w badaniach parametrów/skal/kwestionariuszy.

Tabela 12. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
PASI (Psoriasis Area and Severity Index)	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 na 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.	-
PGA (Psoriasis Global Assessment)	Ocena stanu zaawansowania łuszczy w 7-stopniowej skali: <ol style="list-style-type: none"> 1. Brak objawów łuszczycy. 2. Stopień pośredni między brakiem objawów, a następnym stopniem zaawansowania. 3. Nieznaczne uniesienie blaszki łuszczycowej, łuszczenie lub/ oraz rumień. 4. Stopień pośredni między punktem 3 a 5. 5. Umiarkowane uniesienie blaszki łuszczycowej, łuszczenie lub/ oraz rumień. 6. Znaczne uniesienie blaszki łuszczycowej. 7. Najbardziej nasilone zmiany w postaci uniesienia blaszki łuszczycowej, łuszczenia i/ lub rumienia⁴. 	-
VAS (Visual Analogue Scale)	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	-
BSA (Body Surface Area)	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 itp. Pełna powierzchnia dłoni ręki pacjenta oraz zajęcie pełnej powierzchni zewnętrznych narządów płciowych odpowiada w przybliżeniu 1% powierzchni ciała. Ocena z użyciem wskaźnika BSA jest dokonywana przez lekarza ⁴	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.
DLQI (Dermatology Life Quality Index)	Wskaźnik jakości życia zależny 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. Poszczególne zakresy punktów to: 0-1: brak wpływu choroby na życie dziecka 2-6: mały wpływ choroby 7-12: umiarkowany wpływ 13-18: bardzo duży wpływ 19-30: skrajnie duży wpływ ⁴	-
SF-36 PCS	Formularz SF-36 jest generycznym kwestionariuszem oceny jakości życia. Pytania zawarte w formularzu pozwalają na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia: <ul style="list-style-type: none"> • funkcjonowanie fizyczne, • ograniczenie z powodu zdrowia fizycznego, • dolegliwości bólowe, 	-

⁴ Kanikowska A, Pawlaczyk M. Narzędzia wykorzystywane do oceny jakości życia chorych na łuszcycę. Dermatologia Kliniczna 2006, 8 (2): 132-136 http://cometis.pl/pliki/DK/2006/2/DK_2006_2_132.pdf (data dostępu 6.12.2012 r.)]

	<ul style="list-style-type: none"> • ogólne poczucie zdrowia, • witalność, • funkcjonowanie społeczne, • ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, • poczucie zdrowia psychicznego. <p>Jakość życia mierzona za pomocą SF-36 jest sumą punktów oceny wszystkich skal jakości życia i umożliwia ogólną ocenę stanu zdrowia. Najwyższa wartość punktowa oznacza najniższy stopień w ocenie jakości życia.⁴</p>	
<p>SF-36 MCS</p>	<p>Ang. <i>Medical Outcome Study Short Form 36</i> – kwestionariusz oceniający ogólny stan zdrowia w 8 obszarach, które łącznie składają się na jakość życia: aktywność fizyczna, ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem somatycznym, ból cielesny, ogólna ocena zdrowia, żywotność, funkcjonowanie w rolach społecznych, ograniczenia funkcjonowania związane ze stanem psychicznym i zdrowie psychiczne, stan zdrowia przed rokiem. W praktyce, często przedstawia się oddzielnie aspekty zdrowia fizycznego i psychicznego jako PCS (<i>Physical Component Summary</i>) lub MCS (<i>Mental Component Summary</i>). Wyniki końcowe przedstawiane są punktowo w skali od 0 do 100 (gdzie 0 oznacza najgorszy, a 100 oznacza najlepszy stan zdrowia).⁴</p>	<p>-</p>
<p>17-HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale)</p>	<p>HAM-D jest skalą o udowodnionej skuteczności i stosowaną od wielu lat w ocenie stopnia nasilenia depresji przed, w trakcie i po leczeniu. Powinna być przeprowadzana przez doświadczonego klinicystę pracującego z pacjentami psychiatrycznymi.</p> <p>Ocena punktowa opiera się na 17 pytaniach. 8 Pytań jest punktowanych na 5-cio punktowej skali w granicach od 0 (nie występuje) do 4 (ciężkie objawy). 9 pytań jest punktowanych w zakresie 0-2 pkt. Wynikiem skali jest suma punktów z poszczególnych pytań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0-7 pkt: stan prawidłowy • 8-13: łagodna depresja, • 14-18: umiarkowana depresja, • 19-22: ciężka depresja, • 22 pkt: bardzo ciężka depresja.⁵ 	<p>Obecnie rzadko używana w ocenie skuteczności leczenia łuszczycy.</p>

⁵ Hamilton, M: A rating scale for depression, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 23:56-62, 1960 <http://imaging.ubmmedica.com/all/editorial/psychiatrictimes/pdfs/clinical-scales-ham-d-instructions.pdf> (data dostępu 7.12.2012 r.)

3.3.3.1. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

Dodatkowe ograniczenia odnoszące się do jakości badań nad ADA wskazane przez Agencję:

- W badaniach, równoległe do PLC lub ADA, dozwolone było tylko stosowanie glikokortykosteroidów naskórnych lub środków złuszcających/zmiękcujących, zewnętrznych, co maksymalizuje efekt badanego leku vs PLC i nie do końca odpowiada rzeczywistej praktyce klinicznej.
- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniach w fazie podwójnie zaślepionej, szczególnie w odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania rozpatrywanej substancji (możliwość wystąpienia odroczonego w czasie działań niepożądanych, takich jak infekcje, rozwój zmian nowotworowych), jest prawdopodobnie niewystarczający.
- Niewielkie grupy badane w próbach Gordon 2006 i CHAMPION (odpowiednio, 97 i 161 pacjentów). Dodatkowo, w próbach Gordon 2006 i REVEAL grupy PLC są mniej liczne niż grupy pacjentów przyjmujących ADA.
- Populacja badania Gordon 2006 nieco różni się od populacji z badań REVEAL i CHAMPION (mniejsze nasilenie choroby), co może rzutować na łączną interpretację wyników.

3.3.3.2. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

W odniesieniu do analizy statystycznej danych dotyczących bezpieczeństwa zauważyć należy, że żadne włączone badanie jako pierwszorzędowy punkt końcowy nie oceniało profilu bezpieczeństwa leku. Ponadto, 12- lub 16-tygodniowy horyzont czasowy, w którym stosowano leczenie w pierwszych etapach wszystkich badań, jest za krótki, aby wykryć niektóre niepożądane skutki terapii ADA – dla terapii biologicznych charakterystyczne jest rozwijanie się pewnych typowych dla immunosupresji efektów ubocznych przy dopiero dłuższym stosowaniu (co jest możliwe biorąc pod uwagę kolejne, po pierwszych, etapy włączonych badań), na przykład infekcji, sugeruje się też zwiększenie podatności na rozwój nowotworów. Zatem niestwierdzenie różnic istotnych statystycznie między porównywanymi grupami w analizowanych przedziałach czasowych nie oznacza, że ostatecznie dany efekt uboczny jest nieróżnicujący.

3.3.3.3. Wyniki analizy skuteczności

Analiza skuteczności krótkookresowej – pierwszych 12 tygodni badania Gordon 2006 oraz pierwszych 16 tygodni badania Menter 2008 i Saurat 2008 – pierwsze etapy kontrolowane placebo, podwójnie zaślepiene

PASI75 – pierwszorzędowy punkt końcowy w ostatnim tygodniu wszystkich badań

Tabela poniżej przedstawia uzyskanie odpowiedzi PASI75 analizowane we wszystkich 3 badaniach. Wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności – uzyskanie PASI75 – ADA vs PLC

PK	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		RB (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
			ADA	PLC			
PASI75	Gordon 2006	12 tyg.	■	■	■	■	■
	Menter 2008	12 tyg.	■	■	■	■	■
		16 tyg.	■	■	■	■	■
	Saurat 2008	12 tyg.	■	■	■	■	■
		16 tyg.	■	■	■	■	■
	Metaanaliza	12-16 tyg.	■	■	■	■	■

PASI50

W badaniach Gordon 2006 oraz Saurat 2008 analizowano uzyskanie odpowiedzi PASI50, przy czym w badaniu Gordon 2006 podano wyniki jedynie dla grupy ADA, co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania z PLC, a co za tym idzie wyznaczenie parametrów względnych i bezwzględnych. Wyniki prezentuje tabela poniżej.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności – uzyskanie PASI50 – ADA vs PLC

PK	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		RB (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
			ADA	PLC			
PASI50	Gordon 2006	12 tyg.	██████████	██████████	■	■	■
	Saurat 2008	12 tyg.	██████████	██████████	■ ██████████	■ ██████████	■ ██████████
		16 tyg.	██████████	██████████	■ ██████████	■ ██████████	■ ██████████

PASI90

We wszystkich 3 badaniach analizowano uzyskanie odpowiedzi PASI90, jednakże w badaniu Gordon 2006 wyniki podano jedynie dla grupy ADA, co uniemożliwia przeprowadzenie porównania z PLC oraz obliczenie parametrów względnych i bezwzględnych. Wyniki prezentuje tabela poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – uzyskanie PASI90 – ADA vs PLC

PK	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		RB (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
			ADA	PLC			
PASI90	Gordon 2006	12 tyg.	██████████	██████████	■	■	■
	Menter 2008	12 tyg.	██████████	██████████	■ ██████████	■ ██████████	■ ██████████
		16 tyg.	██████████	██████████	■ ██████████	■ ██████████	■ ██████████
	Saurat 2008	12 tyg.	██████████	██████████	■ ██████████	■ ██████████	■ ██████████
		16 tyg.	██████████	██████████	■ ██████████	■ ██████████	■ ██████████
	Metaanaliza	16 tyg.	██████████	██████████	■ ██████████	■ ██████████	■ ██████████

PASI100

Analizowano odpowiedź PASI100 we wszystkich 3 uwzględnionych badaniach. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – uzyskanie PASI100 – ADA vs PLC

PK	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		RB (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
			ADA	PLC			
PASI100	Gordon 2006	12 tyg.	██████████	██████████	■ ██████████	■ ██████████	■ ██████████
	Menter 2008	12 tyg.	██████████	██████████	■ ██████████	■ ██████████	■ ██████████
		16 tyg.	██████████	██████████	■ ██████████	■ ██████████	■ ██████████

	Saurat 2008	12 tyg.					
		16 tyg.					
	Metaanaliza	12-16 tyg.					



Względna zmiana wyniku PASI

Zmiana wyniku PASI była analizowana we wszystkich 3 badaniach. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – względna zmiana wyniku PASI – ADA vs PLC

PK	Badanie	Okres obserwacji	N M(SD)		WMD	P
			ADA	PLC		
Względna zmiana wyniku PASI	Gordon 2006	12 tyg.				
	Menter 2008	12 tyg.				
	Saurat 2008	12 tyg.				
		16 tyg.				
	Metaanaliza	12-16 tyg.				

^a wartość SD obliczono na podstawie pozostałych danych (średnia, wartość p)



Zmiana wyniku DLQI

We wszystkich 3 badaniach analizowano zmianę jakości życia w skali DLQI (Shikar 2007, Revicki 2008, Revicki 2008). Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany wyniku DLQI przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – względna zmiana wyniku DLQI – ADA vs PLC

PK	Badanie	Okres obserwacji	N M(SD)		WMD [95% CI] ^a	P
			ADA	PLC		
Zmiana wyniku DLQI	Gordon 2006	12 tyg.				
	Menter 2008	12 tyg.				
	Saurat 2008	12 tyg.				
		16 tyg.				
	Metaanaliza	12-16 tyg.				

^a wartości ujemne wskazują na przewagę adalimumabu



Uzyskanie oceny PGA: „czysta” lub „prawie czysta”

We wszystkich 3 badaniach analizowano uzyskanie oceny PGA „czysta” lub „prawie czysta”. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – uzyskanie oceny PGA „czysta lub prawie czysta” – ADA vs PLC

PK	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		RB (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)
			ADA	PLC			
Uzyskanie oceny PGA „czysta” lub „prawie czysta”	Gordon 2006	12 tyg.	██████████	██████████	■	■	■
	Menter 2008	12 tyg.	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
		16 tyg.	■	■	■	■	■
	Saurat 2008	12 tyg.	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
		16 tyg.	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Metaanaliza	12-16 tyg.	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Analiza skuteczności długookresowej – przedłużenia badań, głównie odślepione

Kolejne okresy obserwacji liczone są począwszy od pierwszego podania leku w I etapie badania.

Przedłużona faza badania Gordon 2006

Omówione zostały tylko te wyniki badania, które dotyczą schematu dawkowania ADA zgodnego z zapisami proponowanego PL dla ADA.

Wszyscy pacjenci, którzy zakończyli I etap badania, weszli w etap II i wszyscy, którzy ukończyli etap II, weszli w etap III. Ostatecznie, etap III ukończyło 72% osób pierwotnie zrandomizowanych do I etapu, przy czym nie jest podane, ile osób pozostało w poszczególnych ramionach etapu III.

Na początku II etapu 53% pacjentów miało PASI75. Po 24 tygodniach (na koniec etapu II), PASI75 uzyskało 64% pacjentów, w III etapie badania po 36 tygodniach PASI75 uzyskało 62%, a po 60 tygodniach – 56% pacjentów. (Gordon 2006)

Przedłużona faza badania Menter 2008 (badanie Gordon 2012)

Wyniki prezentuje tabela poniżej.

Tabela 20. Analiza skuteczności długookresowej badania Menter 2008 – uzyskanie odpowiedzi PASI75 – ADA vs PLC(Gordon 2012)

Badanie	Pacjenci uczestniczący	PASI75 – dalsze etapy	Wnioski dotyczące długookresowej skuteczności leku
Gordon 2012 (przedłużenie badania Menter 2008)	Z pacjentów otrzymujących ADA w I fazie badania REVEAL (n=814): <ul style="list-style-type: none"> po 16 tyg. wyselekcjonowano osoby, które uzyskały PASI75 – n=580, 71% – otrzymały one ADA jak dotychczas po kolejnych 17 tyg. (tydzień 33) pozostało 550 osób, z których 490 utrzymało PASI75 grupę n=490 zrandomizowano do dwóch podgrup: <ul style="list-style-type: none"> PLC (n=240, nieistotna w tej analizie) ADA (n=250; opisana obok) 	100% (33 tydz.) 84% (52 tyg.) 85% (64 tyg.) 87% (76 tyg.) 84% (88 tyg.) 83% (100 tyg.) 82% (112 tyg.) 83% (124 tyg.) 81% (136 tyg.) 77% (148 tyg.) 76% (160 tyg.)	Procent pacjentów, którzy uzyskali PASI75 po okresie 33 tygodni (w przedłużeniu badania) zmniejszył się i w 160 tygodniu badania wynosił 76% (brakujące dane uzupełniano metodą last observation carried forward).
	Z pacjentów otrzymujących PLC w I fazie badania REVEAL (n=398) po 16 tyg.,	62% (28 tyg.) 67% (40 tyg.)	Po 28 tygodniach trwania badania (16 tyg. przyjmowania

	<p>pozostało n=355 os.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦n=26 (7%) uzyskało PASI75 - te osoby otrzymały ADA w ramach fazy II i III, a potem przeniesiono je do odślepionej grupy ADA (open label extention) ◦n=319 zakwalifikowano od razu do odślepionej grupy ADA (open label extention) <p>Obok przedstawiono wyniki dla obu tych podgrup łącznie (n=345).</p> <p>Losów pozostałych 10 osób z pierwotnej grupy PLC nie objaśniono</p>	<p>64% (52 tyg.)</p> <p>60% (64 tyg.)</p> <p>59% (76 tyg.)</p> <p>59% (88 tyg.)</p> <p>57% (100 tyg.)</p> <p>54% (112 tyg.)</p> <p>55% (124 tyg.)</p> <p>53% (136 tyg.)</p> <p>52% (148 tyg.)</p> <p>53% (160 tyg.)</p>	<p>placebo i 12 tygodniach przyjmowania ADA) 62% pacjentów uzyskało odpowiedź PASI75. Odpowiedź PASI75 utrzymywała się do 160 tygodnia leczenia, jednakże procent pacjentów, którzy uzyskiwali odpowiedź na leczenie zmniejszył się do 53% w 160 tygodniu (brakujące dane uzupełniano metodą last observation carried forward).</p>
--	---	---	---

3.3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Gordon 2006 oraz jego przedłużenie

Ocenę bezpieczeństwa terapii ADA przeprowadzono na podstawie historii leczenia pacjenta, badań lekarskich, wyników badań laboratoryjnych, badań RTG klatki piersiowej i EKG. Informacje o zdarzeniach niepożądanych były gromadzone w trakcie trwania badania i przez 70 dni po podaniu ostatniej dawki leku bądź przerwaniu badania. Można stwierdzić, że:

- spośród pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ADA podczas badania, 9% przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego,
- większość raportowanych zdarzeń niepożądanych określona została jako łagodne bądź umiarkowane i zazwyczaj uznana została za niezwiązane lub prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem,
- najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym było zapalenie nosogardzieli,
- 14 pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych w trakcie trwania 60-tygodniowego badania, z czego 3 przyjmowało ADA EOW, a 11 ADA EW.
- w grupie przyjmującej ADA EOW wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych były:
 - przypadkowy upadek,
 - czerniak złośliwy rozpoznany w 25 tygodniu trwania badania u pacjenta, który w przeszłości przez 6 miesięcy poddawany był terapii psoralenem i UV,
 - raka podstawnokomórkowego w rejonie podżuchwowym,
 - kokcydioidomykozę (przez autorów raportu z badania nie uważaną za ciężkie zdarzenie niepożądane) – pacjent został wycofany z badania.
- w grupie przyjmującej ADA EW ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były:
 - migreny,
 - zapalenia oskrzeli,
 - zapalenie kości i stawów,
 - kamica nerkowa,
 - kołatanie serca,
 - choroba wieńcowa,
 - incydenty naczyniowo-mózgowe (dwa przypadki, w tym jeden śmiertelny),
 - rak piersi,
 - gruczolakorak żołądka u pacjenta z chorobą wrzodową w wywiadzie, palącego tytoń i pijącego alkohol,
 - czerniak złośliwy rozpoznany w 31 tygodniu,
 - gruźlica (przez autorów raportu z badania nie uważana za ciężkie zdarzenie niepożądane) – pacjent został wycofany z badania,
- w grupie PLC nie stwierdzono wystąpienia żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego, które doprowadziłoby do wykluczenia z badania.

W czasie trwania przedłużonych części badania, ogółem w grupie ADA EOW 78% pacjentów doświadczyło zdarzeń niepożądanych, z czego najczęściej raportowano infekcje nosogardzieli i górnych dróg oddechowych.

