



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Stelara (ustekinumab)
we wskazaniach
zgodnych z kryteriami włączenia do programu
lekowego „leczenie ustekinumabem umiarkowanej i
ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”**
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-29/2015

Data ukończenia: 25 wrzesień 2015

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz skrótów

AAD	American Academy of Dermatology
ADA	adalimumab
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAD	British Association of Dermatologists
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEDAC	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CVZ	College voor zorgverzekeringen
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DMARDS	leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ETA	etanercept
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GBA	Gemeinsame Bundesausschuss
GEP	Spanish Psoriasis Group – El Grupo Español de Psoriasis
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IL	interleukina
INF	infliksymab

KK	Konsultant krajowy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KW	Konsultant wojewódzki
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MD	różnica średnich (mean difference)
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NPF	National Psoriasis Foundation
OR	iloraz szans (odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium

Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TPZ	terapeutyczny program zdrowotny
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone Ameryki Północnej
UST	ustekinumab
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	21
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	32
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	43
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	43

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	44
4.3.	Komentarz Agencji	45
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	48
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	48
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	51
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	53
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	54
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	56
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	56
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	56
5.4.	Komentarz Agencji	57
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	58
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	58
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	59
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	64
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	64
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	65
6.4.	Komentarz Agencji	65
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	67
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	68
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	70
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	73
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	75
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	75
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	75
12.	Kluczowe informacje i wnioski	77
13.	Źródła.....	80
14.	Załączniki.....	84

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 17.07.2015 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.245.2015.5.RS

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Stelara (ustekinumab), roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, 1 amp.-strz., kod EAN: 5909997077505
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgia

Wnioskodawca

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., ul. Ilżecka 24, 02-135 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.07.2015 r., znak PLA.4600.245.2015.5.RS (data wpływu do AOTMiT 17.07.2015 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Stelara (ustekinumab), roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, 1 amp.-strz., kod EAN: 5909997077505.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.08.2015 r., znak: AOTMiT-OT-4351-29/PEC/JM/PKa/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 03.09.2015 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.907.2015.4.MR z dnia 03.09.2015 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Stelara stosowanego w leczeniu łuszczycy, ██████████, Kraków, 2015
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Stelara stosowanego w leczeniu łuszczycy plackowatej, ██████████, Kraków, 2015
- Analiza ekonomiczna dla leku Stelara stosowanego w leczeniu łuszczycy plackowatej, ██████████, Kraków, 2015
- Analiza wpływu na system ochrony i analiza racjonalizacyjna dla leku Stelara stosowanego w leczeniu łuszczycy plackowatej, ██████████, Kraków, 2015

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych, w poniższym zakresie, m.in:

- 1) Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku. W analizie wnioskodawcy przedstawiono oszacowania populacji dorosłych pacjentów z łuszczycą, którzy kwalifikują się do leczenia lekami biologicznymi, jest to jednak szersza populacja pacjentów niż ta określona w kryteriach włączenia do projektu programu lekowego (§ 6. ust.1 pkt 1b Rozporządzenia).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Stelara, roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, 1 amp.-strz., kod EAN: 5909997077505
Kod ATC	L04AC05 (Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin)
Substancja czynna	ustekinumab
Wnioskowane wskazanie	zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego: Leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)
Dawkowanie	Zalecanym dawkowaniem produktu Stelara jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórnie, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia terapii. <u>Dla pacjentów z masą ciała >100 kg</u> dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórnie, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. (Udowodniono, że u tych pacjentów, preparat podany w dawce 45 mg również wykazuje skuteczność. Jednakże w przypadku dawki 90 mg skuteczność była większa.)
Droga podania	podskórne wstrzyknięcia
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k, które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12Rβ1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są już przyłączone do receptorów IL-12Rβ1 na powierzchni komórek. Dlatego nie oddziałuje on na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i (lub) IL-23. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 są cytokinami heterodimerycznymi wydzielanymi przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne, i obie cytokiny biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu; IL-12 pobudza komórki NK (ang. natural killer) oraz różnicowanie komórek CD4+ T w kierunku fenotypu T helper 1 (Th1), IL-23 indukuje szlak T helper 17 (Th17). Jednak nieprawidłowa regulacja IL 12 i IL 23 wiąże się z chorobami o podłożu immunologicznym, takimi jak łuszczycyca i łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS). Wiążąc się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać swoje działanie kliniczne w łuszczycy i ŁZS przez przerwanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób.

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego do obrotu dopuszczone są również inne dawki i/lub opakowania:

- Stelara 45 mg/0,5 m, 1 fiol. 0,5 ml (90 mg/ml), kod EAN: 5909990673568,
- Stelara 90 mg/ml, 1 fiol. 1 ml (90 mg/ml), kod EAN: 5909990673575,
- Stelara 90 mg/ml, 1 amp.-strzyk. ml (90 mg/ml), kod EAN: 5909997077512.

Źródło: ChPL Stelara, Obwieszczenie URPL 2015

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	16 stycznia 2009 (pierwsze pozwolenie), 19 września 2013 r. (ostatnie pozwolenie), EMA
---	--

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Łuszczyca plackowata</u> Produkt Stelara jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczyicy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii ogólnoustrojowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem (MTX) lub metodą PUVA (psolaren i ultrafiolet A).</p> <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u> Produkt Stelara w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX, jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniejszą niebiologiczną terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD) jest niewystarczająca.</p>
Status leku sierocego	nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	standardowe