Pacjenci, u których stwierdzono nowotwory, zostali wycofani z badania. (Gordon 2006).

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w poszczególnych ramieniach badania Gordon 2006 przedstawia tabela poniżej. Pogrubiono wartości znacznie różniące grupę PLC i ADA EOW.

Tabela 21. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Gordon 2006.

Zdarzenie niepożądane w fazie porównania z placebo (I etap)	PLC n=52	40 mg ADA EOW (n=45)	40 mg EW (n=50)
AE ogółem	35 (67,3%)	28 (62,2%)	39 (78,0%)
SAE	0	1 (2%)	4 (8,0%)
Infekcyjne SAE	0	0	1 (2,0%)
AE prowadzące do wykluczenia	1 (1,9%)	2 (4,4%)	3 (6,0%)
Dyspepsja	0	0	4 (8,0%)
Nudności	3 (5,8%)	3 (6,7%)	1 (2,0%)
Ból spowodowany iniekcją	3 (5,8%)	3 (6,7%)	6 (12,0%)
Wzrost stężenia triacylogliceroli we krwi	2 (3,8%)	4 (8,9%)	2 (4,0%)
Częstsze zdarzenia niepożądane w fazie przedłużonej	n=0	40 mg ADA EOW (n=92)	40 mg EW (n=50)
AE ogółem		72 (78,3%)	39 (78%)
SAE ogółem		2 (2,2%)	7 (14,0%)
Infekcyjne SAE		0 [1 (??%) ^a]	0 [1 (??%) ^a]
AE prowadzące do wykluczenia		3 (3,3%)	5 (10,0%)
Infekcje nosogardzieli		13 (14,1%)	6 (12%)
Infekcje górnych dróg oddechowych		9 (9,8%)	7 (14%)
w tym wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych		4 (4,3%)	3 (6,0%)
Bóle mięśniowe		1 (1,1%)	4 (8,0%)
Wzrost aktywności kinazy fosfokreatyninowej w surowicy		5 (5,4%)	2 (4,0%)
Wzrost stężenia triacylogliceroli w surowicy		7 (7,6%)	2 (4,0%)
Bóle pleców		4 (4,5%)	4 (8,0%)
Brodawczak skóry		3 (3,3%)	5 (10,0)
Ból głowy		3 (3,3%)	6 (12,0%)
Pokrzywka		0	3 (6,0%)

^a – pacjenci zostali wyłączeni z badania

Menter 2008 (REVEAL) oraz jego przedłużenie

Bezpieczeństwo monitorowano przeprowadzając badanie przedmiotowe i podmiotowe, wykonując badania laboratoryjne, EKG i RTG płuc. Można stwierdzić, że:

- niecałe 2% pacjentów przerwało leczenie ADA z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego (we wszystkich fazach łącznie).
- większość raportowanych zdarzeń niepożądanych określona została jako łagodne bądź umiarkowane; wystąpiły one u 59,5% pacjentów leczonych ADA i 53% w grupie PLC (różnica nieznamienna statystycznie).
- najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym były infekcje, ich częstość w grupie ADA wynosiła 28,9% i była znamienne wyższa niż w grupie PLC (22,4%, p=0,019). Infekcyjne SAE stanowiły ogromną mniejszość wszystkich infekcyjnych AE (0,6% w grupie ADA i 1,0% w grupie PLC), nie obserwowano też infekcji innych niż zapalenie górnych dróg oddechowych, nosogardzieli lub zatok.
- ciężkich zdarzeń niepożądanych doświadczyło 15 osób (1,8%) w grupie ADA i 7 osób (1,8%) w grupie PLC.
- nowotwór inny niż rak skóry rozpoznano u 3 osób:

- w grupie ADA – 2 (1 osoba – rak piersi, rozpoznany w dniu 11; 1 osoba – czerniak in situ, rozpoznany w dniu 29),
- w grupie PLC – 1 (1 osoba – rak macicy).
- nowotwory skóry (inne niż czerniak) rozpoznano w II i III fazie badania u 7 osób (3 osoby – rak podstawnokomórkowy, 3 osoby – rak kolczystokomórkowy, 1 osoba – rozrost niescharakteryzowany). W tej fazie każdy z pacjentów przyjmował już kiedyś ADA, nie było więc adekwatnej grupy PLC do porównania.
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały u 3.2% chorych z grupy ADA i 1.8% chorych z grupy PLC, jeden chory z grupy ADA z tego powodu zrezygnował z udziału w badaniu. (Menter 2008)

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w poszczególnych ramieniach badania Menter 2008 przedstawia tabela poniżej – odnosi się tylko do pierwszego etapu badania. Pogrubiono wartości znacznie różniące grupę ADA i PLC.

Tabela 22. Zdarzenia niepożądane raportowane w I etapie badania Menter 2008 (REVEAL).

Zdarzenie niepożądane w fazie porównania z placebo (16 tyg.)	PLC n=398	40 mg ADA EOW (n=814)
AE ogółem	221 (55,5%)	506 (62,2%)
Niefekcyjne SAE	7 (1,8%)	15 (1,8%)
Infekcyjne SAE	4 (1,0%)	5 (0,6%)
Infekcyjne AE	89 (22,4%)	235 (28,9%)
AE prowadzące do wykluczenia	8 (2,0%)	14 (1,7%)
Nowotwory, (wyłączając raki skóry, ale nie czerniaki)	1 (0,3%)	2 (0,2%)
Raki skóry (nie włączając czerniaków)	1 (0,3%)	4 (0,5%)
Infekcje górnych dróg oddechowych	14 (3,5%)	59 (7,2%)
Infekcje nosogardzieli	26 (6,5%)	43 (5,3%)
Ból głowy	15 (3,8%)	40 (4,9%)

Tabela poniżej przedstawia częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz częstość zdarzeń na pacjento-lata w poszczególnych ramieniach badania Menter 2008 – odnosi się do pierwszego i kolejnych etapów badania. Pogrubiono znacznie różniące parametry między grupą PLC oraz ADA w I etapie badań – są to zdarzenia niepożądane ogółem oraz infekcyjne zdarzenia niepożądane, oba stwierdzane częściej w grupie ADA. (Menter 2008)

Tabela 23. Częstość zdarzeń niepożądanych raportowanych w I-III etapach badania Menter 2008 (REVEAL) – tygodnie 1-52.

Zdarzenie niepożądane	PLC w etapie I [PY=120.7]		ADA w etapie I [PY=250.2]		ADA w etapach I-III [PY=540.5]	
	zdarzeń	zdarzeń/ pacjent*rok	zdarzeń	zdarzeń/ pacjent*rok	zdarzeń	zdarzeń/ pacjent*rok
AE	498	4.13	1155	4.62	2157	3.99
SAE	7	0.06	17	0.07	33	0.06
Infekcyjne SAE	4	0.03	7	0.03	12	0.02
Infekcyjne AE	106	0.88	315	1.26	650	1.20
AE prowadzące do wykluczenia	15	0.12	18	0.07	42	0.08
Gruźlica	0	0	0	0	1	0.002
Inne infekcje oportunistyczne	0	0	0	0	1	0.002
Niewydolność serca	0	0	1	0.004	1	0.002
Reakcje alergiczne	0	0	1	0.004	1	0.002
W miejscu wstrzyknięcia	26	0.215	69	0.276	92	0.170
Nowotwory (wyłączając	1	0.008	2	0.008	2	0.004

raki skóry i chłoniaki)						
NMSC	1	0.008	4	0.016	7	0.013
Chłoniaki	0	0	0	0	0	0
Toczeń	0	0	0	0	0	0
Choroby demielinizacyjne	0	0	0	0	0	0

PY – ang. Patient-Year – pacjento-lata

Tabela poniżej przedstawia częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz częstość zdarzeń na pacjento-lata w ramieniu ADA badania Menter 2008 w całym okresie stosowania leku. Kursywą zaznaczono trendy malejące w czasie i są to zdarzenia niepożądane ogółem, a pogrubieniem – rosnące i są to ciężkie zdarzenia niepożądane i zastoinowa niewydolność serca. Po pierwszym roku maleje, a później stabilizuje się częstość reakcji alergicznych. Częstość nowotworów po pierwszym roku rośnie, ale później się stabilizuje. (Gordon 2012)

Tabela 24. Częstość zdarzeń niepożądanych w ramieniu ADA na pacjento-rok raportowanych w długookresowej obserwacji uczestników badania REVEAL przyjmujących adalimumab w ramach open-label extension (Gordon 2012).

Zdarzenie niepożądane	wszystkie lata stosowania N=1159 PY=2043,8		1 rok stosowania N=1159 PY=1009,5		2 rok stosowania N=621 PY=504,8		kolejne lata stosowania N=443 PY=529,5	
	zdarzeń	zdarzeń/ pacjent*rok	zdarzeń	zdarzeń/ pacjent*rok	zdarzeń	zdarzeń/ pacjent*rok	zdarzeń	zdarzeń/ pacjent*rok
AE	5009	245,1	3174	314,1	978	193,7	857	161,9
SAE	149	7,3	60	5,9	40	7,9	49	9,3
Infekcyjne SAE	30	1,5	19	1,8	3	0,6	9	1,7
AE prowadzące do wykluczenia	96	4,7	61	6,0	14	2,8	21	4,0
Gruźlica	2	<0,1	1	<0,1	0	0	1	0,2
Inne infekcje oportunistyczne	5	0,2	2	0,2	2	0,4	1	0,2
Reakcje alergiczne	12	0,6	8	0,8	2	0,4	2	0,4
Zastoinowa niewydolność krążenia	6	0,3	1	<0,1	1	0,2	4	0,8
Nowotwory (wyłączając raki skóry i chłoniaki)	15	0,7	5	0,5	5	1,0	5	0,9
NMSC	17	0,8	9	0,9	3	0,6	5	0,9
Chłoniaki	0	0	0	0	0	0	0	0
Toczeń	0	0	0	0	0	0	0	0
Choroby demielinizacyjne	0	0	0	0	0	0	0	0

NMSC – Non-Melanoma Skin Cancer

Saurat 2008 (CHAMPION)

Bezpieczeństwo było poddawane ocenie w trakcie trwania badania, jak również 70 dni po podaniu ostatniej dawki leku. Do celów informacyjnych podano także dane dla MTX. Można stwierdzić, że:

- całkowita liczba pacjentów zgłaszających zdarzenia niepożądane wynosiła 79 osób (73,8%) w grupie ADA, 89 (80,9%) w grupie MTX oraz 42 osoby (79,2%) w grupie PLC. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic dotyczących zdarzeń niepożądanych oraz poważnych infekcji w poszczególnych grupach.
- większość raportowanych zdarzeń została zaklasyfikowana jako łagodne bądź umiarkowane.
- ciężkie zdarzenia niepożądane były rzadkie:
 - w grupie ADA zaraportowały je 2 osoby (jedna - zapalenie trzustki, druga - powiększenie torbieli jajnika),

- w grupie MTX 1 pacjent odnotował zapalenie wątroby,
- w grupie PLC u jednego pacjenta ujawniła się prawostronna kamica moczowa.
- zaburzenia czynności wątroby (podwyższenie aktywności aminotransferaz alaninowej lub asparaginianowej lub gamma-glutamylotranspeptydazy lub wzrost stężenia bilirubiny) wystąpiło rzadziej u pacjentów w grupie ADA (1,9%) niż w grupie PLC (7,6%) i w grupie MTX (9,1%)
- ośmiu pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych:
 - w grupie ADA – 1 pacjent ze względu na wzrost stężenia aminotransferaz,
 - w grupie MTX – 6 pacjentów (jeden pacjent z powodu bólu w nadbrzuszu, jeden z powodu pozagąłkowego zapalenia nerwu wzrokowego, jeden z powodu zapalenia wątroby i trzech przez zaburzenia czynności wątroby)
 - w grupie PLC – 1 pacjent z powodu zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych w surowicy.
- nie odnotowano żadnych doniesień dotyczących gruźlicy oraz zgonów w trakcie trwania badania.

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w poszczególnych ramieniach badania Saurat 2008 przedstawia tabela poniżej. Pogrubiono wartości znacznie różniące poszczególne ramiona. (Saurat 2008)

Tabela 25. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Saurat 2008.

Zdarzenie niepożądane	PLC n=53	MTX n=110	ADA (n=107)
AE ogółem	42 (79,2%)	90 (81,8%)	79 (73,8%)
SAE	1 (1,9%)	1 (0,9%)	2 (1,9%)
Poważne infekcje	0	0	0
AE prowadzące do wykluczenia z badania	1 (1,9%)	6 (5,5%)	1 (0,9%)
AE:			
Infekcje (nieciężkie)	23 (43,4%)	46 (41,8%)	51 (47,7%)
Zapalenie nosogardzieli	11 (20,8%)	26 (23,6%)	30 (28,0%)
Ból głowy	5 (9,4%)	12 (10,9%)	14 (13,1%)
Świąd	6 (11,3%)	2 (1,8%)	4 (3,7%)
Katar	4 (7,5%)	4 (3,6%)	3 (2,8%)
Nudności	4 (7,5%)	8 (7,3%)	4 (3,7%)
Zakażenia wirusowe	1 (1,9%)	6 (5,5%)	0
Bóle stawów	1 (1,9%)	4 (3,6%)	0

3.3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje z ChPL Humira

Zgodnie z ChPL Humira do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych zaliczyć można zakażenia (głównie zapalenie nosogardzieli, zakażenie dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy oraz bóle mięśniowo szkieletowe (ChPL Humira).

Plan Minimalizacji Ryzyka

Zgodnie z EPAR Humira, podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany prowadzić program edukacyjny skierowany do fachowych pracowników służby zdrowia informujący o ryzyku zwiększonego ryzyka wystąpienia infekcji, w tym infekcji oportunistycznych i gruźlicy, chłoniaków, nieczerniakowych raków skóry i innych nowotworów złośliwych, zaburzeń demielinizacyjnych w obrębie centralnego układu nerwowego i zastoinowej niewydolności serca w czasie stosowania leku (EPAR Humira).

Komunikaty bezpieczeństwa

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL)

Na stronie URPL zidentyfikowano komunikat bezpieczeństwa z lipca 2008 roku. Producent informuje w nim, iż od czasu wprowadzenia produktu do obrotu w grudniu 2002 roku u pacjentów stosujących produkt Humira zgłoszono trzy przypadki chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego (ang. hepatosplenic T-cell lymphoma – HSTCL), który jest rzadką postacią chłoniaka nieziarniczego o wysokim stopniu złośliwości i niekorzystnym rokowaniu. Dwóch spośród tych pacjentów to młodzi mężczyźni, którzy otrzymywali również analogi puryn z powodu choroby zapalnej jelit. Nie można jednak wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych ADA. W związku z powyższym, u pacjentów otrzymujących lek należy brać pod uwagę rozpoznanie chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego w razie wystąpienia objawów chłoniaków i/lub hepatosplenomegalii zarówno u ogólnie powiększeniem obwodowych węzłów chłonnych lub istotną limfocytozą w krwi obwodowej, jak i bez powyższych objawów (www.urpl.gov.pl).

Food and Drug Administration (FDA)

Amerykańska agencja FDA w listopadzie 2009 roku donosiła, iż u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych leczonych czynnikami blokującymi aktywność TNF, do których należy produkt Humira, odnotowano nowotwory złośliwe, w niektórych przypadkach śmiertelne. Około połowę z tych przypadków stanowiły chłoniaki, w tym ziarnicze i nieziarnicze. Pozostałe przypadki stanowiły inne nowotwory i obejmowały rzadkie typy związane z immunosupresją i nowotwory nieobserwowane zazwyczaj u dzieci i młodzieży. Nowotwory wystąpiły po medianie 30 miesięcy terapii (zakres: 1-84 miesiące). Większość pacjentów otrzymywała jednocześnie immunosupresanty. W maju 2012 amerykańska agencja dodała do zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Humira niewydolność wątroby, sarkoidozę, choroby demielinizacyjne (itp. zapalenie nerwu wzrokowego, zespół Guillain-Barré), udar mózgu, zatorowość płucną, łysienie oraz zakrzepicę żył głębokich (www.fda.gov).

3.3.4. Porównania pośrednie – ADA vs ETA, ADA vs INF, ADA vs UST

Badania ETA vs PLC

Zgodnie z aktualnym ChPL dla ETA, w przypadku łuszczyca plackowatej zaleca się dawkę 25 mg podskórną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, można stosować również 50 mg dwa razy na tydzień przez okres do 12 tygodni, a w przypadku zaistnienia potrzeby, należy kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Terapia ETA powinna trwać do momentu osiągnięcia remisji, do 24 tygodni. W przypadku braku odpowiedzi na terapię do 12 tygodnia leczenia, należy przerwać stosowanie ETA.

Aby przeprowadzić porównanie pośrednie z ADA, wnioskodawca włączył 8 RTC, porównujących ETA w dawce 50 mg/tydzień lub 100 mg/tydzień vs PLC: *Gottlieb 2003, Papp 2005, Kerkhof 2008, Leonardi 2003, Tyring 2006, Bagel 2011, Gottlieb 2011* oraz *Strober 2011*. W badaniach tych uczestniczyli pacjenci z łuszczycą zdefiniowaną jako umiarkowaną lub ciężką. Wszystkie badania charakteryzują się wysoką wiarygodnością (4 lub 5 punktów skali Jadad, na 5 punktów stanowiących ilość maksymalną).

Tabela poniżej przedstawia charakterystykę uwzględnionych badań oraz populacji włączonych.