Źródło: ChPL Stelara, EMA

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas produkt leczniczy Stelara był trzykrotnie oceniany w Agencji w leczeniu pacjentów z ciężką postacią łuszczyicy plackowatej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2012 z dnia 22.08.2012 r.	<p><u>Stanowisko:</u> Rada uważa za zasadne finansowanie w ramach programu lekowego ze środków publicznych produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) (45 mg, roztwór do wstrzykiwań 1 fiołka 0,5ml (90 mg/ml) we wskazaniu: ciężka łuszczyca plackowata (zwykła), u pacjentów, u których występuje brak odpowiedzi terapeutycznej, istnieją przeciwwskazania lub występuje nietolerancja standardowych form terapii układowych (cyklosporyna, metotreksat, fototerapia (PUVA)). Odpowiedź na leczenie powinna być oceniana przed podaniem czwartej dawki leku tj. po 16 tyg., co oznacza że dalsza terapia powinna być kontynuowana tylko u pacjentów odpowiadających na leczenie. Sugerowany poziom odpłatności dla pacjentów: bezpłatnie. Rada zaleca utworzenie nowej grupy limitowej dla leku Stelara (ustekinumab), jak również uważa za konieczne wprowadzenie proponowanego przez podmiot odpowiedzialny (wnioskodawcę) instrumentu podziału ryzyka (RSS).</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Produkt leczniczy Stelara (ustekinumab) jest przeciwciałem monoklonalnym, którego skuteczność kliniczna w leczeniu ciężkich postaci łuszczyicy została potwierdzona w wielu badaniach klinicznych, przy zadowoleniu chorych i akceptacji specjalistów-dermatologów. Jego działania niepożądane są podobne do innych leków biologicznych. Aczkolwiek lek jest drogi (na granicy ustawowej akceptowalności), to ze względu, że większość chorych jest w średnim wieku i skuteczne leczenie pozwala na ich powrót do zdrowia i pełnej aktywności zawodowej, to jego refundacja jest uzasadniona społecznie, jak i ekonomicznie.</p>
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 92/2011 z dnia 24.10.2011 r.	<p><u>Stanowisko:</u> Rada uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczyicy 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 stanowiska:</u> Przedstawione dowody naukowe uzasadniają podtrzymanie stanowiska z dnia 9.11.2009 r. w sprawie finansowania adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu w leczeniu łuszczyicy 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.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej Nr 9/6/22/2009 z dnia 09.11.2009 r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie leczenia łuszczycy 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 łuszczycy, niereagujących na leczenie ogólne lub nietolerujących takiego leczenia; – kwalifikowania pacjentów do programu przez komisje specjalistyczne; – zapewnienia kosztowo-efektywnego sposobu finansowania; – objęcia leczonych chorych rejestrem klinicznym. <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Wnioskowane terapie biologiczne są skuteczne w zakresie kontroli objawów łuszczycy, ale ze względu na mało poznany profil bezpieczeństwa, brak długofalowych obserwacji pacjentów leczonych ustekinumabem oraz wysoki koszt terapii, wymagają ścisłej kontroli na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii i skutków odległych. Taki nadzór może zapewnić jedynie program terapeutyczny, w ramach którego znajdzie się również rejestr kliniczny pacjentów, umożliwiający przede wszystkim monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 77/2011 z dnia 24.10.2011 r.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji uważa za wskazane uściślenie definicji remisji, określenie zasad ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego oraz ustalenie warunków wyboru preparatu biologicznego. Na podstawie przeglądu opracowań pierwotnych, wtórnych, jak i rekomendacji klinicznych można stwierdzić, iż oceniane technologie są efektywne klinicznie. Na podstawie przeglądu systematycznego opracowań wtórnych analiz ekonomicznych można również stwierdzić, iż zastosowanie leczenia biologicznego łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest uzasadnione klinicznie jak i kosztowo. W październiku 2009 r., RK oraz Prezes Agencji uznali za zasadne zakwalifikowanie leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu ww. substancji czynnych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego. 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>Rekomendacja Prezesa AOTMiT Nr 2/2009 z dnia 09.11.2009 r.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira), infliksymab (Remicade) oraz ustekinumab (Stelara) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego, określając warunki jego realizacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> – kwalifikowanie do leczenia pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, niereagujących na leczenie ogólne lub nietolerujących takiego leczenia; – kwalifikowanie pacjentów do programu przez komisje specjalistyczne; – zapewnienie kosztowo-efektywnego sposobu finansowania; – objęcie leczonych chorych rejestrem klinicznym. <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Wnioskowane terapie biologiczne są skuteczne w zakresie kontroli objawów łuszczycy, ale ze względu na mało poznany profil bezpieczeństwa, brak długofalowych obserwacji pacjentów leczonych ustekinumabem oraz wysoki koszt terapii, wymagają ścisłej kontroli na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii i skutków odległych. Taki nadzór może zapewnić jedynie terapeutyczny program zdrowotny, w ramach którego znajdzie się również rejestr kliniczny pacjentów, umożliwiający przede wszystkim monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.</p>

Źródło: AOTMiT

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
------------------------------	--

Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Istniejąca: 1107.0, Ustekinumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego: leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p><u>Kryteria kwalifikacji:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej powoływany przez Prezesa NFZ. Zgłoszenie pacjenta do kwalifikacji odbywa się za pośrednictwem aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa NFZ. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: <ol style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 18 lat i powyżej; pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego; pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami: <ol style="list-style-type: none"> PASI większym niż 10 oraz DLQI większym niż 10, oraz BSA większym niż 10; pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metody klasycznej terapii ogólnej: <ol style="list-style-type: none"> leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15mg/tydzień oceniane po trzech miesiącach, leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach, leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach, leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA), oceniane po trzech miesiącach (nie dotyczy pacjentów poniżej 18 roku życia) <ul style="list-style-type: none"> - lub pacjenci, u których występują przeciwwskazania do stosowania ww. metod terapii ogólnej, przy czym przeciwwskazania do stosowania terapii ogólnej muszą być oparte na ChPL lub aktualnej wiedzy medycznej, - lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu ww. metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie. W przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia oraz przez 15 tygodni od podania ostatniej dawki ustekinumabu. <p><u>Kryteria ponownego włączenia do programu:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią, u którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie, może być ponownie włączony do programu po zakwalifikowaniu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, jeżeli podczas badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby definiowany jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI (ew. CDLQI) oraz BSA o co

<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>	<p>najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 8, a do dokumentacji dołącza się zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu.</p> <p>2. Do programu może być ponownie włączony również pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu a bo 2) z powodu planowanej przerwy w leczeniu. <p>Ponownej kwalifikacji do programu dokonuje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.</p>
<p>Kryteria zakończenia udziału w programie lekowym</p>	<p><u>Kryteria zakończenia udziału w programie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony w przypadku nieuzyskania poprawy klinicznej to znaczy: zmniejszenia wartości PASI o 75% albo nieuzyskania poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50-75% wraz z jednoczesnym nieuzyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI o minimum 5 punktów lub 2. utrata odpowiedzi na leczenie po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie to znaczy: <ol style="list-style-type: none"> a) PASI większy niż 10 – jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI był mniejszy niż 18 albo PASI większy niż 18 – jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI był większy niż 18 oraz b) BSA większy niż 10, oraz c) DLQI większy niż 10, lub 3. wystąpienie działań niepożądanych takich jak: <ol style="list-style-type: none"> a) reakcja alergiczna na lek; b) zakażenie o ciężkim przebiegu; c) objawy niewydolności nerek, serca, płuc, wątroby; d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna; e) stwierdzenie choroby nowotworowej; f) stwierdzenie wykładników wskazujących na rozwój ciężkiej choroby ogólnoustrojowej o podłożu autoimmunologicznym, jeżeli nie ustąpiły po przerwaniu terapii biologicznej bądź zastosowaniu odpowiedniego leczenia; g) inne, wymienione w przeciwwskazaniach do udziału w programie. <p><u>Kryteria i warunki zmiany terapii:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. u pacjenta będącego w trakcie terapii, u którego występuje adekwatna odpowiedź na zastosowane leczenie, terapię prowadzi się z użyciem substancji czynnej, która wywołała taką odpowiedź; 2. zmiana terapii na leczenie inną substancją czynną wymaga każdorazowo uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej; 3. zamiana terapii możliwa jest ty ko w następujących przypadkach: <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze lub 2) wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem substancji czynnej, których uniknięcie jest możliwe po podaniu innej substancji czynnej, lub 3) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania substancji czynnej leku biologicznego. 4. W ramach leczenia łuszczycy plackowatej nie jest możliwe zastosowanie więcej niż 2 inhibitorów TNF alfa.
<p>Czas leczenia w programie lekowym</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w opisie przedmiotowego programu, jednak nie dłużej niż do 104 tygodni. 2. W uzasadnionych przypadkach potwierdzonych decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, u niektórych pacjentów można zastosować w ramach programu terapię trwającą powyżej 104 tygodni, przy czym długość trwania takiej terapii określa Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej. 3. Terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 28 tygodniach od podania pierwszej dawki ustekinumabu. Decyzja o zakończeniu leczenia zostaje przekazana do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia refundacji produktu leczniczego Stelara w leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą głównie o subpopulację chorych z postacią umiarkowaną oraz o czas leczenia do 104 tygodni (szczegółowe dane podano w roz. 3.1.2.2. niniejszej AWA). Zgodnie z szacunkami wnioskodawcy rozszerzenie to spowoduje wzrost pacjentoterapii o 144, 181 i 288 w trzech kolejnych latach w porównaniu do obecnie obowiązujących zasad refundacji niniejszego produktu leczniczego.

Przedłożone przez wnioskodawcę analizy odpowiadały zmianom wprowadzonym w uzgodnionym projekcie programu lekowego: leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10:

L40.0). Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej, poziom odpłatności, zaproponowany RSS, pozostają takie same jak dla obecnie finansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Stelara (szczegółowe dane podano w tabeli 4 niniejszej AWA).

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Łuszczyca (psoriasis) jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry (do 2% ogółu populacji w Polsce, Europie i USA) o przewlekłym i nawrotowym przebiegu. Cechuje 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 [Jabłońska 2008].

Najczęstszą postacią łuszczycy jest łuszczyca plackowata. Ciężkość łuszczycy ocenia się przy zastosowaniu przynajmniej trzech wskaźników: PASI (*ang. Psoriasis Area and Severity Index*)¹, BSA (*ang. Body Surface Area*) i DLQI (*ang. Dermatology Life Quality Index*) (niniejsze oceny umieszczono w załączniku 6). Zgodnie z konsensusem europejskim i wytycznymi PTD za łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub dużym uznaje się wszystkie przypadki choroby, dla których PASI wynosi > 10 pkt i/lub BSA > 10% (obiektywne nasilenie choroby) [PTD 2014].

Klasyfikacja

Klinicznie rozróżnia się kilka postaci łuszczycy (zgodnie z konsensusem PTD 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 – łuszczyca kroplistej – obserwuje się bardzo liczne, rozsiane, drobne zmiany rumieniowo-złuszczające o średnicy kilku milimetrów; wyróżnia się następujące jej postaci:
 - o mało i średnio nasiloną,
 - o rozległą,
 - o erytrodermiczną;
- łuszczyca krostkowa – z obecnością drobnych jałowych krost; wyróżnia się następujące jej postaci:
 - o ograniczona dłoni i stóp,
 - o ograniczona rozsiana,
 - o uogólniona von Zumbuscha;
- łuszczyca stawów;
- łuszczyca paznokci:
 - o paznokcie naparstkowate – drobne, dobrze ograniczone zagłębienia na powierzchni paznokcia o średnicy około 1 mm,
 - o objaw kropli oliwy – podpaznokciowe grudki łuszczycowe przeświecające przez płytkę jako żółtawe plamy,
 - o 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 podpostaci erytrodermicznej i kroplistej w osobne postaci. [Wielowieyska-Szybińska 2012].

Epidemiologia

Na łuszczycę najczęściej chorują osoby rasy białej, szczególnie w północnych regionach Rosji i Norwegii (5-10% populacji). Umiarkowanie zachorowanie obserwuje się w Niemczech, Danii, Stanach Zjednoczonych Ameryki (2-3% populacji), a sporadycznie występuje u Indian Ameryki Północnej i Łacińskiej, u ludności

¹ Skala PASI łączy trzy cechy fizyczne: rumień, łuskę i naciek, jako trzy odrębne parametry obliczane dla każdej części ciała z osobna (głowa, tułów, kończyny górne i dolne), z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia (0 dla braku zmian chorobowych, 1 – lekki, 2 – średni, 3 – nasilony i 4 – bardzo nasilony) oraz odsetka zajętej powierzchni (0 dla braku zmian chorobowych, 1: zajęcia < 10%, 2: 10–30%, 3: 30–50%, 4: 50–70%, 5: 70–90% i 6: > 90%). Maksymalny rezultat skali wynosi 72. Im wyższy wynik, tym większy stopień ciężkości łuszczycy [Wielowieyska-Szybińska 2012].

zachodniej Afryki i Dalekiego Wschodu. U Eskimosów grenlandzkich jest schorzeniem praktycznie nieznanym. W Polsce, jak się szacuje, łuszczyca występuje u około 2% populacji. Łuszczyca może się ujawnić w każdym wieku, występuje z taką samą częstością u obu płci. 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. W 75% przypadków choroba pojawia się przed ukończeniem 45 r.ż. [Łuczkowska 2005].

Częstość występowania umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej wynosi ok. 1-1,5% (wszystkich postaci: 1-3%), natomiast zapadalność wynosi 1000-1500 przypadków rocznie [NFZ 89/2013/DSOZ].

Przebieg naturalny i rokowanie

Według badania przekrojowego na 210 polskich pacjentach pierwsze objawy łuszczycy występują średnio w wieku 28,5 lat. Natomiast chorobę diagnozuje się średnio w wieku 29,5 r.ż. U pacjentów tych mediana PASI wyniosła: 11,9 (zakres: 1-58,2), DLQI – 10 (zakres: 1-29), BSA – 22 (zakres: 2-99). U ww. pacjentów 40% lekarzy nie było zadowolonych z aktualnie prowadzonego leczenia. Średnio polski pacjent był hospitalizowany 6,2 razy podczas leczenia łuszczycy; mediana wyniosła: 2 (zakres: 0-60) [Palotai 2010].

Natomiast u 340 pacjentów z Europy Centralnej i Wschodniej, w tym Polski, z ciężką postacią choroby (definiowaną jako PASI ≥ 10 i DLQI > 10) 25% lekarzy uznało aktualnie prowadzone leczenie za satysfakcjonujące, a 75% za niesatysfakcjonujące. W związku z czym intencją lekarzy była zmiana terapii u tych pacjentów, głównie na inhibitory TNF-alfa (u ponad 70%) [Palotai 2010].

Przebieg łuszczycy zwyczajnej jest przewlekły z epizodami zaostrzeń i stabilności. Zakres zmian chorobowych waha się od lekkich postaci z kilkoma subtelnymi grudkami do ciężkiej choroby pokrywającej prawie całe ciało [Gliński 2010].

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 [Jabłońska 2009].

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. Łuszczyca to schorzenie ogólnoustrojowe, związane ze zwiększoną częstością występowania: nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, otyłości, dyslipidemii, cukrzycy, incydentów zatorowych, które mogą grozić poważnymi następstwami [Komorowska 2014, Gliński 2010].

Ciężka łuszczyca i łuszczyca stawowa są związane ze wzrostem standaryzowanego wskaźnika śmiertelności. W brytyjskim badaniu wykazano, że mężczyźni z ciężką łuszczycą umierali średnio 3,5 lat wcześniej niż mężczyźni bez tej choroby (95% CI: 1,2; 5,8, $p < 0,001$), natomiast kobiety 4,4 lata wcześniej (95% CI: 2,2; 6,6, $p < 0,001$) [SIGN 2010].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6. Liczba pacjentów z łuszczycą, w tym leczonych ustekinumabem w ramach programu lekowego w latach 2012-2015 wg danych NFZ i wg danych od ekspertów klinicznych.

Źródło danych	Parametr	2012 r.	2013 r.	2014 r.	I półrocze 2015 r.
NFZ	Liczba pacjentów z rozpoznaniem L40.0	59 045	62 148	63 290	39 400
	Liczba pacjentów leczonych ustekinumabem w programie lekowym (leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej)	0	136	225	160
Eksperti kliniczni	Roczna liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	Prof. dr. Hab. A. Woźniacka (KW)	„Nie ma dostępnych opracowań wskazujących na liczbę osób, u których wnioskowana technologia może być stosowana. Szacunkowe liczby mogą się w sposób istotny różnić od rzeczywistych potrzeb z uwagi na prowadzone w kraju badania kliniczne, do których kwalifikowani są chorzy na umiarkowaną lub ciężką postać łuszczycy. Obserwacje własne wskazują, że ok 500-1000 chorych może być leczonych z zastosowaniem tej technologii medycznej”.		
		Dr hab. J. Maj	„Maksymalnie ok 700-1000 osób (szacunek własny)”		

		(KK)	
		Dr E. Plomber-Niezgoda (KW)	„Leczenie ustekinumabem 200-400 pacjentów (oszacowanie własne)”.
	Roczna liczebność populacji pacjentów, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	Prof. dr. Hab. A. Woźniacka (KW)	„ok 100 chorych”
		Dr hab. J. Maj (KK)	„ok 200-300 osób”
		Dr E. Plomber-Niezgoda (KW)	„Brak danych krajowych – w woj. lubuskim 4 pacjentów”.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła danych w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia łuszczycy plackowatej:

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - National Institute for Health and Care Excellence, **NICE** [<http://www.nice.org.uk/>];
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, **SIGN** [<http://www.sign.ac.uk/>];
 - National Guideline Clearinghouse [<http://www.guideline.gov/>];
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami dermatologicznymi:
 - Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, **PTD** [www.ptderm.pl/];
 - British Association of Dermatologists, **BAD** [www.bad.org.uk/];
 - Deutsche Dermatologische Gesellschaft, **DDG** [www.derma.de/];
 - European Dermatology Forum, **EDF** [www.euroderm.org/edf/];
 - American Academy of Dermatology, **AAD** [www.aad.org/];
 - Spanish Psoriasis Group – El Grupo Español de Psoriasis, **GEP** [http://aedv.es/grupo_psoriasis/];
 - National Psoriasis Foundation, **NPF** [www.psoriasis.org/].