Tabela 26. Charakterystyka badań nad ETA włączonych przez wnioskodawcę do porównania pośredniego z ADA

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja		Punkty końcowe
Gottlieb 2003	<p>Badanie wieloośrodkowe, RCT, podwójnie zaślepiione</p> <p>Randomizacja metodą blokową (6 elementów w bloku) z równą alokacją do grup. Schemat randomizacji został wygenerowany przez Almedica Services.</p> <p>Analiza mITT</p> <p>Okres interwencji: 24 tyg.</p> <p>Okres obserwacji: 24 tyg.</p>	ETA 25 mg s.c. BIW vs. PLC	<p><u>Charakterystyka populacji ETA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ETA 25 mg BIW N= 57 - Wiek w latach – 48,2 (25-72) - Okres trwania łuszczycy – 23 lata - % BSA zajętej przez chorobę – 30 - PASI – 17,8 <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥18 lat, - stabilna, aktywna łuszczyca plackowata, - ≥10% BSA zajętej przez chorobę, - przynajmniej jedna wcześniejsza terapia ogólnoustrojowa lub fototerapia. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - łuszczyca grudkowa, erytrodermiczna lub krostkowa, - inne choroby skóry, - inne potwierdzone stany chorobowe, które mogłyby zakłócać ocenę skuteczności ETA 	<p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PLC N=55 - Wiek w latach – 46,5 (18-77) - Okres trwania łuszczycy – 20 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 34 - PASI – 19,5 	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PASI75, - PASI50, - PASI90, - Względna zmiana DLQI. <p>Ocena bezpieczeństwa</p>
Papp 2005	<p>Badanie wieloośrodkowe, RCT, podwójnie zaślepiione</p> <p>Randomizacja przy użyciu interaktywnego systemu reagującego na głos ze stratyfikacją.</p> <p>Analiza mITT</p> <p>Okres interwencji: I etap: 12 tyg. II etap: 12 tyg.</p> <p>Okres obserwacji: 24 tyg.</p>	<p>I etap: ETA 25 mg s.c. BIW</p> <p>II etap: ETA 25 mg s.c. BIW</p> <p>I etap: ETA 50 mg s.c. BIW</p> <p>II etap: ETA 25 mg s.c. BIW</p> <p>I etap: PLC s.c. BIW</p> <p>II etap: ETA 25 mg s.c. BIW</p>	<p><u>Charakterystyka populacji ETA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ETA 25 mg BIW N=196 - Wiek w latach – 45,4 (12,0) - Okres trwania łuszczycy – 22,2 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 28,6 - PASI – 19,1 <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PLC N=193 - Wiek w latach – 44,8 (11,3) - Okres trwania łuszczycy – 19,4 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 26,7 - PASI – 18,6 <p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ETA 50 mg BIW N=194 - Wiek w latach – 45,2 (12,4) - Okres trwania łuszczycy – 19,9 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 28,8 - PASI – 19,5 <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥18 lat, - aktywna, stabilna łuszczyca plackowata w stopniu zaawansowania umiarkowanym do ciężkiego (≥10% BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥ 10), - ≥ 1 wcześniejsza fototerapia lub terapia ogólnoustrojowa (lub wskazania do takiej terapii). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przyjmowanie antybiotyków w okresie 1 tyg. przed badaniem, - ciężka infekcja w okresie 4 tyg. przed badaniem, - schorzenia skóry inne niż łuszczyca, które mogłyby zakłócić ocenę skuteczności ETA, - aktywna łuszczyca grudkowa, erytrodermiczna lub krostkowa, - terapia ogólnoustrojowa lub PUVA w okresie 4 tyg. poprzedzających badanie, - stosowanie miejscowych kortykosteroidów, preparatów wit. A lub D, ditranolu lub fototerapii promieniami UVB w okresie 2 tyg. przed badaniem, 	<p><u>Charakterystyka populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PLC N=193 - Wiek w latach – 44,8 (11,3) - Okres trwania łuszczycy – 19,4 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 26,7 - PASI – 18,6 	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PASI75, - PASI50, - PASI90, - Względna zmiana PASI, - Ocena PGA, - Względna zmiana DLQI, - Zmiana wyniku SF-36 PCS, - Zmiana wyniku SF-36 MCS. <p>Ocena bezpieczeństwa</p>

			<ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze stosowanie ETA i anty-TNF, - zaburzenia funkcjonowania nerek i wątroby lub hematologiczne. 		
Kerkhof 2008	<p>Badanie wieloośrodkowe, RCT, podwójnie zaślepiene</p> <p>Randomizacja przeprowadzona przy użyciu systemu Clinical Operations Randomization Environment, w stosunku 2:1.</p> <p>Okres interwencji: I etap: 12 tyg. II etap: 12 tyg.</p> <p>Okres obserwacji: 24 tyg.</p>	<p>I etap: ETA 50 mg s.c. OW</p>	<p><u>Charakterystyka populacji ETA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ETA 50 mg OW N=96 - Wiek w latach – 45,9 (12,8) - Okres trwania łuszczycy – 19,3 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 26,5 - PASI – 21,4 	<p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PLC N=46 - Wiek w latach – 43,6 (12,6) - Okres trwania łuszczycy – 17,3 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 30,3 - PASI – 21,0 	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zgony, - PASI75, - PASI50, - PASI90, - Względna zmiana PASI, - Względna zmiana DLQI, - Ocena PGA, - Ocena w skali Patient's Global Assessment (dal). <p>Ocena bezpieczeństwa</p>
		<p>II etap: ETA 50 mg s.c. OW</p> <p>I etap: PLC s.c. OW</p> <p>II etap: ETA 50 mg s.c. OW</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥18 lat, - stabilna, umiarkowana do ciężkiej łuszczyca plackowata(≥10% BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥ 10), - niepowodzenie w leczeniu, przeciwwskazania do stosowania lub nietolerancja co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej/fototerapii. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - aktywna grudkowa, erytrodermiczna lub krostkowa łuszczyca, - aktywne schorzenia skóry inne niż łuszczyca, - poważne infekcje w okresie 1 mies. Przed skringiem lub pierwszą wizytą; - BMI >38 kg/m², - wcześniejsze leczenie ETA lub innymi inhibitorami TNF, - stosowanie alefaceptu, efalizumabu, leków anty-CD4 lub diphtheria interleukin-2 fusion protein w okresie ostatnich 6 mies.; - fototerapia UVA i UVB, psoralen z UVA, terapia ogólnoustrojowa w łuszczycy, doustne lub pozajelitowe kortykosteroidy w okresie 1 miesiąca przed badaniem, - miejscowe kortykosteroidy o dużej sile działania, miejscowe preparaty zawierające witaminy A i D, ditranol lub inh bitory kalcyneuryny (pimekrolimus lub takrolimus) w czasie 2 tyg. przed badaniem. 		
Leonardi 2003	<p>Badanie wieloośrodkowe, RCT</p> <p>Metoda podwójnego zaślepienia – z maskowaniem</p> <p>Randomizacja centralna metodą bloków permutowanych, równa alokacja do grup.</p> <p>Analiza mITT</p> <p>Okres interwencji: I etap: 12 tyg. II etap: 24 tyg.</p>	<p>I etap: ETA 25 mg s.c. OW</p> <p>II etap: ETA</p> <p>I etap: ETA 25 mg s.c. BIW</p> <p>II etap: ETA</p> <p>I etap: ETA 50 mg s.c. BIW</p> <p>II etap: PLC</p> <p>I etap: PLC</p>	<p><u>Charakterystyka populacji ETA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ETA 25 mg OW N=160 - Wiek w latach – 44,4 (0,9) - Okres trwania łuszczycy – 19,3 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 27,7 - PASI – 18,2 <p>- ETA 25 mg BIW N=162</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiek w latach – 45,4 (1,0) - Okres trwania łuszczycy – 18,5 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 28,5 - PASI – 18,5 <p>- ETA 50 mg BIW N=164</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiek w latach – 44,8 (0,8) - Okres trwania łuszczycy – 18,6 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 29,9 - PASI – 18,4 	<p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PLC N=166 - Wiek w latach – 45,6 (1,0) - Okres trwania łuszczycy – 18,4 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 28,8 - PASI – 18,3 	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PASI75, - PASI50, - PASI90, - Względna zmiana wyniku PASI, - Względna zmiana wyniku DLQI, - Ocena PGA, - Poziom CRP. <p>Ocena bezpieczeństwa</p>

	Okres obserwacji: 60 tyg.	II etap: ETA 25 mg s.c. BIW	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - stabilna, aktywna łuszczyca plackowata o stopniu zaawansowania umiarkowanym do ciężkiego ($\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥ 10), - przyjęcie co najmniej jednej fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej lub wskazanie do tego rodzaju terapii. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - łuszczyca grudkowa, erytrodermiczna lub krostkowa, - inne schorzenia skóry, które mogłyby zakłócić wyn ki badania, - wcześniejsze stosowanie ETA lub innych anty-TNF, - przyjmowanie przeciwciał przeciw CD4 lub białek fuzyjnych interleukiny-2 w ciągu ostatnich 6 mies., - przyjmowanie leków biologicznych lub eksperymentalnych, dalimum-UVA, kortykosteroidów ogólnoustrojowo lub innych leków w ciągu ostatnich 4 tyg., - UVB, miejscowo kortykosteroidy, analogi witaminy A i D lub anthralin w ciągu ostatnich 2 tyg., - antybiotyki w ciągu ostatniego tyg. przed badaniem. 			
Tyring 2006	<p>Badanie wielośrodkowe, RCT, przeprowadzone metodą podwójnego zaślepienia.</p> <p>Randomizacja ze stratyfikacją przy użyciu interaktywnego systemu reagującego na głos. Kody randomizacyjne zostały wygenerowane przez niezwiązany z badaniem Biostatistics Department at Amgen.</p> <p>Analiza ITT</p> <p>Okres interwencji: I etap: 12 tyg. II etap: 84 tyg.</p> <p>Okres obserwacji: 96 tyg.</p>	I etap: ETA 50 mg s.c. BIW	<p>Charakterystyka populacji ETA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ETA 50 mg BIW N=311 - Wiek w latach – 45,8 (12,8) - Okres trwania łuszczycy – 20,1 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 27,2 - PASI – 18,3 		<p>Charakterystyka populacji PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PLC N=307 - Wiek w latach – 45,6 (12,1) - Okres trwania łuszczycy – 19,7 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 27,2 - PASI – 18,1 	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zgony, - PASI75, - PASI50, - PASI90, - Względna zmiana wyniku PASI, - Względna zmiana wyniku DLQI, - Względna zmiana wyniku Functional Assessment of Chronic Illness, Therapy Fatigue (FACIT-F). <p>Ocena bezpieczeństwa</p>
		I etap: PLC	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - stabilna łuszczyca plackowata o stopniu zaawansowania umiarkowanym do ciężkiego ($\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥ 10), - przynajmniej jedna wcześniejsza fototerapia lub terapia ogólnoustrojowa lub wskazanie do tego rodzaju terapii. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - choroba psychiczna w wywiadzie, - choroby skóry inne niż łuszczyca, - aktywna grudkowa, erytrodermiczna lub krostkowa łuszczyca, - terapia ogólnoustrojowa, psolarenem UVA na 4 tyg. przed rozpoczęciem badania, - leczenie miejscowe kortykosteroidami, wit. A lub D, ditranolem lub fototerapia UVB na 2 tyg. przed rozpoczęciem badania, - terapia ETA lub innymi lekami biologicznymi, - zaburzenia funkcjonowania nerek i wątroby lub hematologiczne. 			

<p>Gottlieb 2011</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe, RCT, przeprowadzone metodą podwójnego zaślepienia.</p> <p>Randomizacja do grup w stosunku 2:1:1 bez podania metody randomizacji.</p> <p>Analiza mITT</p> <p>Okres interwencji: 12 tyg.</p> <p>Okres obserwacji: 12 tyg.</p>	<p>BRI 200 mg s.c. w 0., 4. Tyg. oraz 100 mg w 8. Tyg.</p> <p>ETA 50 mg s.c. BIW do 11 tygodnia</p> <p>PLC</p>	<p><u>Charakterystyka populacji ETA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ETA 50 mg N=141 - Wiek w latach – 43,1 (12,5) - Okres trwania łuszczycy – 17,0 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 24,1 - PASI – 19,4 <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥18 lat, - stabilna ≥2 miesiące łuszczyca plackowata ≥6 mies. (≥10% BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥ 12, PGA ≥ 3), - zakwalifikowani do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie anty IL-12/23p40, ETA - nadwrażliwość na ETA, - niezdolność przzerwania dotychczasowej terapii. 	<p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PLC N=68 - Wiek w latach – 44 (13,6) - Okres trwania łuszczycy – 19,1 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 23,8 - PASI – 18,5 	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zgony, - PASI75, - PASI50, - PASI100, - ocena PGA, - Zmiana wyniku DLQI. <p>Ocena bezpieczeństwa</p>
<p>Strober 2011</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe, RCT, przeprowadzone z podwójnym zaślepieniem (Pacjenci otrzymywali tę samą liczbę iniekcji w tym samym okresie).</p> <p>Randomizacja do grup w stosunku 2:2:1 bez podania metody randomizacji.</p> <p>Analiza mITT</p> <p>Okres interwencji: 12 tyg.</p> <p>Okres obserwacji: 12 tyg.</p>	<p>BRI 200 mg s.c. w 0., 4. Tyg. oraz 100 mg w 8. Tyg.</p> <p>ETA 50 mg s.c. BIW do 11 tygodnia</p> <p>PLC</p>	<p><u>Charakterystyka populacji ETA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ETA 50 mg N=139 - Wiek w latach – 45,2 (12,5) - Okres trwania łuszczycy – 15,2 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 24,7 - PASI – 18,5 <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥18 lat, - stabilna ≥2 miesiące łuszczyca plackowata ≥6 mies. (≥10% BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥ 12, PGA ≥ 3), - zakwalifikowani do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie anty IL-12/23p40, ETA, - nadwrażliwość na etanercept, - niezdolność przzerwania dotychczasowej terapii. 	<p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PLC N=72 - Wiek w latach – 45 (13,9) - Okres trwania łuszczycy – 15,5 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 22,1 - PASI – 18,3 	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zgony, - PASI75, - PASI90, - PASI100, - ocena PGA, - Zmiana wyniku DLQI. <p>Ocena bezpieczeństwa</p>
<p>Bagel 2011</p>	<p>Badanie wieloośrodkowe, RCT, przeprowadzone z podwójnym</p>	<p>I etap: ETA 50 mg s.c. BIW</p>	<p><u>Charakterystyka populacji ETA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ETA 50 mg N=62 - Wiek w latach – 39 (18-71) - Okres trwania łuszczycy – 17,5 lat 	<p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PLC N=62 - Wiek w latach – 42 (18-70) - Okres trwania łuszczycy – 11,9 lat 	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zgony, - PASI75, - PASI50,

	<p>zaślepieniem.</p> <p>Randomizacja w stosunku 2:1 ze stratyfikacją ze względu na BMI. Schemat randomizacji został wygenerowany przez Web Response System.</p> <p>Analiza mITT</p> <p>Okres interwencji: I etap: 12 tyg. II etap: 12 tyg.</p> <p>Okres obserwacji: 24 tyg.</p>	<p>II etap: ETA 50 mg s.c. OW</p> <hr/> <p>I etap: ETA</p> <p>II etap: ETA 50 mg s.c. BIW</p>	<p>- % BSA zajętej przez chorobę – 15,5 - PASI – 15,5</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek \geq18 lat, - stabilna umiarkowana do ciężkiej łuszczyca plackowata \geq6 mies. (\geq10% BSA zajętej przez chorobę; PASI \geq 12, SSA \geq 30%, PSSI \geq15), - wskazania do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - łuszczyca grudkowa, erytrodermiczna lub krostkowa, - znaczące problemy medyczne, - przebyta gruźlica, - nowotwór w przebiegu ostatnich 5 lat, - miejscowo podawana cyklosporyna, inhibitory kalcyneuryny w ciągu ostatnich 2 tyg. - podskórne lub doustne podawanie cyklosporyny, retinoidów, analogów witaminy A i D, anthralin, steroidów, cyklofosfamid, sulfasalizyny, fototerapii w ciągu ostatnich 28 dni, - stosowanie efalizumabu, alefaceptu, anty-TNF w przebiegu ostatnich 3 miesięcy, - stosowanie inh bitorów IL-12/23 w okresie 6 mies. 	<p>- % BSA zajętej przez chorobę – 15 - PASI – 15,2</p>	<p>- PASI90, - Ocena PGA, - Ocena w skali Psoriasis Scalp and Severity Index (PSSI).</p> <p>Ocena bezpieczeństwa</p>
--	--	--	--	---	--

Wyniki w analizie skuteczności dla porównania ETA vs PLC przedstawiono na podstawie 8 badań, które uwzględniły 12 tygodniowy okres leczenia.

Metaanaliza wyników (12 tyg. okres obserwacji) wykazała, że w porównaniu z PLC prawdopodobieństwo uzyskania:

- **PASI75** jest istotnie statystycznie większe dla ETA w dawce 50 mg/tydz. (RB=11,31 [6,61; 19,34]), jak również ETA w dawce 100 mg/tydz. (RB=10,34 [7,61; 14,04]).
- **PASI50** jest istotnie statystycznie większe dla ETA w dawce 50 mg/tydz. (RB=5,66 [4,33; 7,41]), jak również ETA w dawce 100 mg/tydz. (RB=6,37 [4,62; 8,78]).
- **PASI90** jest istotnie statystycznie większe dla ETA w dawce 50 mg/tydz. (RB=14,14 [4,95; 40,17]), jak również ETA w dawce 100 mg/tydz. (RB=15,44 [8,61; 27,67]).
- **PASI100** jest istotnie statystycznie większe dla ETA w dawce 100 mg/tydz. (RB=8,97 [1,21; 66,61]).

Ponadto, metaanaliza wyników (12 tyg. okres obserwacji) wykazała, że:

- w grupie ETA 50 mg/tydz. nasilenie zmian skórnych mierzone **względna zmianą wyniku PASI** była istotnie statystycznie mniejsza niż w grupie PLC (WMD=38,62 [38,04; 39,19]), tak jak w grupie ETA 100 mg/tydz. (WMD=50,21 [49,67; 50,75]).
- w porównaniu z PLC prawdopodobieństwo uzyskania względnej zmiany DLQI jest istotnie statystycznie większe dla ETA w dawce 50 mg/tydz. (WMD=39,98 [39,04; 40,91]) jak również ETA w dawce 100 mg/tydz. (WMD=50,11 [49,13; 51,09]).

Zmiany wyniku **SF-36 PCS** oraz **SF-36 MCS** były analizowane w jednej pracy (*Papp 2005*). Każdorazowo stwierdzono znamienne różnice na korzyść ETA (zarówno w dawce 50 mg/tydz. jak i 100 mg/tydz.)

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść ETA w ocenie **PGA**: „czysta” lub „prawie czysta”. W grupach, które przyjmowały ETA w dawce 100 mg/tydz. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PGA było wyższe niż w grupach ETA 50 mg/tydz.

Badania INF vs PLC

Zgodnie z aktualnym ChPL dla INF, w przypadku łuszczycy plackowatej zaleca się dawkę 5 mg/kg m.c. w 0., 2. i 6. Tygodniu terapii podawane w infuzji dożylniej.

Aby przeprowadzić porównanie pośrednie z ADA, wnioskodawca włączył 4 RCT, porównujące INF vs PLC, opisane w 10 publikacjach: *Chaudhari 2001*, *Gottlieb 2004*, *Menter 2007* oraz *Reich 2005*. Badania prowadzono na pacjentach z łuszczycą zdefiniowaną jako umiarkowaną lub ciężką. Wszystkie badania charakteryzują się wysoką wiarygodnością (4 lub 5 punktów skali Jadad, na 5 punktów stanowiących ilość maksymalną).