Wyszukiwanie przeprowadzono 13 sierpnia 2015 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej [opracowanie własne].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD 2014 (Polska)	<p>Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycza umiarkowana do ciężkiej</p> <p>Terapia łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej nie może opierać się tylko na leczeniu miejscowym – leczenie powinno być skojarzone przynajmniej z fototerapią lub leczeniem ogólnym.</p> <p>Ze względu na wysoką skuteczność, niewielką liczbę poważnych działań niepożądanych oraz stosunkowo niewielki koszt leczenia pojedynczego pacjenta fototerapia stanowi obecnie jedną z podstawowych metod terapii bardziej nasilonych przypadków łuszczycy plackowatej. Jeżeli nie stwierdza się przeciwwskazań do jej zastosowania, fototerapia powinna być wdrożona u wszystkich pacjentów z łuszczycą plackowatą, u których nie uzyskano kontroli przebiegu choroby za pomocą leczenia miejscowego, jeszcze zanim rozpoczęta zostanie u nich terapia lekami ogólnymi.</p> <p>Wytyczne zalecają również stosowanie cyklosporyny A do leczenia ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne metody terapii są nieskuteczne lub niewskazane.</p> <p>Metotreksat (MTX) jeden z najlepszych leków ogólnych w łuszczycy ze względu na jego niską cenę, łatwość stosowania (raz w tygodniu), dobrą tolerancję i skuteczność również w odniesieniu do leczenia łuszczycowego zapalenia stawów. Metotreksat może być stosowany tak długo, jak długo pozostaje skuteczny i dobrze tolerowany przez pacjenta.</p> <p>Acytretyna jest lekiem z wyboru w terapii łuszczycy krostkowej uogólnionej. Może być także z powodzeniem stosowana w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Acytretyna jest jedynym lekiem stosowanym ogólnie w łuszczycy, który może być bezpiecznie podawany łącznie z terapią PUVA (tzw. Re-PUVA) lub UVB.</p> <p>Pochodne kwasu fumarowego ze względu na fakt, że nie są dopuszczone do stosowania w Polsce, w chwili obecnej nie zaleca się rutynowego wykorzystywania tej grupy leków w terapii łuszczycy. Podobnie</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>hydroksymocznik z uwagi na znaczną toksyczność oraz ograniczone dane na temat skuteczności w łuszczycy lek ten nie jest rekomendowany do rutynowego stosowania.</p> <p>Stosowanie glikokortykosteroidów ogólnych u pacjentów z łuszczycą zwyczajną wiąże się z ryzykiem wyindukowania uogólnionej łuszczycy krostkowej. Z tego powodu obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania glikokortykosteroidów systemowych w terapii łuszczycy. Ze względu na negatywny wpływ, jaki łuszczycą zwyczajną o nasileniu umiarkowanym do dużego może wywierać na dobrostan psychofizyczny i funkcjonowanie społeczne chorych, PTD wyraża opinię, że leczenie biologiczne powinno być dostępne dla możliwie dużej grupy pacjentów.</p> <p>Do leczenia biologicznego (infliksymab, ustekinumab, adalimumab, etanercept) kwalifikują się pacjenci, którzy spełniają kryterium ciężkości choroby (PASI >10 i/ lub BSA >10% oraz DLQI >10). W porównaniu z wcześniejszymi rekomendacjami PTD z 2010 r. zasada ta uległa pewnej modyfikacji, gdyż obecnie uznano, że wystarczy spełnienie tylko jednego obiektywnego kryterium ciężkości choroby (PASI >10 pkt. lub BSA >10%), a nie jednocześnie wszystkich, aby uznać, że pacjent kwalifikuje się do leczenia biologicznego. Powyższa zmiana wynika ze zdobytego w ostatnich latach doświadczenia ze stosowaniem leków biologicznych w łuszczycy oraz z potrzeby dostosowania wytycznych polskich do trendów obowiązujących na świecie. Jednocześnie PTD negatywnie ocenia podwyższenie kryterium kwalifikującego do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych w Polsce do PASI ≥18, jako nieuzasadnione ani względami naukowymi, ani medycznymi.</p> <p><u>Nie zawarto w wytycznych rekomendacji dotyczących długości terapii lekami biologicznymi.</u> Zalecane dawkowanie i schemat dawkowania leków biologicznych jest zgodne z ChPL danych preparatów. Wytyczne nie rekomendują żadnego leku biologicznego jako pierwszego leku z wyboru.</p> <p>Wszystzy chorzy na łuszczycę otrzymujący leczenie ogólne powinni równocześnie stosować leki miejscowe. Terapia miejscowa przyczynia się do szybszego uzyskania poprawy klinicznej, powoduje zmniejszenie dawki leku ogólnego, jaka jest niezbędna do uzyskania efektu terapeutycznego, a tym samym przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania działań niepożądanych.</p>
PTD 2010 (Polska)	<p>Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej</p> <p>W leczeniu biologicznym łuszczycy stosowane są: infliksymab, etanercept, adalimumab oraz ustekinumab.</p> <p>Wytyczne zalecają zastosowanie leczenia biologicznego w przypadku (wszystkie kryteria muszą być spełnione):</p> <ul style="list-style-type: none"> • łuszczycy zwyczajnej o umiarkowanym lub dużym nasileniu (PASI >10 i BSA >10%), • łuszczycy znacząco upośledzającej jakość życia pacjenta i ograniczającej jego funkcjonowanie psychospołeczne (DLQI >10 pkt), • braku poprawy po zastosowanym leczeniu przynajmniej dwóch różnych metod tradycyjnej terapii ogólnej (PUVA, metotreksat, cyklosporyna lub retinoidy) lub przeciwwskazania do stosowania co najmniej dwóch. <p><u>Nie zawarto w wytycznych rekomendacji dotyczących długości terapii lekami biologicznymi.</u> Zalecane dawkowanie i schemat dawkowania leków biologicznych jest zgodne z ChPL danych preparatów. Wytyczne nie rekomendują żadnego leku biologicznego jako pierwszego leku z wyboru. Decyzja o zastosowaniu danego preparatu powinna być podjęta w zależności od indywidualnego przypadku, z uwzględnieniem danych z piśmiennictwa na temat skuteczności i bezpieczeństwa.</p> <p>Skuteczność leczenia biologicznego w łuszczycy zwyczajnej należy oceniać między 12. a 16. tygodniem, w zależności od stosowanego preparatu. Leczenie powinno być przerwane, jeśli nie uzyskano zadowalającej poprawy stanu pacjenta. Zadowalająca poprawa zdefiniowana jest jako redukcja PASI o 75% lub redukcja PASI o 50% i pięciopunktowa redukcja DLQI. Nieskuteczność jednego leku biologicznego nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania innego leku z tej samej grupy.</p>
EDF 2015 (Europa)	<p>Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej (adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab) u pacjentów z łuszczycą zwykłą, u których nie uzyskano odpowiedzi na fototerapię lub klasyczne leczenie ogólnoustrojowe lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania tych terapii. Wytyczne nie rekomendują żadnego z preparatów jako leku pierwszego wyboru. <u>Nie zawarto w wytycznych rekomendacji dotyczących długości terapii lekami biologicznymi.</u></p>
NICE 2012 (Wielka Brytania)	<p>Leczenie III rzutu łuszczycy stanowią leki biologiczne. Wytyczne rekomendują zastosowanie adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu w opisanych przypadkach.</p> <p>Leczenie biologiczne może być stosowane u pacjentów, którzy spełniają następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI ≥10 (dla ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu) lub ≥20 (dla infliksymabu), • DLQI >10 (dla ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu) lub >18 (dla infliksymabu), • brak odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat i PUVA, lub przeciwwskazania do ich stosowania. <p>Leczenie powinno być przerwane, jeśli nie uzyskano zadowalającej poprawy stanu pacjenta po 10–16 tygodniach (w zależności od stosowanego preparatu). Zadowalająca poprawa zdefiniowana jest jako redukcja PASI o 75% lub redukcja PASI o 50% i pięciopunktowa redukcja DLQI. <u>Nie zawarto w wytycznych rekomendacji dotyczących długości terapii lekami biologicznymi.</u></p>
SIGN 2010 (Szkocja)	<p>Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej (infliksymab, ustekinumab, adalimumab, etanercept) u pacjentów z ciężką łuszczycą, w przypadku braku odpowiedzi na inne formy leczenia (fototerapia i leczenie ogólnoustrojowe, w tym cyklosporyna i metotreksat) lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania innych leków. Infliksymab zalecany jest w przypadkach, gdy konieczne jest szybkie uzyskanie efektów. W przypadku pozostałych leków biologicznych (ustekinumab, adalimumab, etanercept) wytyczne nie rekomendują żadnego z preparatów jako leku pierwszego wyboru.</p> <p>W przypadku niepowodzenia (pierwotnego lub wtórnego) leczenia, braku tolerancji lub przeciwwskazania stosowania jednego leku biologicznego, możliwe jest rozpoczęcie terapii innym lekiem biologicznym. <u>Nie zawarto w wytycznych rekomendacji dotyczących długości terapii lekami biologicznymi.</u></p>
BAD 2009	<p>Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej u pacjentów z łuszczycą, w przypadku gdy PASI ≥10, a</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
(Wielka Brytania)	<p>DLQI >10 oraz (spełniony musi być co najmniej jeden warunek):</p> <ul style="list-style-type: none"> • fototerapia i standardowa terapia ogólnoustrojowa jest przeciwwskazana lub nie może być stosowana ze względu na toksyczność (lub występuje ryzyko toksyczności), • brak tolerancji na standardową terapię ogólnoustrojową, • brak odpowiedzi na standardową terapię ogólnoustrojową (w tym cyklosporyna, metotreksat i acytretyna), • obecność innych ciężkich schorzeń, które stanowią przeciwwskazanie do stosowania cyklosporyny lub metotreksatu, • ciężka, niestabilna choroba zagrażająca życiu. <p>W pierwszej kolejności zalecane jest zastosowanie inhibitorów TNF-alfa. Etanercept lub adalimumab mogą być lekami pierwszego wyboru u pacjentów ze stabilną postacią choroby. Infliksymab lub adalimumab mogą być lekami pierwszego wyboru u pacjentów wymagających szybkiego uzyskania kontroli choroby.</p> <p>W przypadku niepowodzenia (pierwotnego lub wtórnego) leczenia inhibitorem TNF-alfa, możliwe jest zastosowanie innego preparatu z tej grupy. W związku z brakiem długoterminowych danych ustekinumab zalecany jest u pacjentów po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów TNF-alfa.</p> <p>U pacjentów odpowiadających na leczenie, terapia podtrzymująca może być kontynuowana w zależności od potrzeb, jednakże autorzy wytycznych podkreślają, że dowody długoterminowe są dostępne do 1 roku (adalimumab, infliksymab) lub do 2 lat (etanercept).</p> <p><u>Nie zawarto w wytycznych rekomendacji dotyczących długości terapii ustekinumabem.</u></p>
BVDD/DDG 2012 (Niemcy)	<p>Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej (adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab) u pacjentów z łuszczycą zwykłą, u których nie uzyskano odpowiedzi na inne formy leczenia, u których inne formy leczenia nie są tolerowane lub u których występują przeciwwskazania. Wytyczne nie rekomendują żadnego z preparatów jako leku pierwszego wyboru. <u>Nie zawarto w wytycznych rekomendacji dotyczących długości terapii lekami biologicznymi.</u></p>
GEP 2013 (Hiszpania)	<p>Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej (adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab) u pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadku braku odpowiedzi, nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania tradycyjnego leczenia ogólnoustrojowego (w tym acytretyna, metotreksat, cyklosporyna), fototerapii lub innego leczenia biologicznego. Wytyczne nie rekomendują żadnego z preparatów jako leku pierwszego wyboru. <u>Nie zawarto w wytycznych rekomendacji dotyczących długości terapii lekami biologicznymi.</u></p>
NPF 2012 (Stany Zjednoczone)	<p>Wytyczne jako opcje terapeutyczne w łuszczycy o nasileniu umiarkowanego do ciężkiego wymieniają leczenie ogólnoustrojowe (acytretyna, cyklosporyna, metotreksat), biologiczne (adalimumab, alefacept, etanercept, infliksymab lub ustekinumab) oraz fototerapię. Niezależnie od wybranej terapii wytyczne zalecają dodatkowe stosowanie środków o działaniu miejscowym. Wytyczne nie rekomendują żadnego z preparatów jako leku pierwszego wyboru. <u>Nie zawarto w wytycznych rekomendacji dotyczących długości terapii lekami biologicznymi.</u></p>
AAD 2008–2011 (Stany Zjednoczone)	<p>Wytyczne rekomendują stosowanie leczenia ogólnoustrojowego (acytretyna, cyklosporyna, metotreksat) lub biologicznego (adalimumab, alefacept, etanercept, infliksymab lub ustekinumab) w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej łuszczycy, gdy niemożliwe jest zastosowanie fototerapii. Wytyczne nie rekomendują żadnego z preparatów jako leku pierwszego wyboru. <u>Nie zawarto w wytycznych rekomendacji dotyczących długości terapii lekami biologicznymi.</u></p>