Tabela poniżej przedstawia charakterystykę uwzględnionych badań oraz populacji włączonych.

Tabela 27. Charakterystyka badań nad INF włączonych przez wnioskodawcę do porównania pośredniego z ADA

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja		Punkty końcowe
Chaudhari 2001	<p>Badanie jednoosrodkowe, RCT, przeprowadzone z podwójnym zaślepieniem.</p> <p>Randomizacja w stosunku 1:1:1 przy zastosowaniu metody blokowej (6-elementów w bloku)</p> <p>Analiza ITT</p> <p>Okres interwencji: I etap: 6 tyg. II etap: 20 tyg.</p> <p>Okres obserwacji: 26 tyg.</p>	<p>I etap: INF 5 mg/kg mc i.v. w 0., 2. i 6. Tyg.</p> <p>II etap: INF lub obserwacja</p>	<p><u>Charakterystyka populacji INF:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - INF 5 mg/kg N=11 - Wiek w latach – 51 (14) - Okres trwania łuszczycy – bd - % BSA zajętej przez chorobę – bd - PASI – 22,1 	<p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PLC N=11 - Wiek w latach – 45 (12) - Okres trwania łuszczycy – bd - % BSA zajętej przez chorobę – bd - PASI – 20,3 	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PASI75 - PASI50 - Względna zmiana wyniku PASI, - Ocena PGA. <p>Ocena bezpieczeństwa</p>
		<p>I etap: INF 10 mg/kg mc i.v. w 0., 2. i 6. Tyg.</p> <p>II etap: INF lub obserwacja</p> <p>I etap: PLC i.v. w 0., 2., i 6. Tyg.</p> <p>II etap: INF lub obserwacja</p>	<p>- INF 10 mg/kg N=11</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiek w latach – 35 (11) - Okres trwania łuszczycy – bd - % BSA zajętej przez chorobę – bd - PASI – 26,6 <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥18 lat, - umiarkowana do ciężkiej łuszczyca plackowata ≥6 mies., - ≥5 % BSA zajętej przez chorobę, - dobry ogólny stan zdrowia, - niepowodzenie leczenia kortykosteroidami. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - terapia miejscowa 14 dni przed badaniem lub terapia ogólnoustrojowa 28 dni przed badaniem, - leczenie inhibitorami TNF lub innymi białkami fuzyjnymi otrzymywanymi drogą inżynierii biologicznej lub lekami immunobiologicznymi, - seropozytywność HIV, WZW typu B lub C, - nadużywanie substancji psychoaktywnych (alkohol, narkotyki), - przebyte poważne infekcje tj. WZW, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek w ciągu 3 mies. Przed badaniem, - aktywna gruźlica w wywiadzie w ciągu 3 lat poprzedzających badanie, - nowotwór w wywiadzie w ciągu 5 lat poprzedzających badanie, - limfadenopatia albo powiększenie śledziony, - istotne klinicznie nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych. 		
Gottlieb 2004	<p>Badanie wieloosrodkowe, RCT</p> <p>Badanie przeprowadzone z podwójnym zaślepieniem.</p> <p>Randomizacja do grup w stosunku 2:2:1 ze stratyfikacją; przy zastosowaniu adaptacyjnej alokacji do grup.</p> <p>Analiza mITT</p>	<p>INF 3 mg/kg mc i.v. w 0., 2. i 6. Tyg.</p> <p>INF 5 mg/kg mc i.v. w 0., 2. i 6. Tyg.</p> <p>PLC i.v. w 0., 2. i 6. Tyg.</p>	<p><u>Charakterystyka populacji INF:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - INF 3 mg/kg N=99 - Wiek w latach – 45 (34-55) - Okres trwania łuszczycy – 18 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 29 - PASI – 20 	<p><u>Charakterystyka populacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PLC N=51 - Wiek w latach – 45 (30-52) - Okres trwania łuszczycy – 16 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 26 - PASI – 18 	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PASI75, - PASI50, - PASI90, - Względna zmiana wyniku DLQI, - Ocena PGA. <p>Ocena bezpieczeństwa</p>
			<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥18 lat, - łuszczyca plackowata ≥6 mies., - wcześniejsze stosowanie psoralen-UVA lub innej terapii ogólnoustrojowej, 		

	Okres interwencji: 6 tyg. Okres obserwacji: 10 tyg. (analiza skuteczności) 30 tyg. (analiza bezpieczeństwa)		<ul style="list-style-type: none"> - PASI ≥ 12, - $\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę, - ciężka postać choroby. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - łuszczyca inna niż plackowata, - przewlekła choroba infekcyjna lub infekcje oportunistyczne w wywiadzie, - poważna infekcja w ciągu 2 mies. Przed włączeniem do badania, - gruźlica (utajona lub aktywna), - ciąża aktualnie lub planowana w ciągu najbliższych 12 mies., - choroba limfoproliferacyjna w wywiadzie, - nowotwór w przeciągu ostatnich 5 lat (inny niż pomyślnie wyleczony podstawnomórkowy rak skóry). 		
Reich 2005	<p>Badanie wielośrodkowe, RCT</p> <p>Randomizacja do grup w stosunku 4:1 ze stratyfikacją; przy zastosowaniu adaptacyjnej alokacji do grup.</p> <p>Randomizacja metodą minimalizacji (typu biased-coin) przy użyciu interaktywnego systemu reagującego na głos.</p> <p>Analiza mITT</p> <p>Okres interwencji: I etap: 24 tyg. II etap: 22 tyg.</p> <p>Okres obserwacji: 50 tyg.</p>	<p>I etap: INF 5 mg/kg mc i.v. w 0., 2. I 6. Tyg., następnie co 8 tyg. do 46 tyg.</p> <p>----- </p> <p>etap: PLC w 0., 2., 6., 14. I 22. Tyg.,</p> <p>II etap: INF 5 mg/kg mc w tyg. 24., 26., 30. Do 46 tyg.</p>	<p><u>Charakterystyka populacji INF:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - INF 5 mg/kg N=301 - Wiek w latach – 42,6 (11,7) - Okres trwania łuszczycy – 19,1 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 34,1 - PASI – 22,9 <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - umiarkowana do ciężkiej łuszczyca plackowata ≥ 6 mies. ($\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę, PASI ≥ 12), - zakwalifikowani do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsza terapia INF lub innymi anty-TNF, - ryzyko poważnych infekcji lub poważne infekcje, - choroba limfoprotekcyjna lub aktywna gruźlica w wywiadzie. 	<p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PLC N=77 - Wiek w latach – 43,8 (12,6) - Okres trwania łuszczycy – 17,3 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 33,5 - PASI – 22,8 	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zgony, - PASI75 - PASI50, - PASI90, - PASI100, - Względna zmiana wyniku PASI, - NAPS1 (Nail Psoriasis Severity Index), - Zmiana wyn ku DLQI, - Zmiana wyn ku EQ-5D, - Zmiana wyn ku FACIT-F, - Zmiana wyn ku SF-36 PCS, - Zmiana wyn ku MCS, - Zmiana wyn ku SF-36 (inne kategorie), - Ocena produktywności wg skali VAS. <p>Ocena bezpieczeństwa</p>
Menter 2007	<p>Badanie wielośrodkowe, RCT</p> <p>Brak dokładnego opisu metody zaślepienia</p> <p>Randomizacja metodą minimalizacji (typu biased-coin) przy użyciu interaktywnego systemu reagującego na głos.</p> <p>Analiza mITT</p> <p>Okres interwencji: 46 tyg. (I etap: 6 tyg.)</p> <p>Okres obserwacji: 50 tyg.</p>	<p>I etap: INF 3 mg/kg mc i.v. w 0., 2. I 6. Tyg.</p> <p>II etap: INF 3 mg/kg co 8 tyg. lub wg potrzeb</p> <p>I etap: INF 5 mg/kg mc i.v. w 0., 2. I 6. Tyg.</p> <p>II etap: INF 5 mg/kg co 8 tyg. lub wg potrzeb</p>	<p><u>Charakterystyka populacji INF:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - INF 3 mg/kg N=313 - Wiek w latach – 43,4 (12,6) - Okres trwania łuszczycy – 18,1lat - % BSA zajętej przez chorobę – 28,0 - PASI – 20,1 <p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PLC N=208 - Wiek w latach – 44,4 (12,5) - Okres trwania łuszczycy – 17,8 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 28,4 - PASI – 19,8 <p><u>Charakterystyka populacji INF:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - INF 5 mg/kg N=314 - Wiek w latach – 44,5 (13,0) - Okres trwania łuszczycy – 19,1 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 28,7 - PASI – 20,4 <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - umiarkowana do ciężkiej łuszczyca plackowata, - wskazania do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej, - PASI ≥ 12, $\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przebyte poważne infekcje lub choroby limfoproliferacyjne, - aktywna gruźlica, - terapia INF w przeszłości. 	<p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PLC N=208 - Wiek w latach – 44,4 (12,5) - Okres trwania łuszczycy – 17,8 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 28,4 - PASI – 19,8 	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zgony, - PASI75, - PASI90, - PASI100, - Względna zmiana wyniku DLQI, - Zmiana wyn ku SF-36 PCS, - Zmiana wyn ku MCS, - Ocena PGA. <p>Ocena bezpieczeństwa</p>

Wyniki w analizie skuteczności dla porównania INF z PLC przedstawiono na podstawie 4 badań.

Metaanaliza wyników (10 tyg. okres obserwacji) wykazała, że w porównaniu z PLC prawdopodobieństwo uzyskania **PASI75**, **PASI50**, **PASI90**, **PASI** jest każdorazowo istotnie statystycznie większe dla INF (odpowiednio RB=17,40 [6,41; 47,19], RB=6,99 [2,54; 19,24], RB=53,94 [17,64; 164,89], RB=39,40 [4,29; 378,62]).

Metaanaliza wyników (10 tyg. okres obserwacji) wykazała, że w grupie INF nasilenie zmian skórnych mierzone **względna zmianą wyniku PASI** było istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie PLC (WMD=78,94 [72,00; 85,88]).

Zauważono, że w po 10 tyg. okresie trwania terapii jakość życia w skali **DLQI** była istotnie statystycznie wyższa w grupach przyjmujących INF, aniżeli w grupach przyjmujących PLC.

Metaanaliza wyników (10 tyg. okres obserwacji) wykazała, że w porównaniu z PLC prawdopodobieństwo uzyskania **względnej zmiany DLQI** jest istotnie statystycznie większe dla INF (WMD=-9,58 [-10,39; -8,77]).

Zmiany wyniku **SF-36 PCS** oraz **SF-36 MCS** były analizowane w dwóch pracach (*Menter 2007* i *Reich 2005*). Każdorazowo stwierdzono znamienne różnice na korzyść INF w porównaniu do PLC.

Metaanaliza wyników (10 tyg. okres obserwacji) wykazała, że w porównaniu z PLC prawdopodobieństwo uzyskania **oceny PGA: „czysta”** lub **„prawie czysta”** jest istotnie statystycznie większe dla INF (RB=18,70 [3,47; 100,83]).

Badania UST vs PLC

Zgodnie z aktualnym ChPL dla UST, w przypadku łuszczyca plackowatej (zwykłej) zaleca się dawkę 45 mg lub 90 mg UST podawane w 0. i 4. Tyg., a następnie co 12 tygodni. Ustekinumab podawany jest we wstrzyknięciu dożylnym (zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi).

Aby przeprowadzić porównanie pośrednie z ADA, wnioskodawca włączył 2 RCT porównujące UST vs PLC opisane w 4 publikacjach: *Leonardi 2008 (PHOENIX 1)* oraz *Papp 2008 (PHOENIX 2)*. W badaniach uczestniczyli pacjenci z łuszczyką zdefiniowaną jako umiarkowaną lub ciężką w stopniu zaawansowania umiarkowanym lub ciężkim. Wszystkie badania charakteryzują się wysoką wiarygodnością (4 lub 5 punktów skali Jadad, na 5 punktów stanowiących ilość maksymalną).

Tabela poniżej przedstawia charakterystykę uwzględnionych badań oraz populacji włączonych.

Tabela 28. Charakterystyka badań nad UST włączonych przez wnioskodawcę do porównania pośredniego z ADA

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe	
PHOENIX 1 2008	<p>Badanie wieloośrodkowe, RCT</p> <p>Badanie przeprowadzone metodą podwójnego zaślepienia (pacjenci otrzymywali tę samą liczbę iniekcji w tym samym okresie)</p> <p>Randomizacja w stosunku 1:1 metodą minimalizacji typu biased-coin przy użyciu interaktywnego systemu reagującego na głos.</p> <p>Analiza mITT</p> <p>Okres interwencji: I etap: 12 tyg. II etap: 28 tyg. III etap: 38 tyg.</p> <p>Okres obserwacji: 76 tyg.</p>	<p>I etap: UST 90 mg i.v. w 0., 4. I co 12 tyg.</p> <p>II etap: UST 90 mg i.v. co 12 tyg.</p> <p>III etap: pts z PASI ≥75% ponowna randomizacja: a) UST 90 mg i.v. co 12 tyg. b) PLC do utraty efektu, później UST 90 mg co 12 tyg.</p> <hr/> <p>I etap: PLC w 0., 4. Tyg. II etap: i.v. w 12., 16 tyg. i co 12 tyg. a) UST 45 mg b) UST 90 mg</p> <p>III etap: PLC do utraty efektu, później kontynuacja dawki z etapu II – co 12 tyg. a) UST 45 mg b) UST 90 mg</p>	<p><u>Charakterystyka populacji UST:</u> - UST 45 mg N=255 - Wiek w latach – 44,8 (12,5) - Okres trwania łuszczycy – 19,7 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 27,2 - PASI – 20,5</p> <p>- UST 90 mg N=256 - Wiek w latach – 46,2 (11,3) - Okres trwania łuszczycy – 19,6 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 25,2 - PASI – 19,7</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥18 lat, - łuszczyca plackowata ≥6 mies. (≥10% BSA zajętej przez chorobę, PASI ≥12), - zakwalifikowani do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - łuszczyca inna niż plackowata, - przewlekła choroba infekcyjna lub infekcje oportunistyczne w wywiadzie, - nowotwór w przebiegu ostatnich 5 lat (inny niż pomyślnie wyleczony podstawnokomórkowy rak skóry), - gruźlica (utajona lub aktywna), - przyjmowanie substancji oddziałujących specyficznie z IL-12 lub IL-23, - przyjmowanie leków biologicznych lub eksperymentalnych w ciągu ostatnich 3 mies., - terapia ogólnoustrojowa lub fototerapia w okresie 4 tyg. poprzedzających badanie, - terapia miejscowa 2 tyg. przed rozpoczęciem badania.</p>	<p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u> - PLC N=255 - Wiek w latach – 44,8 (11,3) - Okres trwania łuszczycy – 20,4 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 27,7 - PASI – 20,1</p>	<p>Ocena skuteczności: - PASI75, - PASI50, - PASI90, - PASI100, - % zmiany PASI, - Czas do utraty PASI, - Ocena PGA, - Ocena DLQI, - Ocena SF-36-PCS, - Ocena SF-36-MCS, - Ocena SF-36 (inne kategorie).</p> <p>Ocena bezpieczeństwa</p>
PHOENIX 2 2008	<p>Badanie wieloośrodkowe, RCT</p> <p>Brak dokładnego opisu metody zaślepienia</p> <p>Randomizacja w stosunku 1:1:1 ze stratyfikacją; metodą minimalizacji (typu biased-coin) przy użyciu</p>	<p>I etap: UST 45 mg i.v. w 0., 4. I co 12 tyg.</p> <p>II etap: UST 45 mg i.v. co 12 tyg.</p> <p>III etap: pts z PASI50 – 75% ponowna randomizacja:</p>	<p><u>Charakterystyka populacji UST:</u> - UST 45 mg N=409 - Wiek w latach – 45,1 (12,1) - Okres trwania łuszczycy – 19,3 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 25,9 - PASI – 19,4</p>	<p><u>Charakterystyka populacji PLC:</u> - PLC N=410 - Wiek w latach – 47 (12,5) - Okres trwania łuszczycy – 20,8 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 26,1 - PASI – 19,4</p>	<p>Ocena skuteczności: - PASI75, - PASI50, - PASI90, - PASI100, - % zmiany PASI, - Czas do utraty PASI, - Ocena PGA, - Ocena w skali Hospital Anxiety and Depression Scale</p>

	<p>interaktywnego systemu reagującego na głos</p> <p>Analiza mITT</p> <p>Okres interwencji: I etap: 12 tyg.</p> <p>II etap: 16 tyg.</p> <p>III etap: 24 tyg.</p> <p>Okres obserwacji: 52 tyg.</p>	<p>a) UST 45 mg i.v. co 8 tyg. b) UST 45 mg i.v. co 12 tyg.</p> <hr/> <p>I etap: UST 90 mg w 0., 4. Tyg. i co 12 tyg.</p> <p>II etap: UST 90 mg i.v. co 12 tyg.</p> <p>III etap: pts z PASI50 – 75% ponowna randomizacja: a) UST 90 mg i.v. co 8 tyg. b) UST 90 mg i.v. co 12 tyg.</p> <hr/> <p>I etap: PLC w 0., 4. Tyg.</p> <p>II etap: i.v. w 12., 16., tyg. i co 12 tyg. a) UST 45 mg b) UST 90 mg</p> <p>III etap: kontynuacja etapu II</p>	<p>- UST 90 mg N=411 - Wiek w latach – 46,6 (12,1) - Okres trwania łuszczycy – 20,3 lat - % BSA zajętej przez chorobę – 27,1 - PASI – 20,1</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat, - łuszczyca plackowata ≥ 6 mies. ($\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę, PASI ≥ 12), - zakwalifikowani do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - łuszczyca inna niż plackowata, - przewlekła choroba infekcyjna lub infekcje oportunistyczne w wywiadzie, - nowotwór w przebiegu ostatnich 5 lat (inny niż pomyślnie wyleczony podstawnokomórkowy rak skóry), - gruźlica (utajona lub aktywna), - przyjmowanie substancji oddziałujących specyficznie z IL-12 lub IL-23, - przyjmowanie leków biologicznych lub eksperymentalnych w ciągu ostatnich 3 mies., - terapia ogólnoustrojowa lub fototerapia w okresie 4 tyg. poprzedzających badanie, - terapia miejscowa 2 tyg. przed rozpoczęciem badania.</p>		<p>(HADS).</p> <p>Ocena bezpieczeństwa: - Działania niepożądane ogółem, - Działania niepożądane z podziałem na zdarzenia, - Poważne działania niepożądane, - Ciężkie działania niepożądane, - Infekcje ogółem, - Poważne infekcje, - Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych, - Przerwanie leczenia ogółem.</p>
--	---	--	---	--	--

Wyniki w analizie skuteczności dla porównania UST vs PLC przedstawiono na podstawie 2 badań.

Metaanaliza wyników (12 tyg. okres obserwacji) wykazała, że w porównaniu z PLC prawdopodobieństwo uzyskania **PASI75**, **PASI50**, **PASI90**, **PASI100** jest każdorazowo istotnie statystycznie większe dla UST niezależnie od podawanej dawki – 45 mg bądź 90 mg. Dla UST 45 mg odpowiednio $RB_{PASI75}=19,3$ [12,89; 28,99], $RB_{PASI50}=8,30$ [6,59; 10,44], $RB_{PASI90}=34,92$ [17,44; 69,93] oraz $RB_{PASI100}=106,16$ [14,86; 758,26]. Dla UST 90 mg odpowiednio $RB_{PASI75}=20,85$ [13,92; 31,24], $RB_{PASI50}=8,73$ [6,95; 10,98], $RB_{PASI90}=34,49$ [8,97; 132,64] oraz $RB_{PASI100}=102,69$ [14,37; 733,80].

Metaanaliza wyników (12 tyg. okres obserwacji) wykazała istotne statystycznie różnice na korzyść UST w dawce 45 mg (WMD=70,66 [67,42; 73,89]), jak również UST w dawce 90 mg (WMD=73,82 [6,97; 80,68]) we **względnej zmianie PASI**.

W każdym badaniu zauważono, że w po 12 tyg. okresie trwania terapii jakość życia w skali DLQI była istotnie statystycznie wyższa w grupach przyjmujących UST niezależnie od dawki, aniżeli w grupach przyjmujących PLC.

Zmiany wyniku **SF-36 PCS** oraz **SF-36 MCS** były analizowane w jednej pracy (*Leonardi 2008*). Każdorazowo stwierdzono znamienne różnice na korzyść UST zarówno w dawce 45 mg, jak i 90 mg w porównaniu do PLC.

W każdym z badań stwierdzono istotną statystycznie różnicę na korzyść UST niezależnie od podanej dawki w **ocenie PGA**: „czysta” lub „prawie czysta”. Metaanaliza wyników (12 tyg. okres obserwacji) wykazała, że w porównaniu z PLC prawdopodobieństwo uzyskania oceny PGA jest istotnie statystycznie większe dla UST w dawce 45 mg ($RB=14,42$ [10,12; 20,55]) oraz w dawce 90 mg ($RB=15,29$ [10,74; 21,77]).





3.3.5. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W ramach przeglądu systematycznego wyszukano 3 RCT porównujące ADA z PLC: Gordon 2006, Menter 2008 i Saurat 2008. Badania te są badaniami rejestracyjnymi. Pacjenci włączeni do nich cierpieli na łuszczycę plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego: od rozpoznania choroby minęło >1 rok, 66% z nich miało PASI 12-20, PGA o stopniu umiarkowanym u 52%, ciężkim u 42 % i bardzo ciężkim u 6%. 57% pacjentów miało BSA \geq 20%. Większość pacjentów wcześniej otrzymywała terapię naskórną, fototerapię i/lub leczenie niebiologiczne systemowe.

Ogólnie obraz populacji między badaniami był porównywalny, jakkolwiek w badaniu Gordon 2006 kryterium włączenia pacjentów określone na podstawie parametru BSA wynosiło \geq 5%, zatem granica była niższa, niż wymagana zapisami proponowanego PL i populacja ta miała mniejsze nasilenie choroby niż w pozostałych 2 badaniach, gdzie BSA >10%.

W każdym z uwzględnionych badań leczenie ADA rozpoczynano od dawki inicjującej 80mg, następnie wprowadzano dawkę 40mg co 2 tygodnie/EOW. Badania rozpoczynały się od etapu podwójnie zaślepionego trwającego 12 (Gordon 2006) lub 16 tygodni (Menter 2008 i Saurat 2008), po czym następował etap odślepiony.

We wszystkich badaniach pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi PASI75, czyli odsetek osób z redukcją PASI o min. 75%, w ostatnim tygodniu trwania badań. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności ADA vs PLC dla ostatnich tygodni obserwacji w pierwszych, zaślepionych etapach badań przedstawia tabela poniżej.

Tabela 29. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania ADA vs PLC

Punkt końcowy	RB/WMD [95% CI]	NNT [95% CI]
<i>Punkty końcowe dychotomiczne</i>		
PASI75 (metaanaliza 3 badań, 12-16 tydz.)		
PASI50 (Saurat 2008, 16 tydz.)		
PASI90 (metaanaliza Menter 2008 i Saurat 2008, 16 tydz.)		
PASI100 (metaanaliza 3 badań, 12-16 tydz.)		
Uzyskanie oceny PGA „czysta” lub „prawie czysta” (metaanaliza 3 badań, 12-16 tydz.)		
<i>Punkty końcowe mierzalne</i>		
Względna zmiana PASI (metaanaliza 3 badań, 12-16 tydz.)		-
Zmiana wyniku DLQI (metaanaliza 3 badań, 12-16 tydz.)		-

W odniesieniu do bezpieczeństwa ADA można stwierdzić, że większość raportowanych zdarzeń niepożądanych określona została jako łagodne bądź umiarkowane, niewiele było zdarzeń ciężkich. Zazwyczaj AE występowały częściej w grupie ADA niż PLC, w grupie ADA powodowały wcześniejsze zakończenie udziału u nie więcej niż 9% pacjentów. Najczęściej raportowanymi AE były infekcje, w największym populacyjnie badaniu Menter 2008 ich częstość w grupie ADA wynosiła 28,9% i była znamienne wyższa niż w grupie PLC (22,4%, $p=0,019$). Infekcyjne SAE stanowiły mniejszość wszystkich infekcyjnych AE. W w/w badaniu w całym okresie stosowania ADA – od 1, poprzez 2 i kolejne lata do 160 tygodnia – zdarzenia na pacjento-rok wykazują trendy malejące dla zdarzeń niepożądanych ogółem (odpowiednio 314,1, 193,7 i 161,9), a rosnące dla ciężkich zdarzeń niepożądanych (odpowiednio 5,9, 7,9 i 9,3) i zastoinowej niewydolności serca (odpowiednio $<0,1$, 0,2 i 0,8). Po pierwszym roku maleje, a później stabilizuje się częstość reakcji alergicznych (odpowiednio 0,8, 0,4 i 0,4), częstość nowotworów wyłączając raki skóry i chłoniaki po pierwszym roku rośnie, ale później się stabilizuje (odpowiednio 0,5, 1,0 i 0,9).

Ostatecznie, zgodnie z ChPL Humira do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych zaliczyć można zakażenia (głównie zapalenie nosogardzieli, zakażenie dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy oraz bóle mięśniowo szkieletowe.

Zgodnie z EPAR Humira, podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany prowadzić program edukacyjny skierowany do fachowych pracowników służby zdrowia informujący o ryzyku zwiększonego ryzyka wystąpienia infekcji, w tym infekcji oportunistycznych i gruźlicy, chłoniaków, nieczerniakowych raków skóry i innych nowotworów złośliwych, zaburzeń demielinizacyjnych w obrębie centralnego układu nerwowego i zastoinowej niewydolności serca w czasie stosowania leku.



4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, autorzy AW przeszukali bazy MEDLINE (via PubMed), CEAR (Cost-Effectiveness Analysis Registry), NHS Evidence oraz ISPOR.

W strategii użyto co do zasady prawidłowych słów kluczowych oraz operatorów Boole'a. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniu 23 kwietnia 2012 r.

Spośród 1565 uzyskanych rekordów 1515 pozycji wykluczono z powodu braku zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy. W wyniku analizy pełnotekstowej ostatecznie do analizy włączono 18 opracowań oraz dodatkowo 3 pozycje zidentyfikowane na podstawie referencji pełnych tekstów publikacji, jako dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego (do analizy dopuszczono wszystkie odnalezione analizy ekonomiczne przeprowadzone w populacji pacjentów z łuszczycą w stopniu umiarkowanym lub ciężkim).

Spośród wyszukanych analiz 7 dotyczyło stosowania adalimumabu u dorosłych pacjentów z łuszczycą.

Tabela 30. Opublikowane analizy ekonomiczne dotyczące stosowania adalimumabu w łuszczycy

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Zadeklarowanym przez wnioskodawcę celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania adalimumabu [REDACTED]

Populacja, interwencja i komparatory zostały zatem zdefiniowane jak w analizie efektywności klinicznej, z tym że badania wyszukane w ramach analizy klinicznej [REDACTED]

[REDACTED] Kwestia ograniczonych danych dotyczyła zarówno technologii wnioskowanej, jak również wybranych komparatorów.

Technika analityczna

Wnioskodawca przedłożył [REDACTED]

Cechy charakterystyczne populacji chorych na łuszcycę pospolitą mające wpływ na wyniki analizy (masa ciała, wiek, płeć) zaczerpnięto z badań odnalezionych w ramach analizy klinicznej. Wyznaczono dla nich wartości średnie ważone liczbą pacjentów (z obliczeń wyłączono publikacje podające jedynie mediany). Parametry dotyczące skuteczności porównywanych interwencji zostały wyznaczone na podstawie metaanalizy wyników randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej.

[REDACTED]

Pozostałe parametry (utrata odpowiedzi na leczenie, czas trwania remisji, współczynnik śmiertelności) uzyskano z przeglądu literatury. Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uzyskano z publikacji wyszukanych w ramach przeglądu systematycznego baz Medline oraz CEA Registry.

Można stwierdzić, że wybrana technika analityczna jest prawidłowa. [REDACTED]

Porównywane interwencje

Jako komparatory dla adalimumabu prawidłowo dobrano inne leki biologiczne finansowane w terapii ciężkiej postaci łuszczyca plackowatej.

Adalimumab, etanercept i infliksymab (będące inhibitorami TNF) oraz ustekinumab (będący inhibitorem IL12/23) od 1 lipca 2010 r. finansowane były w terapii ciężkiej postaci łuszczyca plackowatej (zdefiniowanej

⁶ Nie przyjęto powszechnie jednolitej terminologii określającej stopień nasilenia łuszczyca w zależności od wartości wskaźnika PASI. Wydaje się, że najczęściej postać średniociężką rozpoznaje się, gdy zmiany zajmują ponad 10% powierzchni skóry, lub gdy wskaźnik PASI wynosi od 10 do 20 punktów, a postać ciężką, gdy zmiany skórne zajmują powyżej 20% powierzchni, lub gdy wskaźnik PASI jest wyższy niż 20 punktów (Kirby 2000). [REDACTED]

jako PASI>10, BSA>10 i DLQI>10) w ramach świadczeń wykonywaną w obrębie grupy JGP „Ciężka łuszczyca” (J40), zaś od 6 kwietnia 2011 r. w ramach Katalogu świadczeń do sumowania NFZ jako lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia (kod produktu – 5.53.01.0001430).⁷

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 r. w załączniku B.47 ogłoszony został program lekowy „Leczenie ciężkiej postaci łuszczyca plackowatej (ICD: L40.0)” określający zasady stosowania **ustekinumabu (PL UST)**. Dnia 11 stycznia 2013 roku Narodowy Fundusz Zdrowia przedstawił do konsultacji społecznych projekt zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe), który to projekt odnosi się do w/w programu lekowego dla ustekinumabu. Uwagi zbierane będą do 1 lutego 2013 roku, zatem po tym czasie można się spodziewać rzeczywistego wejścia PL UST w życie (patrz pkt 2.5.3. powyżej).

W chwili obecnej w AOTM równolegle prowadzona jest ocena wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Enbrel (**etanercept**) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczyca plackowatej etanerceptem (ICD10: L40.0)”.

W odniesieniu do **infliksymabu**, mimo pozytywnych opinii Rady Konsultacyjnej oraz Prezesa AOTM, do tej pory lek nie znalazł się na wykazie leków refundowanych, nie jest również dostępny projekt programu lekowego dotyczący stosowania tego leku.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (NFZ+pacjent). Ze względu na fakt, że koszt terapii lekami biologicznymi w ramach programu lekowego jest w całości pokrywany przez płatnika publicznego (płatnik publiczny ponosi w pełni koszty kwalifikacji, substancji, podania, badań diagnostycznych), jedynym uwzględnionym w analizie kosztem współdzielonym przez płatnika publicznego i pacjentów jest koszt terapii wspomagającej (w przypadku braku/utruty odpowiedzi na leczenie w analizie przyjęto stosowanie metotreksatu). Ze względu na bardzo niski koszt dziennej dawki metotreksatu ponoszony przez pacjentów przyjęto, że jest to koszt pomijalny i nie został on uwzględniony w analizie podstawowej.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto [REDAKTOWANE]. Łuszczyca jest chorobą przewlekłą, gdzie koszty i efekty zdrowotne leczenia biologicznego ujawniają się przez cały okres życia pacjentów, [REDAKTOWANE]. Ze względu na brak długoterminowych badań pozwalających na określenie parametrów skuteczności leczenia w miarę upływu czasu, przyjęcie horyzontu dożywoźnego prowadziło do wzrostu niepewności oszacowań.

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytocznymi, w analizie przyjęto stopę dyskontową w wysokości 3,5% dla efektów zdrowotnych oraz 5% dla kosztów.

Koszty

[REDAKTOWANE]

⁷ Ściśle, aktualna wycena świadczeń w ramach, których rozliczana jest obecnie terapia łuszczyca ciężkiej zawarta jest w dwóch obszarach: w katalogu świadczeń odrębnych jako „hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczyca” (kod: 5.52.01.0001490) oraz w katalogu do sumowania jako „lek lub wyrób medyczny niezawarty w kosztach świadczenia” (kod: 5.53.01.00001430) i znajduje się w Zarządzeniu Prezesa NFZ Nr 72/2011/DSOZ z dnia 20 października 2011 r. oraz Zarządzeniu Nr 11/2012/DSOZ z dnia 28 lutego 2012 r.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

8 [Redacted]

⁹ Preparaty zawierające etanercept oraz infliksymab znajdują się odpowiednio w grupie limitowej: 1050.2, blokery TNF – etanercept i 1050.3, blokery TNF – infliksimab.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Model

W analizie wykorzystany został kohortowy model Markowa sporządzony w skoroszybie MS Excel® 2010.

Modelowanie przeprowadzono dla oceny zasadności stosowania adalimumabu w miejsce entanerceptu, infliksymabu lub ustekinumabu w leczeniu dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą, symulując konsekwencje kliniczne i kosztowe porównywanych interwencji.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie ([REDACTED]), pacjent kontynuuje terapię biologiczną, co wiąże się z pozostaniem w stanie „*Active treatment*”, aż do momentu utraty odpowiedzi na leczenie. Utrata odpowiedzi na leczenie jest modelowana w analizie za pomocą odsetka pacjentów przerywających terapię biologiczną. Zgodnie z zapisami projektu PL utrata odpowiedzi na leczenie może zostać stwierdzona jedynie w wyniku przeprowadzenia odpowiednich testów diagnostycznych. Monitorowanie terapii lekami biologicznymi w łuszczycy odbywa się - w razie kontynuacji zastosowanej terapii - w odstępach miesięcznych (tzn. co cykl w modelu). Wobec tego w analizie przyjęto, że pacjenci, którzy kontynuują terapię biologiczną, mogą przejść do kolejnego stanu w modelu (utrata odpowiedzi na leczenie biologiczne) w każdym cyklu licząc od momentu oceny efektywności zastosowanej terapii biologicznej.

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie (w momencie pierwszej oceny efektywności terapii), bądź też jej utraty (w późniejszych cyklach w modelu) pacjent przerywa stosowane dotychczas leczenie biologiczne i przechodzi do stanu „*No treatment*”, w którym pozostaje do końca okresu objętego analizą (brak możliwości podjęcia dalszego leczenia biologicznego). W analizie przyjęto, że pacjenci w stanie „*No treatment*” stosują leczenie dodatkowe.

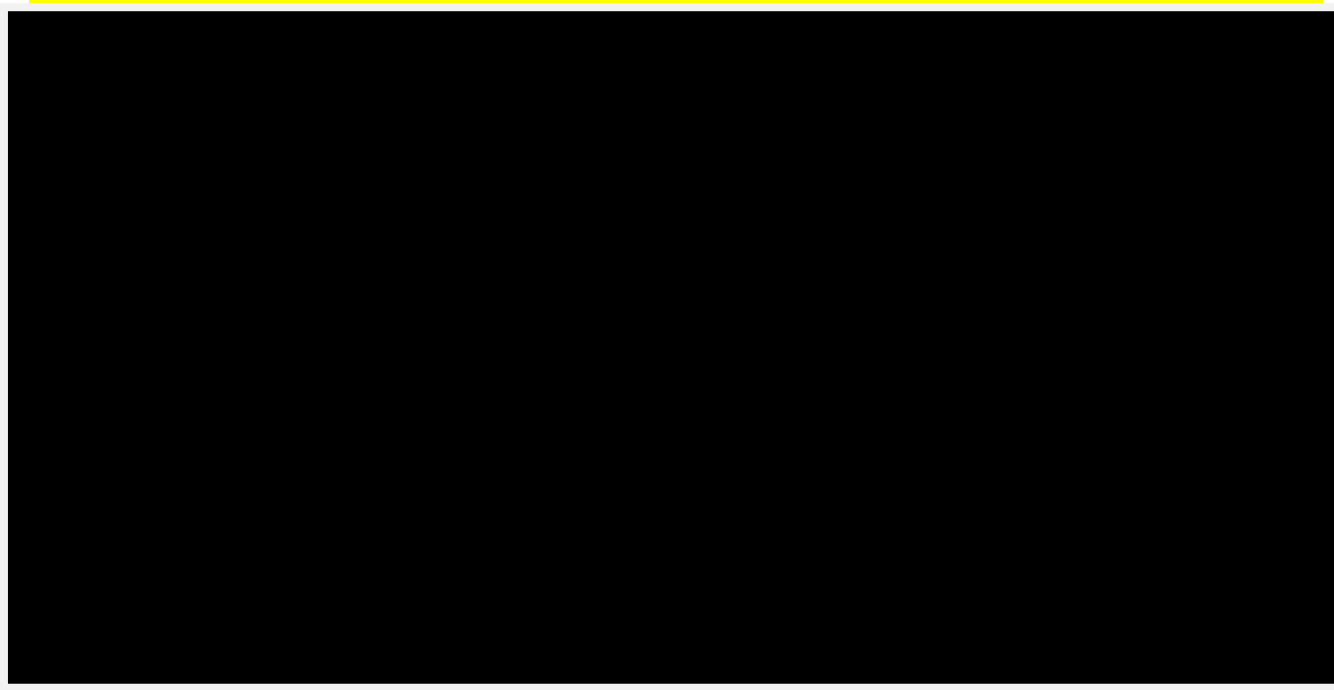
W przypadku wejścia w stan „*Remission*” ([REDACTED]), pacjent przerywa stosowane dotychczas leczenie biologiczne. W kolejnych cyklach możliwe jest wystąpienie nawrotu choroby. W przypadku, gdy u pacjenta nawrót choroby występuje w odstępie nie większym niż 20 tygodni od ostatniego podania leku, nie może być u niego rozpoczęte leczenie biologiczne. W takim przypadku pacjent przechodzi do stanu „*No treatment*” i włączana jest u niego terapia wspomagająca metotreksatem. Po upływie 20 tygodni od ostatniego podania leku pacjent przechodzi do stanu „*Active treatment*” i rozpoczyna kolejny cykl terapii lekiem biologicznym, w wyniku stosowania którego wystąpiła remisja choroby. W przypadku, gdy nawrót choroby następuje u pacjenta po okresie remisji dłuższym niż 20 tygodni od ostatniego podania leku, pacjent przechodzi do stanu „*Active treatment*” i rozpoczyna kolejny cykl terapii lekiem biologicznym, którego stosowanie wywołało remisję. W ramach analizy przyjęto, że pacjenci w stanie „*Remission*” nie stosują żadnego leczenia.