W większości zidentyfikowanych wytycznych leczenie biologiczne zalecane jest u pacjentów z łuszczycą, u których nie uzyskano odpowiedzi na fototerapię lub klasyczne leczenie ogólnoustrojowe lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania tych terapii. Wyjątek pod tym względem stanowią wytyczne NPF z 2012 roku i AAD z 2008–2011 roku. W wytycznych NPF 2012 nie przedstawiono algorytmu postępowania a klasyczne leczenie ogólnoustrojowe, leczenie biologiczne i fototerapię opisano jako równorzędne opcje dla pacjentów z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. W wytycznych AAD 2008–2011 klasyczne leczenie ogólnoustrojowe i leczenie biologiczne opisano jako równorzędne opcje dla pacjentów, u których nie można zastosować fototerapii.

W trzech dokumentach zawarto kryteria dotyczące nasilenia choroby, które muszą spełnić pacjenci by zakwalifikować się do leczenia biologicznego. Według wytycznych PDT 2014 pacjenci muszą mieć chorobę o nasileniu >10 w skali PASI i/ lub BSA >10% oraz jakość życia >10 w skali DLQI. Według NICE 2012 kryterium stanowi PASI ≥10 (dla ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu) lub ≥20 (dla infliksymabu) oraz DLQI >10 (dla ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu) lub >18 (dla infliksymabu). W wytycznych BAD 2009 kryterium stanowi PASI ≥10 oraz DLQI >10.