Z każdego stanu w jakim znajduje się pacjent, możliwe jest również przejście do stanu „*Death*”. Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów obliczono kompilując dane dotyczące współczynników śmiertelności dla łuszczycy oraz dane z tablic trwania życia z 2010 r. opublikowanych przez GUS. Stan „*Death*” jest stanem absorbującym i nie są do niego przypisane żadne koszty.

Jako miarę efektów zdrowotnych przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Każdej interwencji rozważanej w analizie przyporządkowano także koszty porównywanych terapii obejmujące: koszty leków biologicznych, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii, koszty kwalifikacji do terapii biologicznej oraz koszty leczenia wspomagającego.

Założono 4-tygodniową długość cyklu oraz [REDACTED]

Uproszczony schemat modelu Markowa przedstawia się poniżej.



Najważniejsze parametry przyjęte w modelu zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 31. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
Charakterystyka wyjściowa populacji		
[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]

¹⁰ Dane dla 12 tygodnia określono na podstawie wyników badań klinicznych dla 10 tygodnia.

			-
-			
	-	-	
	-	-	
	-		-
	-		
	-		
-			
	-		
	-	-	
	-		
	-		

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted text block]





4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	

Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populacja w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego, na podstawie którego określono średnie efektywności porównywanych produktów leczniczych, nie odpowiada ściśle (jest szersza od) populacji wynikającej z projektu PL. Można jednak uznać, że z braku innych danych, oszacowania oparte zostały na badaniach uwzględniających populację najbardziej zbliżoną do wnioskowanej.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
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	Zachodziła konieczność oparcia większości oszacowań na porównaniach pośrednich, które dotknięte są licznymi ograniczeniami.
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Uzasadniono przyjęcie [REDACTED].
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Pominięte zostały koszty zdarzeń niepożądanych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	

* - 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 AWA)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzona została walidacja modelu wnioskodawcy poprzez:

- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem faktycznym aktualnym na dzień złożenia wniosku;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

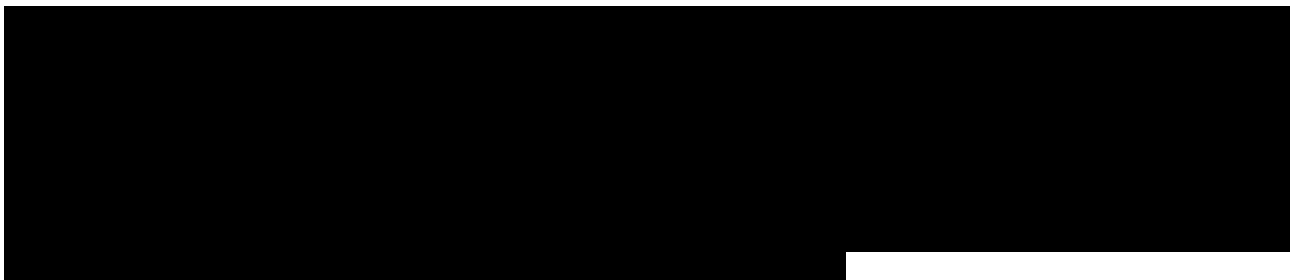
Można stwierdzić, że w powyższym zakresie model został prawidłowo skonstruowany.

Ograniczeniem modelu jest fakt, iż niektóre z przyjętych w nim założeń odbiegają od praktyki klinicznej w warunkach polskich określonej w projekcie PL ADA, co oznacza że wymodelowany przebieg leczenia może różnić się od rzeczywistego. Mianowicie:

[REDACTED]



¹¹ Badanie Gniadecki 2011 zostało wyselekcjonowane gdyż dotyczyło dość znacznej grupy pacjentów (N=747) i rozróżniało pacjentów rozpoczynających leczenie biologiczne oraz pacjentów już wcześniej leczonych lekami biologicznymi (w analizie podstawowej uwzględniono dane dla pacjentów wcześniej nieleczonych).



4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[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]				
[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 text block]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[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

Analitycy AOTM przeprowadzili własne obliczenia dotyczące ceny progowej wnioskowanego opakowania leku Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz. (+2 gaziki), EAN: 5909990005055, które - dla większej przejrzystości analizy - zostały zamieszczone powyżej w odpowiednich miejscach tekstu.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Humira (adalimumab) w leczeniu [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych adalimumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy pospolitej [REDACTED]

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową zdefiniowano w oparciu o kryteria kwalifikacji do projektu programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem”.

Perspektywa

Przyjęto perspektywę Narodowego Funduszu Zdrowia.

Horyzont czasowy

Kluczowe założenia

W analizie wyznaczono wydatki, jakie poniesie NFZ w przypadku:

- zachowania obecnego statusu refundacyjnego ADA, ETA, INF oraz UST w leczeniu łuszczycy plackowatej
- scenariusz aktualny – finansowanie w ramach Katalogu świadczeń do sumowania NFZ jako lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia, oraz

Koszty

W obliczeniach uwzględniono następujące kategorie kosztowe: leki, podanie leków (w ramach hospitalizacji i/lub przyjęcia ambulatoryjnego), kwalifikacja do leczenia, monitorowanie terapii/ryczałt za diagnostykę,

terapia wspomagająca. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy jest pominięcie kosztów pośrednich, a także kosztów bezpośrednich niemedyycznych

[Redacted text block]

Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted text block]



5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	Komentarz nr 1 pod tabelą
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	[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?	TAK	Założenia są zgodne co do danych aktualnych na czas złożenia przez wnioskodawcę wniosku refundacyjnego.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	W odniesieniu do aktualnej sprzedaży ADA, ETA, INF oraz UST w leczeniu łuszczyki plackowatej – patrz pkt 5.3.1.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria itp. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria itp. 15 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych i kosztów terapii wspomagających. Zostało to wskazane przez wnioskodawcę w ograniczeniach analizy.

Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	?	Komentarz nr 2 pod tabelą
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	-

Komentarz Agencji

1. Populacja docelowa

Populację docelową wnioskodawca prawidłowo zdefiniował w oparciu o kryteria kwalifikacji do projektu programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem”. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2. Liczba podań leków biologicznych

Na wyniki kosztów wyliczonych przez wnioskodawcę duży wpływ ma przyjęta liczba podań leków biologicznych w roku.

- w PL UST w analogicznym pkt D jest: „Leczenia trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w opisie przedmiotowego programu. Leczenie ustekinumabem w ramach programu należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, nie dłużej niż 48 tygodni. W uzasadnionych przypadkach potwierdzonych opinią Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Łuszczycy Plackowatej u niektórych pacjentów można zastosować w

ramach programu terapię trwającą powyżej 48 tygodni. Długość trwania takiej terapii określa Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Łuszczycy Plackowatej. U pacjentów, u których nie stwierdzono adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 28 tygodniach od podania pierwszej dawki ustekinumabu, należy przerwać leczenie i udział pacjenta w programie.(...)”

W odniesieniu do INF, brak jest na chwilę obecną projektu programu lekowego dla tego leku, dlatego również trudno jest odnieść się do liczby jego podań w roku.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Analiza podstawowa

Populacja docelowa

Tabela poniżej przedstawia liczebność populacji docelowej, w której ADA może być stosowany w scenariuszu aktualnym i prognozowanym w wynikach analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	██████ ██████ ██████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. aktualny)	██████ ██████ ██████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. Prognozowana)	██████ ██████ ██████

Ponadto, wnioskodawca wyznaczył liczby pacjentów, którzy w scenariuszu aktualnym stosują i w scenariuszu prognozowanym będą stosować inne oprócz ADA, terapie biologiczne – ETA, INF oraz UST. Wyniki prezentuje tabela poniżej.

Tabela 41. Liczba pacjentów, którzy w scenariuszu aktualnym stosują i w scenariuszu prognozowanym będą stosować inne oprócz ADA, terapie biologiczne oraz MTX

	Scenariusz prognozowany				Scenariusz aktualny		
	████	████	████	█	████	████	████
Populacja docelowa	████	████	████		████	████	████
Liczba pacjentów leczonych biologicznie	██	██	██		██	██	██
Adalimumab	██	██	██		██	██	██
Etanercept	██	██	██		██	██	██
Inflixymab	█	█	█		█	█	█
Ustekinumab	██	██	██		██	██	██

Analizując opinie ekspertów, do których zwrócili się analitycy Agencji, widać, że dane z analizy wnioskodawcy i dane przytoczone przez ekspertów są:

- całkowicie zbieżne w jednym przypadku – ██████████ wskazała: „Szacuje się, że liczba pacjentów z ciężką i umiarkowaną postacią łuszczycy będzie wynosić ogółem: 6104 chorych w r. 2013 i 6128 w r. 2014. Ocenia się, że z tej liczby do leczenia biologicznego ciężkiej łuszczycy (ogółem) zostałyby zakwalifikowanych: 781 chorych (12,85) w pierwszym roku obowiązywania nowych programów lekowych, a 904 (14,75%) – w drugim”¹² (ekspert powołuje się na publikację Palotai 2010).

- dość zbieżne w dwóch przypadkach – ██████████ wskazała: „Okolo 500-1000 osób w Polsce może wymagać terapii lekami biologicznymi. Dane te mają charakter szacunkowy i zależą od liczby innych nowych dostępnych metod terapeutycznych, w tym pozostałych leków biologicznych” (ekspert powołuje się na publikację Palotai 2010), natomiast ██████████ odpowiedział: „Szacuje się liczbę chorych na łuszczyce plackowatą na ok. 2% naszej populacji. Chorych ze szczególnie ciężką łuszczyca plackowatą w Polsce można szacować na około 5 tysięcy ludzi, a nowych przypadków w ciągu roku z ciężką łuszczyca plackowatą, mających wskazania do rozpoczęcia kuracji lekami biologicznymi może pojawić się do ok. 200 osób. Po objęciu refundacją leczenia adalimumabem łuszczyca plackowatej, przy założeniu, że tylko ten lek biologiczny byłby stosowany, mogłoby to dotyczyć nie więcej niż ok. 1500 osób rocznie. (...) Powyższe dane są jedynie szacunkowe, gdyż nie dysponujemy, jak na razie, w Polsce pełnym rejestrem chorych na łuszczycę.”

██████████, który wskazał, że „Łuszczyca jest jedną z najczęstszych dermatoz. Jej rozpowszechnienie ocenia się na 1,5-3% ogółu populacji rasy kaukaskiej (Krueger GG, Duvic M. Epidemiology of psoriasis: clinical issue. J Invest Dermatol, 1994:102:14-18). Około 30% chorych ma postać umiarkowaną lub ciężką schorzenia kwalifikującą się do ewentualnego leczenia biologicznego. W Polsce brak jest dokładnych danych epidemiologicznych rozprzestrzenienia łuszczycy, można jednakże sądzić, że częstość jej występowania jest podobna jak w innych krajach europejskich. Zapadalność na łuszczycę szacuje się na od 1200 do 1500 chorych rocznie. Szacuję i uważam, że w danym roku z pewnością liczba chorych objętych tym leczeniem (włączając wszystkie leki biologiczne przy ich dostępności w programach lekowych) nie przekroczy 1000-1200 chorych.

Dodatkowo, dane dotyczące wysokości refundacji leczenia pacjentów, u których sprawozdawano świadczenia dotyczące leczenia łuszczycy, przekazał Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia. Prezentuje je tabela poniżej.

Tabela 42. Wartość refundacji świadczeń dotyczących terapii biologicznej ciężkiej łuszczycy rozliczanej w ramach JGP

Rozliczane świadczenia	Kod produktu wg NFZ	Wartość refundacji (PLN)	Liczba pacjentów
2011		2 037 587,19	-
Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy	5.52.01.0001490	71 298,00	127
Lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia	5.53.01.0001430	1 966 289,19	116*
2012		2 246 810,70	-
Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy	5.52.01.0001490	61 724,04	146
Lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia	5.53.01.0001430	2 185 086,66	133**
Suma końcowa		4 284 397,89	522

*analiza poszczególnych numerów PESEL pacjentów wykazała, iż liczba pacjentów poniżej 18 roku życia, którą wykazano w sprawozdawczości NFZ w 2011 r. to jeden pacjent (17 lat)

**analogicznie analiza poszczególnych numerów PESEL, którą wykazano w sprawozdawczości NFZ w 11.2012 r wykazała iż osób poniżej 18 roku życia, nie było. Najmłodszy pacjent w zestawieniu za 11 miesięcy 2012 roku miał 18 lat.

W przekazanej korespondencji z dnia 6 grudnia 2012 r. znak: NFZ/CF/DGL/2012/073/0465/W/32123/TC Prezes NFZ podał dane dotyczące liczby pacjentów, dla których sprawozdawano świadczenia związane z

¹² Jak widać przyrównując dane wnioskodawcy i przytaczane przez eksperta, są one identyczne co do cyfry w każdej liczbie. Zauważyć należy, że do otrzymanych wartości wnioskodawca dochodził w ramach własnych kalkulacji, nie są to surowe dane z publikacji. Prawdopodobne jest zatem, że ekspert miał dostęp do przeliczeń wnioskodawcy. Zadeklarował brak konfliktu interesów.

leczeniem łuszczycy wg kodów Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10. Według szacunków NFZ wynikających ze sprawozdawczości świadczeniodawców w roku 2011 oraz na stan 22 listopada 2012 roku, pacjentów u których rozliczano świadczenia w ramach lecznictwa szpitalnego w procedurze 5.53.01.0001430 tj. *Lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia było odpowiednio 116 oraz 133 w ww. latach.* Szczegółowa analiza poszczególnych numerów PESEL pacjentów wykazała, iż liczba pacjentów poniżej 18 roku życia, których wykazano w sprawozdawczości NFZ w 2011 r. był to tylko jeden pacjent (w wieku 17 lat). Analogicznie analiza poszczególnych numerów PESEL pacjentów, którą wykazano w sprawozdawczości NFZ w 11.2012 wykazała, iż pacjentów poniżej 18 roku życia, nie było żadnego. Najmłodszy pacjent w zestawieniu za 11 miesięcy 2012 roku miał 18 lat. Zakres przekazanych danych uniemożliwia sprawdzenie w udziałów poszczególnych leków biologicznych tj. ETA, ADA, INF oraz UST.

Powyższe dane w porównaniu z założeniami autorów analiz dotyczącymi aktualnie leczonych ([REDACTED]), a danymi z NFZ za dwa minione lata różnią się nieznacznie. [REDACTED]

W chwili obecnej brak jest podstaw do odrzucenia tego założenia z uwagi na brak szczegółowych danych dotyczących rozliczonych świadczeń NFZ, jednakże nie jest wykluczone, iż kolejnych latach udziały poszczególnych substancji czynnych w Polsce nie zmieniają się.

Podkreślić także należy fakt, iż nie wszyscy pacjenci którzy kwalifikowaliby się do leczenia w ramach dedykowanego programu lekowego są obecnie leczeni w ramach lecznictwa szpitalnego (Jednorodne Grupy Pacjentów).

Wydatki

Poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej analizy wpływu na budżet.

[REDACTED TABLE]

Scenariusze

Kategoria	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria			

Kategoria			

Kategoria			

Kategoria			
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Kategoria			
[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]

Kategoria			
[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]

Kategoria			

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kategoria			
[Redacted header row]			
[Redacted header row]			

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kategoria			
[Redacted header row]			

Kategoria			

[Redacted text block]

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości zakładając zmienność następujących parametrów:

[Redacted text block]

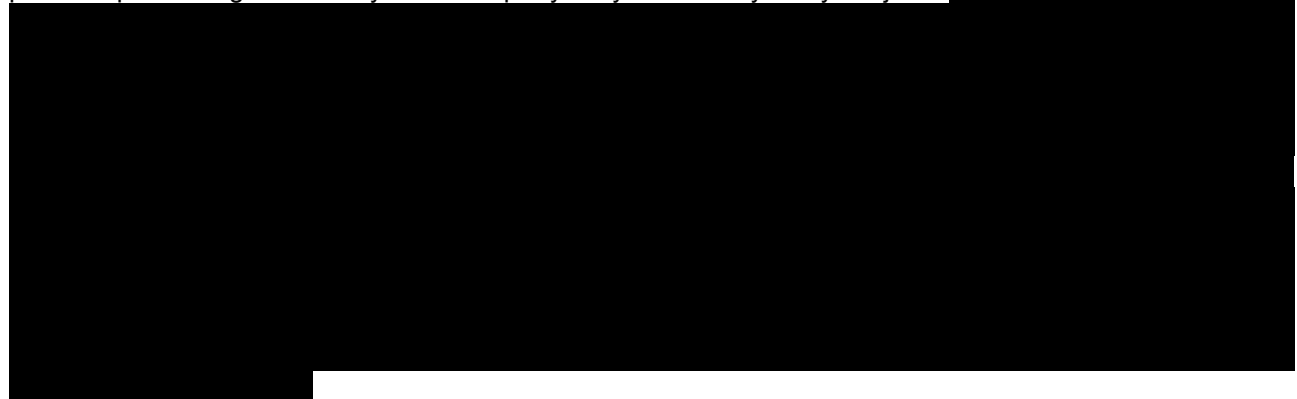
Przyjęte wartości parametrów jednokierunkowej analizy wrażliwości znajdują się w tabeli poniżej. Warianty 0 odnoszą się do wartości przyjętych w analizie podstawowej.

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		
		■	■	■
	■	■		
■	■	■		
	■	■		
	■	■		
■	■	■	■	■
	■	■	■	■
	■	■	■	■
■	■	■		
	■	■		
■	■	■		
	■	■		
	■	■		
	■	■		
	■	■		
■	■	■		
	■	■		
	■	■		
■	■	■		
	■	■		
■	■	■		
	■	■		

* dane dotyczą liczby pacjentów uzyskanych przez wnioskodawcę z notek prasowych opinii klinicystów mówiących o prognozach kwalifikacji pacjentów do nowopowstałych programów lekowych dedykowanych łuszczyce plackowatej

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych płatnika publicznego we wszystkich rozpatrywanych możliwych sytuacjach





Pozostałe wyniki uzyskane w analizie wrażliwości znajdują się w AW.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy było określenie przewidywanych wydatków NFZ w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych Humiry w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy pospolitej



W analizie wyznaczono wydatki, jakie poniesie NFZ w przypadku:

- zachowania obecnego statusu refundacyjnego ADA, ETA, INF oraz UST w leczeniu łuszczycy plackowatej
- scenariusz aktualny – finansowanie w ramach Katalogu świadczeń do sumowania NFZ jako lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia, oraz



W obliczeniach uwzględniono następujące kategorie kosztowe właściwe dla programów lekowych.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz pkt. 5.2 powyżej.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, które miałyby pozwolić zrównoważyć koszty refundacji leku Humira (adalimumab) dla płatnika publicznego poprzez uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów refundacji wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

Tabela 51. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązanie proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (rocznie)
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]



9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania adalimumabu w bardzo ciężkiej postaci łuszczyca plackowatej, 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.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 52. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Wielka Brytania, 2008</p>	<p>Rekomendacja opracowana zgodnie z zasadami <i>single technology appraisal</i></p>	<p>Adalimumab jest rekomendowany, jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z łuszczycą, u których rozważana jest terapia antagonistami TNF oraz gdy spełnione są następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ciężki stopień zaawansowania choroby (PASI\geq10 i DLQI\geq10); - brak odpowiedzi pomimo stosowania standardowych terapii ogólnodostępnych, w tym cyklosporyny, metotreksatu i PUVA; lub brak tolerancji albo przeciwwskazania do ich stosowania; <p>Terapia adalimumabem powinna być przerwana w sytuacji, gdy pacjenci nie uzyskali właściwej odpowiedzi na leczenie po 16 tygodniach stosowania produktu leczniczego.</p> <p>Właściwa odpowiedź na leczenie definiowana jest jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> •75% redukcja wyniku PASI (PASI75), •50% redukcja wyniku PASI (PASI50) oraz 5 punktowa redukcja DLQI. <p>Przy ocenie jakości życia w skali DLQI każdorazowo należy brać pod uwagę stopień niepełnosprawności pacjenta (niepełnosprawność fizyczna), jak również problemy lingwistyczne i inne powiązane z komunikacją z pacjentem.</p> <p>Należy przeprowadzić badania porównujące bezpośrednio leki z grupy antagonistów TNF w terapii pacjentów z łuszczycą.</p>
<p>British Association of Dermatologist (BAD), Wielka Brytania, 2009</p>	<p>Wytyczne zostały sporządzone w oparciu o metodologię rekomendowaną <i>dali</i> BAD oraz instrument AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation).</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi, leki biologiczne powinny być stosowane u pacjentów z ciężką postacią łuszczycy (PASI\geq10 i DLQI\geq10), u których choroba występuje w stopniu ciężkim przez okres przynajmniej 6 miesięcy i jest oporna na standardowe leczenie, a pacjenci są kandydatami do stosowania terapii ogólnoustrojowej. W wyjątkowych okolicznościach, u pacjentów z ciężką łuszczycą pomimo nie spełnienia wszystkich kryteriów, może być rozważone zastosowanie leczenia. Ponadto pacjenci muszą spełniać przynajmniej jedno z kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wyższe niż przeciętne ryzyko rozwoju toksyczności związanej ze stosowaniem leku lub występowanie tej toksyczności oraz brak możliwości zdożenia alternatywnej terapii standardowej (acitretin, cyklosporyna, metotreksat, wąskie pasmo UV, PUVA), - nietolerancja lub brak możliwości przyjmowania standardowej terapii ogólnoustrojowej, - choroba, która może być leczona ty ko przez powtórne leczenie pacjenta w warunkach szpitalnych, - istotna, współistniejąca choroba, która uniemożliwia stosowanie leków ogólnoustrojowych takich jak cyklosporyna i metotreksat, - ciężka, niestabilna, zagrażająca życiu postać łuszczycy łuszczyca erytrodermiczna lub krostkowa), - łuszczycowe zapalenie stawów spełniające kryteria określone przez British Society for Rheumatology w zakresie terapii antagonistami TNF w związku z chorobami skóry. <p>Adalimumab</p> <p>Leczenie powinno być zapoczątkowane dawką 80 mg podaną podskórnie w pierwszym tygodniu, a następnie dawką 40mg raz w tygodniu. Skuteczność terapii powinna oceniana być po 3-4 miesiącach leczenia.</p>
<p>American Academy of Dermatology (AAD) Stany Zjednoczone Ameryki, 2008</p>	<p>Przegląd literatury</p>	<p>American Academy of Dermatology wskazuje na stosowanie adalimumabu w łuszczycy w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego. Dawkowanie: 80 mg w 1. Tygodni, 40 mg w 2. Tygodniu, następnie 40 mg co 2 tygodnie, podskórnie.</p>
<p>The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) Australia, 2007</p>	<p>Wytyczne na podstawie rekomendacji ACR (American College of Rheumatology)</p>	<p>Zgodnie z wytycznymi, leki biologiczne (infliksymb, etanercept, adalimumab) mogą być stosowane u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy.</p>
<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</p>	<p>Rekomendacja opracowana zgodnie z</p>	<p>Terapia lekami biologicznymi jest rekomendowana kiedy nie występuje poprawa stanu pacjenta pomimo stosowania standardowych terapii ogólnoustrojowych, w tym cyklosporyny, metotreksatu lub PUVA; lub stwierdzony jest brak tolerancji a bo przeciwwskazania do ich stosowania (Siła rekomendacji A**).</p>

<p>(SIGN), Scottish Medicines Consortium (SMC) Szkocja, 2010</p>	<p>wytycznymi Multiple Technology Appraisal Guidance</p>	<p>Adalimumab wskazany jest w leczeniu zaawansowanej formy łuszczycy w dawce 40 mg tygodniowo.</p>
<p>Polskie Towarzystwo Dermatologiczne Polska, 2010</p>	<p>Przegląd literatury</p>	<p>Autorzy nie rekomendują żadnego leku biologicznego jako pierwszego leku z wyboru. Decyzję tę lekarz podejmuje sam, w zależności od indywidualnego przypadku i uwzględniając dane z piśmiennictwa na temat skuteczności i bezpieczeństwa. Należy podkreślić, że nieskuteczność jednego leku biologicznego nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania innego leku z tej samej grupy.</p> <p>W polskich realiach ekonomicznych do leczenia biologicznego powinni być kwalifikowani pacjenci z łuszczycą zwyczajną o średnim lub dużym nasileniu, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod tradycyjnej terapii ogólnej lub którzy mają przeciwwskazania do stosowania innych metod terapii ogólnej.</p> <p>Rekomendacje zalecają stosowanie adalimumabu w dawce początkowej wynoszącej 80 mg, a następnie po tygodniu 40 mg, i co 2 tyg. 40 mg jako dawka podtrzymująca.</p> <p>Stosowanie adalimumabu podobnie jak innych leków biologicznych: etanerceptu, ustekinumabu i infliksymabu, jest wskazane u pacjentów chorych na łuszczycę zwyczajną o średnim lub dużym nasileniu.</p> <p>Pacjent powinien spełniać wszystkie następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> •średnia i ciężka łuszczyca zwyczajna (PASI > 10 pkt i BSA > 10%); •łuszczyca 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. Przeciwwskazanie do danej terapii musi być oparte na zaleceniach producenta danego leku odnośnie do jego stosowania lub aktualnej wiedzy medycznej.
<p>Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum, 2009</p>	<p>Wytyczne sporządzone w oparciu o instrument AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation).</p>	<p>Terapia lekami biologicznymi jest rekomendowana kiedy nie występuje poprawa stanu pacjenta pomimo stosowania standardowych terapii ogólnoustrojowych, w tym cyklosporyny, metotreksatu lub PUVA bądź stwierdzono brak tolerancji lub przeciwwskazania do ich stosowania.</p> <p>Leczenie adalimumabem powinno zostać zapoczątkowane dawką 80 mg podaną podskórnie w pierwszym tygodniu, a następnie dawką 40 mg raz w tygodniu.</p>
<p>The Deutsche Dermatologische The Berufsverband Deutscher Dermatologen, 2012</p>	<p>-</p>	<p>Adalimumab wraz z etanerceptem i ustekinumabem są rekomendowane w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy, w szczególności w przypadku gdy wystąpiło niepowodzenie w leczeniu innymi lekami lub leczenie innymi lekami jest nie tolerowane lub przeciwwskazane.</p>

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 53. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<p>CADTH, Kanada, 2008</p>	<p>The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) rekomenduje terapię adalimumabem u pacjentów z ciężkimi, upośledzającymi postaciami łuszczycy, którzy spełniają wszystkie z wymienionych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany łuszczycowe musi być >10% i/lub powierzchniami zajętymi przez łuszczycę są twarz, ręce, stopy bądź okolice genitalne. - Pacjenci wykazują brak skuteczności, przeciwwskazania do stosowania bądź nietolerancję na leczenie metotreksatem oraz cyklosporyną. - Pacjenci wykazują brak skuteczności, nietolerancję bądź wskazują na utrudniony dostęp do fototerapii. <p>Dawką zalecaną jest dawka nie przekraczająca 40 mg adalimumabu co każde dwa tygodnie.</p> <p>Adalimumab osiągnął statystycznie istotne wartości PASI75 oraz PASI100 w porównaniu z placebo, metotreksatem. Stosowanie adalimumabu poprawiło również miary jakości życia. W największym RCT, pacjenci którzy nie osiągnęli PASI75 w 16 tygodniu trwania terapii (29%) wskazywali na mniejsze prawdopodobieństwo osiągnięcia poprawy w 28 tygodniu (17%) oraz w tygodniu 52 (16%).</p> <p>W dawkach rekomendowanych, roczny koszt adalimumabu (\$18,191) jest niższy aniżeli efalizumabu (\$21,420), który wcześniej został zarekomendowany przez CEDAC.</p>
<p>NICE, Wielka Brytania, 2008</p>	<p>Adalimumab jest rekomendowany, jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z łuszczycą, u których rozważana jest terapia antagonistami TNF oraz gdy spełnione są następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ciężki stopień zaawansowania choroby (PASI\geq10 i DLQI\geq10); - brak odpowiedzi pomimo stosowania standardowych terapii ogólnodostępnych, w tym cyklosporyny, metotreksatu i PUVA; lub brak tolerancji albo przeciwwskazania do ich stosowania; <p>Terapia adalimumabem powinna być przerwana w sytuacji, gdy pacjenci nie uzyskali właściwej odpowiedzi na leczenie po 16 tygodniach stosowania produktu leczniczego.</p> <p>Właściwa odpowiedź na leczenie definiowana jest jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> •75% redukcja wyn ku PASI (PASI75), •50% redukcja wyn ku PASI (PASI50) oraz 5 punktowa redukcja DLQI. <p>Przy ocenie jakości życia w skali DLQI każdorazowo należy brać pod uwagę stopień niepełnosprawności pacjenta (niepełnosprawność fizyczna), jak również problemy lingwistyczne i inne powiązane z komunikacją z pacjentem.</p> <p>Należy przeprowadzić badania porównujące bezpośrednio leki z grupy antagonistów TNF w terapii pacjentów z łuszczycą.</p>
<p>PBAC, Australia, 2008</p>	<p>PBAC nie był w stanie określić jednoznacznie swojej rekomendacji dotyczącej stosowania adalimumabu bądź efalizumabu na podstawie przedstawionych danych. Gdyby przyjąć, że adalimumab jest lepszy pod względem skuteczności aniżeli efalizumab, nie ma danych które potwierdzają opłacalność terapii adalimumabem nad terapią efalizumabem.</p> <p>PBAC odrzucił wnioski na podstawie niepewnych danych o skuteczności klinicznej oraz niepewną kosztowo-efektywność adalimumabu w przypadku porównań z efalizumabem.</p> <p>*Efalizumab nie jest produktem leczniczym dopuszczonym do obrotu na terenie Rzeczypospolitej.</p>
<p>HAS, Francja, 2008, 2010</p>	<p>Stosowanie produktu leczniczego HUMIRA® (adalimumab) jest wskazane w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych, którzy nie odpowiedzieli na inne ogólnoustrojowe zabiegi lecznicze, w tym terapię cyklosporyną, metotreksatem lub leczenia PUVA, lub u których te zabiegi są przeciwwskazane bądź źle tolerowane.</p>
<p>SMC, NHS Scotland, Szkocja 2010</p>	<p>Terapia lekami biologicznymi jest rekomendowana kiedy nie występuje poprawa stanu pacjenta pomimo stosowania standardowych terapii ogólnoustrojowych, w tym cyklosporyny, metotreksatu lub PUVA; lub stwierdzony jest brak tolerancji albo przeciwwskazania do ich stosowania.</p> <p>Adalimumab wskazany jest w leczeniu zaawansowanej formy łuszczycy w dawce 40 mg tygodniowo</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach



Kraj	Minimalna cena zbytu netto	Maksymalna cena zbytu netto	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)

[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]

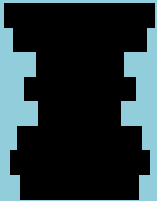
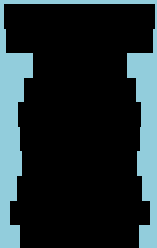
[REDACTED]

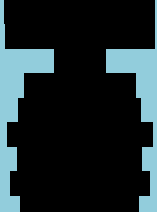
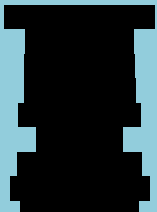
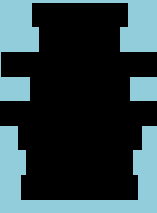
[REDACTED]

11. Opinie ekspertów

¹³ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

Tabela 55. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczyki plackowatej adalimumabem (ICD 10: L. 40.0)”