We wszystkich wytycznych zalecanymi lekami biologicznymi są adalimumab, etanercept, infliksymab i ustekinumab (w wytycznych AAD i NPF także alefacept, jednak ten preparat nie jest zarejestrowany przez EMA). Większość wytycznych nie wskazuje leku pierwszego wyboru wśród leków biologicznych. Wyjątek stanowią wytyczne BAD 2009, które w pierwszej kolejności zalecają stosowanie inhibitorów TNF-alfa, a w przypadku ich niepowodzenia lub nietolerancji, ustekinumab. W większości wytycznych nie zawarto rekomendacji dotyczących optymalnej długości terapii lekami biologicznymi w przypadku skuteczności leczenia. Wyjątek pod tym względem stanowią wytyczne BAD 2009, których autorzy podkreślają, że terapia podtrzymująca może być kontynuowana w zależności od potrzeb, ale dowody długoterminowe są dostępne do 1 roku (adalimumab, infliksymab) lub do 2 lat (etanercept). W przypadku nieuzyskania zadowalającej poprawy stanu pacjenta po 10–16 tygodniach wytyczne PDT 2010 i NICE 2012 zalecają przerwanie leczenia.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do siedmiu ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr hab. n. med. Joanna Maj (KK)	Prof. dr hab. Anna Woźniacka (KW)	Dr hab. n. med. Ewa Plomer-Niezgoda (KW)
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wskazaniu: leczenie umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej	„fotochemioterapia, cyklosporyna, metotreksat, acytretyna, leki do stosowania miejscowego”	„leczenie preparatami miejscowymi (cygnolina, dziegieć), fototerapia, cyklosporyna, metotreksat, PUVA, acytretyna”	„Leczenie ogólne: metotreksat (7,5–15 mg/tyg.), cyklosporyna (3–5 mg/kg c.c.), acytretyna (25–50 mg/d), fototerapia (PUVA, UVB 311 nm, etanercept, infliksymab, leczenie miejscowe: cygnolina, steroidy, retinoidy, kalcipotriol.”
Technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wskazaniu: leczenie umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej	„etanercept, infliximab”	„fototerapia, cyklosporyna, metotreksat, PUVA, acytretyna”	„W chwili obecnej wszystkie w/w formy terapii są równolegle wykorzystywane w leczeniu łuszczycy. Wysoki koszt terapii biologicznych nie daje w chwili obecnej możliwości rezygnacji ze standardowych opcji terapeutycznych.”
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wskazaniu: leczenie umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej	„metotreksat, terapia doustna”	„metotreksat, fototerapia”	„Ceny leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej są porównywalne. Nieco tańszą w chwili obecnej opcją terapeutyczną, u pacjentów których waga wynosi poniżej 90 kg, jest ustekinumab.”
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wskazaniu: leczenie miarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej	„Leczenie łuszczycy jest złożonym zagadnieniem, niejednokrotnie dany lek, który jest z powodzeniem stosowany u jednego pacjenta, u innego jest całkowicie bezskuteczny. Dlatego tak ważne jest posiadanie kilku leków alternatywnych. Trudno jednocześnie uznać jedną terapię za najskuteczniejszą, gdyż skuteczność i zasadność stosowania danej opcji terapeutycznej jest warunkowana schorzeniami współistniejącymi i osobniczą podatnością pacjenta na dany lek.”	„Nie ma rankingu wskazującego na najskuteczniejszą terapię. Powszechnie uważa się, że spośród wszystkich leków najlepszy efekt kliniczny spowodowany jest terapią z zastosowaniem leków biologicznych. Pośród innych wskazanych powyżej technologii medycznych każda ma swoje ograniczenia i zalety. (...)”	„Skuteczność dostępnych w Polsce leków w oparciu o PAS175 jest porównywalna, nieco tylko wyższą skuteczność wykazuje ustekinumab i infliksymab.”
Technologie rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wskazaniu: leczenie miarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej	„Pacjenci z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej mogą otrzymywać leczenie cyklosporyną A, metotreksatem, acytretyną i PUVA. Są to metody stosowane jako leczenie pierwszego rzutu w ciężkich postaciach łuszczycy. Dopiero w przypadku niepowodzenia tego typu leczenia możliwe jest rozpoczęcie leczenia biologicznego.”	„fototerapia, cyklosporyna, metotreksat, PUVA, acytretyna, leki biologiczne”	„Rekomendację uzyskały wszystkie w/w technologie.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r., we wnioskowanym wskazaniu obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce jest infliksymab w ramach programu lekowego B.47: Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0). Do leczenia infliksymabem w programie B.47 kwalifikowani są pacjenci:

- w wieku 18 lat i powyżej,
- z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego,
- u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami:
 - PASI większym niż 10;
 - DLQI (ewentualnie CDLQI) większym niż 10, oraz
 - BSA większym niż 10;

- pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej:

- a) leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15mg/tydzień, oceniane po trzech miesiącach,
- b) leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach,
- c) leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach,
- d) leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA), oceniane po trzech miesiącach

- lub pacjenci, u których występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej, przy czym przeciwwskazania do stosowania terapii ogólnej muszą być oparte na ChPL lub aktualnej wiedzy medycznej,

- lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie. Leczenie infliksymabem w ramach programu lekowego B.47 trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w opisie przedmiotowego programu, jednak nie dłużej niż 96 tygodni (w uzasadnionych przypadkach u niektórych pacjentów można zastosować w ramach programu terapię infliksymabem trwającą powyżej: 96 tygodni).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Leki dostępne w ramach programu lekowego							
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1436,40	1508,22	1508,22	bezpłatne	0

W programie lekowym B.47: Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0) dostępne są również adalimumab (leczenie do 48 tygodni), etanercept (do 24 tyg.) i ustekinumab (do 48 tyg.). Są one jednak stosowane w populacji pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu ≥ 18 w skali PASI.

Ponadto, zgodnie z ww. obwieszczeniem Ministra Zdrowia, w leczeniu łuszczycy finansowane są: acytretyna, dipropionian betametazonu + fosforan betametazonu, betametazon, cyklosporyna, flutikazon, hydrokortyzon, klobetazol, metoksalen, metylopredyzolon, prednizolon, prednizon, triamcynolon.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru [źródło: APD wnioskodawcy]

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Infliksymab	„Chorzy stanowiący populację docelową dla ustekinumabu (pacjenci z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18 oraz kontynuujący leczenie biologiczne w ramach programu lekowego powyżej 48. tygodnia) mogą być jednak leczeni w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego infliksymabem, w związku z czym lek ten stanowi podstawowy	Wybór zasadny <ul style="list-style-type: none"> • Zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi (PTD 2014) leczenie biologiczne (np. infliksymabem) jest zalecane do stosowania u pacjentów, u których poza odpowiednio nasiloną łuszczycą plackowatą (PASI >10 pkt i/lub BSA >10% oraz DLQI >10 pkt) stwierdzono także nieskuteczność dwóch innych metod terapii systemowej łuszczycy (PUVA, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna) lub którzy mają potwierdzone przeciwwskazania do