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p><u>Łuszczyca rozpoczyna się zwykle w młodym wieku, dotykając osób w okresie aktywności zawodowej.</u></p> <p>Przebieg łuszczyki, rozwijającej się zwykle już w młodym wieku, istotnie wpływa na funkcjonowanie chorego w rodzinie i w społeczeństwie, a także na jakość i czas jego pracy. W samych Stanach Zjednoczonych ocenia się, że koszt straconych na zwolnienia dni pracy i aktywności związanej z opieką nad chorymi wynosi ponad 100 mln USD rocznie. Skuteczne leczenie osób z ciężką łuszczyką przywraca ich do pełnej sprawności w pracy i do normalnego funkcjonowania w społeczeństwie</p> <p><u>Łuszczyca w istotny sposób zaburza funkcjonowanie i jakość życia chorych</u></p> <p>Wpływ ten jest szczególnie dotkliwy u osób z nasilonym procesem, nie reagującym lub słabo reagującym na leczenie konwencjonalne. Występujące problemy mają charakter zarówno fizyczny, jak i dotyczący psychiki pacjentów z łuszczyką. W badaniach klinicznych wpływ ten oceniono jako porównywalny z rakiem, zapaleniem stawów, nadciśnieniem tętniczym, chorobami serca, cukrzycą i depresją (3). 83% chorych stara się ukryć swoją chorobę, a niemal ¼ ma z jej powodu zaniżoną samoocenę (4). 7.2% hospitalizowanych chorych na łuszczykę zgłaszało spontaniczne myśli samobójcze (5). Uważa się więc, że tylko agresywna (szybka i skuteczna) interwencja terapeutyczna w takich przypadkach może istotnie wpłynąć na poprawę jakości życia pacjenta, zmieniając korzystnie model psychosocjalny jego funkcjonowania (3). Taką opcję leczniczą reprezentuje właśnie w tym wskazaniu terapia biologiczna adalimumabem, który w badaniach klinicznych wcześniej i znamienne statystycznie poprawiał jakość życia leczonych chorych (badanie RCT, ocena po 16 tyg.; p<0.001), przywracając ją w okresie oceny nawet nieznacznie ponad poziom notowany w populacji ogólnej (6).</p> <p><u>Adalimumab wykazuje optymalną skuteczność i analogiczny profil bezpieczeństwa, jak inne terapie biologiczne (opisane szczegółowo w dokumentacji załączonej do wniosku).</u></p>	<p>Uwzględniając kryteria włączenia do programu, które rezerwują stosowanie preparatu wyłącznie dla najcięższej chorych, nie ma istotnych czynników, które mogłyby eliminować konieczność finansowania terapii adalimumabem u chorych na ciężką postać łuszczyki jako opcji terapii biologicznej, tym bardziej, że nie obserwuje się tu efektu grupy, tzn. pacjenci oporni na leczenie jednym lekiem mają szansę uzyskać korzystny efekt terapeutyczny przy użyciu innego leku anty-TNF.</p>	<p>Finansowanie terapii adalimumabem u części chorych z ciężką postacią łuszczyki, według kryteriów opisanych w projekcie programu lekowego uważam za konieczne. Leczenie takie jest zgodne z aktualnym stanem wiedzy medycznej oraz z aktualnymi wytycznymi. Ze względu na oporność tej fazy łuszczyki na leczenie konwencjonalne, a czasem również na niektóre z opcji leczenia biologicznego, lekarz dermatolog, zajmujący się taką terapią, powinien mieć do wyboru kilka alternatywnych metod leczenia o podobnej skuteczności i zbliżonym profilu bezpieczeństwa.</p>
	<p>Łuszczyca plackowata jest przewlekłym i ciężkim schorzeniem, bardzo często predysponującym do rozwoju zespołu metabolicznego. Choroba ta często łączy się też z występowaniem zaburzeń psychologicznych, a nawet chorób psychicznych. Chorzy na łuszczykę plackowatą w większości czują się odrzuceni przez swoje środowisko, mają utrudnione kontakty interpersonalne i ogromne kłopoty z uzyskaniem odpowiedniej pracy. Problemy w życiu rodzinnym i pracy zawodowej, poza cierpieniem fizycznym, jakie niesie ze sobą łuszczyca plackowata, są główną przyczyną ich frustracji i częstego popadania w alkoholizm, co oprócz samej choroby powoduje dalsze wyniszczenie organizmu i przedwczesną śmierć. Leki biologiczne mające zastosowanie w łuszczyki, do których należy adalimumab, mają szansę przywrócić tych chorych do normalnego życia w społeczeństwie. Pacjenci z ciężką łuszczyką plackowatą leczeni adalimumabem zamiast być na zwolnieniach lekarskich czy rentach inwalidzkich obciążających budżet państwa mogą stać się ponownie ludźmi w pełni aktywnymi zawodowo. Są to moim zdaniem kluczowe przyczyny przemawiające za finansowaniem ze środków publicznych leczenia chorych na ciężką łuszczykę plackowatą lekiem biologicznym o nazwie adalimumab.</p>	<p>Osobiście nie widzę żadnych istotnych przyczyn, dla których we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych.</p>	<p>Uważam, nie ma żadnych powodów by wzorem innych krajów Unii Europejskiej w Polsce chorzy na ciężką łuszczykę plackowatą nie mogli być leczeni adalimumabem</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - skuteczność adalimumabu w pierwszych tygodniach leczenia oceniana wskaźnikiem PASI75 wynosi 53-80% - leczenie adalimumabem pozwala osiągnąć i utrzymać odpowiedź PASI75 na poziomie przekraczającym 60% pacjentów leczonych do 60 tygodni 		<p>Na podstawie dostępnych publikacji i rekomendacji PTD, leczenie biologiczne, m.in. przy zastosowaniu adalimumabu, przynosi najlepsze efekty terapeutyczne w przypadku ciężkiej łuszczycy plackowatej</p>
	<p>Łuszczyca jest przewlekłą chorobą skóry, mediowaną procesami immunologicznymi. Dermatoza ta w zasadniczy sposób obniża jakość życia pacjentów, ich funkcjonowanie w życiu społecznym i w okresie największej aktywności zawodowej. Zmiany łuszczycowe zlokalizowane na skórze, płytkach paznokciowych rąk, jak też zmiany zapalne stawów są powodem długotrwałych zwolnień lekarskich i świadczeń rentowych. Choroba często przyczynia się do środowiskowego wykluczenia i stygmatyzacji pacjentów. Dotychczasowe leczenie ma charakter objawowy i nie zapewnia długotrwałej remisji. Nadzieją na skuteczniejsze formy terapii są leki biologiczne, w tym adalimumab.</p> <p>Dane z literatury a także doświadczenia własne, wskazują zarówno na wysoki profil bezpieczeństwa, jak i kliniczną skuteczność preparatu, który podawany jest jedynie w przypadkach opornych na dotychczasowe formy terapii standardowej. Wysoka ocena skuteczności leków biologicznych wynika z wieloletnich badań eksperymentalnych i klinicznych. Humira (adalimumab) jest preparatem łatwym do samodzielnego stosowania, standardowo iniekcje wykonywane są co dwa tygodnie ale możliwa jest modyfikacja dawki poprzez skrócenie czasu do jednego tygodnia a także w przypadku leczenia podtrzymującego wydłużenie odstępów między iniekcjami do 4 tygodni, co w zasadniczy sposób obniża koszty leczenia a nie powoduje zwiększenia ryzyka działań ubocznych. Dawkowanie nie musi być dostosowywane do masy ciała pacjenta, co przyczynia się do łatwego ustalenia standardowej dawki.</p> <p>Z uwagi na możliwość produkowania przez system immunologiczny ustroju przeciwciał skierowanych przeciwko cząsteczce leku biologicznego efekt terapeutyczny preparatu może zmniejszać się w czasie długotrwałego leczenia. Badania wskazują na korzystny profil terapeutyczny adalimumabu, bowiem w porównaniu z innymi lekami blokującymi TNFα statystycznie najrzadziej dochodzi do produkcji przeciwciał</p>	<p>Jedynie względy ekonomiczne mogą być czynnikiem ograniczającym finansowanie terapii ze środków publicznych.</p>	<p>Finansowanie leczenia ciężkich postaci łuszczycy plackowatej adalimumabem uważam za wskazane i konieczne. Jest ono zgodne z aktualnym stanem wiedzy medycznej i wymieniane jest w ogólnosięwiatowych konsensusach terapeutycznych. Jest to forma terapii nie tylko alternatywna do konwencjonalnych sposobów leczenia ale również opcja terapii dla chorych na łuszczycę opornych na działanie innych leków biologicznych</p>
	<ul style="list-style-type: none"> •ponieważ jest kolejną alternatywą dla chorych, u których nie skutkują inne terapie •ponieważ wg danych na dzień dzisiejszy jest terapią nie obciążającą organizmu tak mocno, jak niektóre inne terapie •ponieważ wielu chorym pozwoli wrócić do życia rodzinnego, społecznego i zawodowego, odciążając system opieki społecznej 	<ul style="list-style-type: none"> •ponieważ miesięczne koszty terapii są wysokie i zachodzi obawa, że może to skutkować ograniczeniem środków na inne, tańsze technologie 	<p>Prawo do leczenia i równego traktowania wszystkich obywateli gwarantuje Konstytucja, tymczasem bez finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych pozostanie ona niedostępna dla niemal wszystkich chorych w naszym kraju ze względu na koszty, a przecież dla wielu chorych pozostaje ona jedyną nadzieją na godne życie.</p> <p>Z drugiej strony sumaryczne koszty społeczne stosowania przedmiotowej technologii mogą okazać się wcale nie tak wysokie, jeżeli uwzględnić pośrednie koszty, które będą ponoszone, jeżeli technologia nie zostanie wprowadzona, takie jak hospitalizacja chorego, koszt innych metod, zasiłki chorobowe, zasiłek dla bezrobotnych, nieodprowadzanie podatku przez chorego bezrobotnego itp.</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz. (+2 gaziki), EAN: 5909990005055 we wskazaniu: ciężka postać łuszczyca pospolitej w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczyca plackowatej adalimumabem (ICD 10: L. 40.0)” został przekazany do AOTM dnia 25.10.2012 r. w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono roboczy projekt programu oraz komplet analiz farmakoekonomicznych.

Problem zdrowotny

Łuszczyca plackowata/pospolita jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry (do 2% ogółu populacji w Polsce, Europie i USA), o przewlekłym i nawrotowym przebiegu, cechującym się zwiększoną proliferacją naskórka, a klinicznie złuszczającymi się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia trwałego śladu (żywoczerwone blaszki pokryte srebrzystymi łuskami). Łuszczyca jest chorobą niezakaźną. Nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, ale wywiera ogromny wpływ na stan psychiczny, fizyczny i socjalny chorego. Może doprowadzić do kalectwa fizycznego i znacznego obniżenia jakości życia. W Polsce, jak się szacuje, łuszczyca występuje u około 2% populacji. U ok. 2/3 chorych łuszczyca ma przebieg łagodny, u pozostałych rozwijają się jej cięższe postaci. Łuszczyca stawowa może współistnieć z łuszczycą zwykłą w 5-30% przypadków.

Alternatywne technologie medyczne

W dostarczonych analizach wnioskodawca wskazał inne leki biologiczne stosowane w leczeniu łuszczyca plackowatej – etanercept, infliksymab i ustekinumab. Wszystkie obecnie refundowane są w ramach lecznictwa szpitalnego. Wybór ten w opinii analityków Agencji jest prawidłowy.

Skuteczność

W ramach przeglądu systematycznego wyszukano 3 RCT porównujące ADA z PLC: Gordon 2006, Menter 2008 i Saurat 2008. Badania te są badaniami rejestracyjnymi. Pacjenci włączeni do nich cierpieli na łuszczycę plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego: od rozpoznania choroby minęło >1 rok, 66% z nich miało PASI 12-20, PGA o stopniu umiarkowanym u 52%, ciężkim u 42 % i bardzo ciężkim u 6%. 57% pacjentów miało BSA \geq 20%. Większość pacjentów wcześniej otrzymywała terapię naskórną, fototerapię i/lub leczenie niebiologiczne systemowe.

Ogólnie obraz populacji między badaniami był porównywalny, jakkolwiek w badaniu Gordon 2006 kryterium włączenia pacjentów określone na podstawie parametru BSA wynosiło \geq 5%, zatem granica była niższa, niż wymagana zapisami proponowanego PL i populacja ta miała mniejsze nasilenie choroby niż w pozostałych 2 badaniach, gdzie BSA >10%.

W każdym z uwzględnionych badań leczenie ADA rozpoczynano od dawki inicjującej 80 mg, następnie wprowadzano dawkę 40 mg co 2 tygodnie/EOW. Badania rozpoczynały się od etapu podwójnie zaślepionego trwającego 12 (Gordon 2006) lub 16 tygodni (Menter 2008 i Saurat 2008), po czym następował etap odślepiony.

We wszystkich badaniach pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi PASI75, czyli odsetek osób z redukcją PASI o min. 75%, w ostatnim tygodniu trwania badań. Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności ADA vs PLC dla ostatnich tygodni obserwacji w pierwszych, zaślepionych etapach badań przedstawia tabela poniżej.

Tabela 56. Zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania ADA vs PLC

Punkt końcowy	RB/WMD [95% CI]	NNT [95% CI]
<i>Punkty końcowe dychotomiczne</i>		
PASI75 (metaanaliza 3 badań, 12-16 tydz.)		
PASI50 (Saurat 2008, 16 tydz.)		
PASI90 (metaanaliza Menter 2008 i Saurat 2008, 16 tydz.)		
PASI100 (metaanaliza 3 badań, 12-16 tydz.)		
Uzyskanie oceny PGA „czysta” lub „prawie czysta”		

(metaanaliza 3 badań, 12-16 tydz.)		
<i>Punkty końcowe mierzalne</i>		
Względna zmiana PASI (metaanaliza 3 badań, 12-16 tydz.)		-
Zmiana wyniku DLQI (metaanaliza 3 badań, 12-16 tydz.)		-



Bezpieczeństwo

W odniesieniu do bezpieczeństwa ADA można stwierdzić, że większość raportowanych zdarzeń niepożądanych określona została jako łagodne bądź umiarkowane, niewiele było zdarzeń ciężkich. Zazwyczaj występowały częściej w grupie ADA niż PLC, w grupie ADA powodowały wcześniejsze zakończenie udziału u nie więcej niż 9% pacjentów. Najczęściej raportowanymi AE były infekcje, w największym populacyjnie badaniu Menter 2008 ich częstość w grupie ADA wynosiła 28,9% i była znamienne wyższa niż w grupie PLC (22,4%, p=0,019). Infekcyjne SAE stanowiły mniejszość wszystkich infekcyjnych AE. W w/w badaniu w całym okresie stosowania ADA – od 1, poprzez 2 i kolejne lata do 160 tygodnia – zdarzenia na pacjento-rok wykazują trendy malejące dla zdarzeń niepożądanych ogółem (odpowiednio 314,1; 193,7 i 161,9), a rosnące dla ciężkich zdarzeń niepożądanych (odpowiednio 5,9; 7,9 i 9,3) i zastoinowej niewydolności serca (odpowiednio <0,1; 0,2 i 0,8). Po pierwszym roku maleje, a później stabilizuje się częstość reakcji alergicznych (odpowiednio 0,8; 0,4 i 0,4), częstość nowotworów wyłączając raki skóry i chłoniaki po pierwszym roku rośnie, ale później się stabilizuje (odpowiednio 0,5; 1,0 i 0,9).

Ostatecznie, zgodnie z ChPL Humira do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych zaliczyć można zakażenia (głównie zapalenie nosogardzieli, zakażenie dróg oddechowych i zapalenie zatok), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (rumień, świąd, krwotok, ból lub obrzęk), bóle głowy oraz bóle mięśniowo szkieletowe.

Zgodnie z EPAR Humira, podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany prowadzić program edukacyjny skierowany do fachowych pracowników służby zdrowia informujący o ryzyku zwiększonego ryzyka wystąpienia infekcji, w tym infekcji oportunistycznych i gruźlicy, chłoniaków, nieczerniakowych raków skóry i innych nowotworów złośliwych, zaburzeń demielinizacyjnych w obrębie centralnego układu nerwowego i zastoinowej niewydolności serca w czasie stosowania leku.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

[Redacted]

13. Źródła

Problem zdrowotny

- Szczerkowska-Dobosz 2011** Genetyka łuszczycy – od badań sereologicznych antygenów zgodności tkankowej do badań asocjacyjnych całego genomu, *Przegląd Dermatol* 2011, 98, 377-383.
- Wielowieyska-Szybińska 2012** Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej, *Post Dermatol Alergol* 2012; ZZIX, 2: 123-127.
- Jabłońska 2008** Jabłońska S. (red.). *Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2008
- Szepietowski 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
- Szepietowski 2012** Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, et al.: Leczenie łuszczycy zwyczajnej - rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczyca łagodna, łuszczyca wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* 2012; 99(2): 83–96
- Henseler 1985** Henseler T, Christophers E: Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13(3): 450–456
- Tsoi 2012** Tsoi LC, Spain SL, Knight J, et al.: Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat Genet* 2012; 44(12): 1341–1348
- Jordan 2012a** Jordan CT, Cao L, Roberson EDO, et al.: Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF-kappaB, in psoriasis. *Am J Hum Genet* 2012; 90(5): 796–808
- Jordan 2012b** Jordan CT, Cao L, Roberson EDO, et al.: PSORS2 is due to mutations in CARD14. *Am J Hum Genet* 2012; 90(5): 784–795
- Marrakchi 2011** Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, et al.: Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 2011; 365(7): 620–628
- Hu 2012** Hu Z, Xiong Z, Xu X, et al.: Loss-of-function mutations in filaggrin gene associate with psoriasis vulgaris in Chinese population. *Hum Genet* 2012; 131(7): 1269–1274
- Tejasvi 2012** Tejasvi T, Stuart PE, Chandran V, et al.: TNFAIP3 gene polymorphisms are associated with response to TNF blockade in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2012; 132(3 Pt 1): 593–600
- Johnson-Huang 2012** Johnson-Huang LM, Lowes MA, Krueger JG: Putting together the psoriasis puzzle: an update on developing targeted therapies. *Dis Model Mech* 2012; 5(4): 423–433

Charakterystyki Produktów Leczniczych

- ChPL Humira** http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
- ChPL Enbrel** http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf
- ChPL Remicade** http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf
- ChPL Stelara** http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf
- EPAR Humira** http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000481/WC500050876.pdf

Rekomendacje kliniczne

- Szepietowski 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
- Szepietowski 2012** Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, et al.: Leczenie łuszczycy zwyczajnej - rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczyca łagodna, łuszczyca wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* 2012; 99(2): 83–96
- Nast. 2012** Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sammain A, Schlaeager 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.

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>

Smith 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.

Pathirana 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, Njsten 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.

HSU 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, Arch Dermatol. 2012 Jan;148(1):95-102.

CDA 2009 Canadian Dermatology Association (CDA 2009). Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis <http://www.dermatology.ca/wp-content/uploads/2012/01/cdnpsoriasisguidelines.pdf> (data dostępu 26.11.2012 r.)

Rekomendacje refundacyjne

NICE 2008 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12007/41002/41002.pdf>

NICE 2008 <http://publications.nice.org.uk/infliximab-for-the-treatment-of-adults-with-psoriasis-ta134>

SMC, SIGN 2010 <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/121/section2.html>

CADTH 2008 http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Humira-Psoriasis_October_2008.pdf

PBAC 2008 <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-adalimumab-july08>

HAS 2008, 2010 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/humira_ct_5381.pdf
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/humira_ct_7304.pdf

Analiza kliniczna - ADA

Gordon 2006 Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, et al.: 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

Shikier 2007 Shikier R, Heffernan M, Langley RG, Willian MK, Okun MM, Revicki DA: Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: patient-reported outcomes from a phase II randomized controlled trial. J Dermatolog Treat 2007; 18(1): 25–31

Menter 2008 Menter A, Tying SK, Gordon K, et al.: Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol 2008; 58(1): 106–115

Revicki 2008 Revicki DA, Menter A, Feldman S, Kimel M, Harnam N, Willian MK: Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: results from a randomized, controlled Phase III study. Health Qual Life Outcomes 2008; 675

Gordon 2012 Gordon K, Papp K, Poulin Y, Gu Y, Rozzo S, Sasso EH: Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. J Am Acad Dermatol 2012; 66(2): 241–251

Saurat 2008 Saurat J-H, Stingl G, Dubertret L, et al.: 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

Revicki 2008 Revicki D, Willian MK, Saurat J-H, et al.: Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to

severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 158(3): 549–557.

Analiza kliniczna - komparatory

- 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
- Reich 2005** Reich K, Nestle FO, Papp K, et al.: Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366(9494): 1367–1374
- Reich 2006** Reich K, Nestle FO, Papp K, et al.: Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 154(6): 1161–1168
- Gottlieb 2004** Gottlieb AB, Evans R, Li S, et al.: 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
- Feldman 2005** Feldman SR, Gordon KB, Bala M, et al.: Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2005; 152(5): 954–960
- Menter 2007** Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al.: 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.e1–15
- Feldman 2008** Feldman SR, Gottlieb AB, Bala M, et al.: Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159(3): 704–710
- Gottlieb 2003** Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, et al.: A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139(12): 1627–1632; discussion 1632
- Van de Kerkhof 2008** Van de Kerkhof PCM, Segaeert S, Lahfa M, et al.: 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
- Reich 2009** Reich K, Segaeert S, Van de Kerkhof P, et al.: Once-weekly administration of etanercept 50 mg improves patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Dermatology (Basel)* 2009; 219(3): 239–249
- Leonardi 2003** Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al.: Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349(21): 2014–2022
- Feldman 2005** Feldman SR, Kimball AB, Krueger GG, Woolley JM, Lalla D, Jahreis A: Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: results of a phase III randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(5): 887–889
- Papp 2005** Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al.: A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005; 152(6): 1304–1312
- Elewski 2007** Elewski B, Leonardi C, Gottlieb AB, et al.: Comparison of clinical and pharmacokinetic profiles of etanercept 25 mg twice weekly and 50 mg once weekly in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2007; 156(1): 138–142
- Krueger 2005** Krueger GG, Langley RG, Finlay AY, et al.: Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *Br J Dermatol* 2005; 153(6): 1192–1199
- Bagel 2012** 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* 2012; 67(1): 86–92

Analiza ekonomiczna

- Arcese 2010** Arcese A, Aste N, Bettacchi A, et al. Treating Psoriasis with Etanercept in Italian Clinical Practice. *Clinical Drug Investigation*. 2010; 30(8):507–516
- Barrera 2008** Barrera MV, Habicheyn S, Mendiola MV, et al. Etanercept in the treatment and retreatment of psoriasis in daily clinical practice. *European Journal of Dermatology: EJD*. 2008; 18(6):683–687
- Carretero 2009** Carretero G, Moreno J, Notario J, et al. Cost-Effectiveness Of Biologic Treatmentsfor Moderate To Severe