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	komparator.”	<p>zastosowania przynajmniej dwóch klasycznych metod leczenia ogólnego łuszczycy i/lub u których występowały objawy nietolerancji przynajmniej dwóch metod terapii ogólnej łuszczycy i fakt ten został odnotowany w dokumentacji medycznej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infliksymab na dzień złożenia wniosku był finansowany ze środków publicznych w ramach świadczeń szpitalnych kontraktowanych odrębnie: 'Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy 5.52.01.0001490, Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia 5.53.01.0001436'. Aktualnie infliksymab (produkt leczniczy Remsima) jest refundowany także w ramach programu lekowego we wnioskowanej populacji pacjentów – u pacjentów, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej (leczenie PUVA lub metotreksatem lub cyklosporyną lub retinoidami) albo występują przeciwwskazania do stosowania ww. metod terapii ogólnej i jednocześnie uzyskano następujące oceny nasilenia procesu łuszczycowego: według skali PASI>10, według skali BSA>10%, według skali DLQI>10. • Infliksymab został wskazany przez eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, jako jedna z najskuteczniejszych technologii w leczeniu pacjentów z umiarkowaną i ciężką łuszczycą plackowatą wnioskowanym wskazaniu oraz jedna z technologii medycznych, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną technologię medyczną.
Placebo	„Celem pełnej oceny efektywności klinicznej ustekinumabu jako komparator uwzględniono również placebo stosowane celem zaślepienia względem ustekinumabu w grupie komparatora podawane wraz z dopuszczonym leczeniem towarzyszącym.”	<p>Wybór zasadny wobec dostępności dowodów naukowych – spodziewanych porównań pośrednich przez placebo.</p> <p>Wybór niezasadny</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie odpowiada praktyce klinicznej, ani zaleceniom klinicznym. • Należy się spodziewać, że obecnie w Polsce pacjenci po niepowodzeniu jakiejś terapii poddawani są kolejnym próbom leczenia, a nie otrzymują placebo lub nie są pozostawiani bez opieki i obserwowani jedynie pod kątem dalszego naturalnego przebiegu choroby.
Standardowe leczenie miejscowe i ogólne (acytretyna, cyklosporyna, metotreksat i metoksalen stosowany w ramach PUVA)	<p>„Ponadto należy przyjąć, iż pacjenci mogą stosować również leczenie miejscowe oraz, w przypadku braku przeciwwskazań lub nietolerancji w wywiadzie, ewentualne powtórne próby standardowego leczenia ogólnego, mając na uwadze jego wcześniejszą nieskuteczność”.</p> <p>„Możliwość zastosowania standardowego leczenia klinicznego jest też obserwowana w praktyce klinicznej, w badaniu Puig 2015 opisującym chorych leczonych w Klinice Dermatologii w Barcelonie, po nieskuteczności anty-TNF alfa i ustekinumabu podejmowano ponowne próby standardowego leczenia ogólnego (przy czym wcześniejsze włączenie leków biologicznych było warunkowane nieskutecznością lub przeciwwskazaniami do leczenia standardowego). W opinii eksperta klinicznego najczęściej stosowana farmakoterapia łuszczycy o stopniu umiarkowanym do ciężkiego obejmuje cyklosporynę, metotreksat, leki katalityczne (kwas salicylowy, kwas mlekowy, mocznik), steroidy (betametazon, mometazon, hydrokortyzon), pochodne witaminy D (calcipotriol, takalcitol), pochodne witaminy A i cygnolinę. Aktualnie na liście leków refundowanych znajdują się preparaty z substancjami czynnymi cyklosporyna oraz metotreksat oraz preparaty steroidowe (betametazon, hydrokortyzon) (...)”</p>	<p>Wybór zasadny</p> <p>Leczenie miejscowe oraz ogólne (fototerapia, cyklosporyna, metotreksat, PUVA oraz acytretyna) zostały wskazane przez ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję jako technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowaną technologię medyczną, a także technologie aktualnie stosowane oraz najtańsze w leczeniu pacjentów z umiarkowaną i ciężką łuszczycą plackowatą. Jeden z ekspertów zwrócił uwagę, na fakt że wysoki koszt leków biologicznych nie pozwala na rezygnację ze standardowego sposobu leczenia.</p> <p>Wybór ?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polskie wytyczne kliniczne zalecają do stosowania leczenie ogólne (np. fototerapia, metotreksat), u pacjentów z umiarkowaną i ciężką łuszczycą, ale tylko w sytuacjach, gdy nie stwierdza się przeciwwskazań do ich stosowania lub pozostają skuteczne. W związku z powyższym mogą leczenie ogólne może być komparatorem, ale tylko u wybranych pacjentów z wnioskowanej populacji. <p>Wybór niezasadny</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komparatory refundowane w populacji nieodpowiadającej wnioskowanej populacji, określonej w kryteriach włączenia do projektu programu lekowego.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ustekinumab w leczeniu łuszczycy plackowatej u pacjentów, którzy „przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego” w związku z proponowanymi zmianami w programie lekowym B.47 (Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)):

- obniżenie kryterium włączenia do programu dotyczące nasilenia choroby (PASI >10),
- wydłużenie czasu leczenia w programie do 104 tygodni.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [źródło: AKL wnioskodawcy]

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej (metotreksat, retinoidy, cyklosporyna, PUVA) lub występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej lub wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie oraz u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami: PASI > 10, DLQI > 10, BSA > 10.	Badania, w których nie można było wyróżnić ocenianych podgrup chorych.	Populacja uwzględniona w analizie (porównanie z infliksymabem, PASI>10, BSA >10% oraz > DLQI>10) jest szersza niż populacja o którą ma być poszerzony program lekowy (pacjenci z PASI≥10 i PASI<18). Populacja pacjentów z łuszczycą ciężką (PASI>18) jest aktualnie leczona w obowiązującym programie lekowym „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.
Interwencja	Ustekinumab w postaci wstrzyknięć podskórnych w dawkach zarejestrowanych, gdy było to możliwe wyróżniano wyniki dla dawki 45 mg u chorych o masie ciała ≤ 100 kg lub 90 mg u chorych > 100 kg, ale dopuszczano badania ze stałą dawką bez względu na masę ciała.	Brak.	Określenie niewystarczająco specyficzne; umożliwia włączenie do przeglądu badań, w których schemat dawkowania byłby odmienny od interwencji wskazanej we wniosku (np. podawanie UST w zgodnej dawce raz w tygodniu).
Komparatory	Placebo, standardowe leczenie miejscowe i ogólne, infliksymab w dawce 5 mg/kg masy ciała. Komparator nie był wymagany w przypadku badań bez randomizacji.	Brak.	Uwagi przedstawia Tabela 10.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	Poprawa kliniczna oceniana wskaźnikiem PASI (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>), definiowana jako poprawa o co najmniej 75% – PASI75, poprawa kliniczna o co najmniej 50%, 90% i 100%, określana jako odpowiednio: PASI50, PASI90 i PASI100, jakość życia, ogólna odpowiedź oceniana przez lekarza (PGA, ang. <i>Physician's Global Assessment</i>) oraz bezpieczeństwo.	Brak.	Brak uwag.
Typ badań	Poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów. W przypadku doniesień konferencyjnych oraz innych publikacji pełnotekstowych (analizy <i>post-hoc</i> , uzupełniających analiz statystycznych), uwzględniano je w analizie, jeżeli dostarczały dodatkowe wyniki do badań pełnotekstowych – wyniki w dłuższym okresie obserwacji, analizy w podgrupach, itp. Badania bez randomizacji i publikacje oceniające efektywność praktyczną (np. dane z rejestrów chorych), pod warunkiem możliwości oceny wyników w poszukiwanych podgrupach, czyli u chorych z wyjściowym PASI > 10–18 punktów lub dla okresu leczenia 48–104 tygodni	Badania, których wyniki opublikowano jedynie w postaci streszczeń.	Brak uwag.
Inne kryteria	Brak.	Brak.	Brak uwag.

W pierwszym etapie przeprowadzono ocenę efektywności klinicznej ustekinumabu w podgrupie obecnie nie objętej refundacją ustekinumabu, tj. u pacjentów z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18 oraz kontynuujących leczenie powyżej 48 tygodnia do 104 tygodni (z PASI > 10).

Następnie, ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ustekinumab z infliksymabem, wykonano dodatkowe wyszukiwanie obejmujące badania kliniczne z randomizacją w populacji docelowej, celem przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator – placebo. W tym przypadku nie wymagano obecności wyników w podgrupie z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18 oraz kontynuujących leczenie powyżej 48. tygodnia do 104 tygodni (z PASI > 10), by nie ograniczać dostępnych danych po stronie infliksymabu.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych, a także dotyczących liczebności populacji ani okresu obserwacji.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (przez PubMed), EmBase (przez Elsevier), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Autorzy analizy korzystali również z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych oraz nawiązali kontakt z producentem ocenianej interwencji w celu identyfikacji nieopublikowanych badań. Dokonano również przeglądu rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research). W AKL wnioskodawcy nie podano, że w trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań.

Strategia wyszukiwania opracowana została w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptorów i słów kluczowych użyto do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Poszukiwane punkty końcowe nie zostały uwzględnione w strategii wyszukiwania. Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych. Strategia ogólna objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ustekinumabu, tj. wtórne i pierwotne, w tym z randomizacją i bez randomizacji.

Przeprowadzono oddzielnie dwa wyszukiwania:

- ogólne dla ustekinumabu, celem oceny wyników w zakresie populacji obecnie nie objętej refundacją ustekinumabu, tj. z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18 oraz kontynuujących leczenie powyżej 48. tygodnia do 104 tygodni (z PASI > 10) na podstawie badań klinicznych bez względu na obecność randomizacji,
- drugie wyszukiwanie objęło możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy ustekinumabem i infliksymabem i zostało ograniczone do badań klinicznych z randomizacją.

Jako datę pierwszego wyszukiwania podano 29 marca 2015 r., natomiast jako datę wyszukiwania w analizie z uwzględnieniem uzupełnień wymagań minimalnych podano 11 sierpnia 2015 r. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo. Skonstruowana strategia wyszukiwania odpowiadała rozpatrywanemu problemowi decyzyjnemu i była wystarczająco czuła.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), EmBase (przez Ovid), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) z zastosowaniem haseł dotyczących ustekinumabu, infliksymab oraz łuszczycy. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 5 sierpnia 2015 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- dwa badania RCT porównujące UST w dawce 45 mg oraz w dawce 90 mg z PLC (PHOENIX 1 i PHOENIX 2),
- dwa badania jednoramienne oceniające skuteczność UST w dawce 45 mg oraz w dawce 90 mg (Puig 2015 i Talamonti 2014),
- sześć badań RCT porównujących INF w dawce 5 mg/kg m.c. z PLC (Chaudhari 2001, EXPRESS, EXPRESS II, SPIRIT, Torii 2010, Yang 2012).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [wg tabel 119–133 AKL wnioskodawcy]

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania RCT oceniające UST			
PHOENIX 1*	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo.</p> <p><u>Interwencja:</u> UST 45 mg, UST 90 mg, PLC.</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i>.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • I faza porównania z placebo (0–12 tygodni), • II faza randomizacji grupy placebo do UST (12–40 tygodni), • III faza terapii podtrzymującej / przerywanej (40–76 tygodni), • IV faza długoterminowej oceny (>76 tygodni). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek > 18 lat, • rozpoznanie łuszczycy plackowatej trwającej ≥ 6 miesięcy, • kwalifikacja do zabiegów fototerapii lub leczenia systemowego, • BSA ≥ 10%, • PASI ≥ 12. <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>UST 45 mg: 255 UST 90 mg: 256 PLC: 255</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> PASI75 po 12 tygodniach.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI50, 90, 100 po 12 tygodniach, • średnia procentowa zmiana PASI po 12 tygodniach, • całkowite ustąpienie objawów choroby, • zmniejszenie nasilenia objawów oraz wzrost nasilenia objawów wg wskaźnika PGA po 12 tygodniach, • poprawa jakości życia i ograniczenie wpływu choroby na jakość życia wg
<p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor Inc. (obecnie Janssen Biotech, Inc.)</p>			

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
			wskaźnik DLQI po 12 tygodniach, • bezpieczeństwo.
PHOENIX 2** <u>Źródło finansowania:</u> Centocor Inc. (obecnie Janssen Biotech, Inc.)	Wieloośrodkowe, prospektywne badanie III fazy z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo. <u>Interwencja:</u> UST 45 mg, UST 90 mg, PLC. <u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i> . <u>Okres obserwacji:</u> • I faza porównania z placebo (0–12 tygodni), • II faza randomizacji grupy placebo do UST (12–28 tygodni), • III faza intensyfikacji dawki (28–52 tygodni), • IV faza długoterminowej oceny (>52 tygodni).	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek > 18 lat, • rozpoznanie łuszczycy plackowatej trwającej ≥ 6 miesięcy, • kwalifikacja do zabiegów fototerapii lub leczenia systemowego, • BSA ≥ 10%, • PASI ≥ 12. <u>Liczba pacjentów</u> UST 45 mg: 409 UST 90 mg: 411 PLC: 410	<u>Pierwszorzędowy:</u> PASI75 po 12 tygodniach. <u>Pozostałe (wybrane):</u> • PASI50, 90, 100 po 12 tygodniach, • średnia procentowa zmiana PASI po 12 tygodniach, • całkowite ustąpienie objawów choroby, • zmniejszenie nasilenia objawów oraz wzrost nasilenia objawów wg wskaźnika PGA po 12 tygodniach, • poprawa jakości życia i ograniczenie wpływu choroby na jakość życia wg wskaźnika DLQI po 12 tygodniach, • bezpieczeństwo.
Badania RCT oceniające INF			
Chaudhari 2001 <u>Źródło finansowania:</u> Centocor Inc. (obecnie Janssen Biotech, Inc.), Johnson and Johnson Focused Giving Program	Prospektywne badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo <u>Interwencja:</u> INF 5 mg/kg m.c., INF 10 mg/kg m.c., PLC (w analizie uwzględniono wyłącznie dawkę 5 mg/kg m.c.) <u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i> . <u>Okres obserwacji:</u> • I faza porównania z placebo (0–10 tygodni), • faza <i>open-label</i> po 10 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> • dorośli chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanej do ciężkiej, trwająca ≥ 6 miesięcy, • BSA ≥ 5%, • dobry stan ogólny, • niepowodzenie leczenia glikokortykosteroidami miejscowymi, • brak zmian radiologicznych w obrazie płuc w okresie 1. miesiąca przed podaniem 1. dawki leku. <u>Liczba pacjentów</u> INF 5 mg/kg m.c.: 11 PLC: 11	<u>Pierwszorzędowy:</u> Wynik PGA po 10 tygodniach. <u>Pozostałe:</u> • PASI75 po 10 tygodniach, • średnia procentowa poprawa PASI, • bezpieczeństwo.
EXPRESS (publikacja Reich 2005) <u>Źródło finansowania:</u> Centocor Inc. (obecnie Janssen Biotech, Inc.)	Wieloośrodkowe, prospektywne badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo. <u>Interwencja:</u> INF 5 mg/kg m.c., PLC <u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i> . <u>Okres obserwacji:</u> • I faza porównania z placebo (0–24 tygodni), • II faza (24–64 tyg.) – wszyscy pacjenci otrzymywali INF.	<u>Kryteria włączenia:</u> • rozpoznanie łuszczycy plackowatej trwającej ≥ 6 miesięcy, • kwalifikacja do zabiegów fototerapii lub leczenia systemowego, • BSA ≥ 10%, • PASI ≥ 12. <u>Liczba pacjentów</u> INF 5 mg/kg m.c.: 301 PLC: 77	<u>Pierwszorzędowy:</u> PASI75 po 10 tygodniach. <u>Pozostałe:</u> • PASI50, 75, 90 w kolejnych punktach czasowych, • średnia procentowa poprawa PASI, • PGA w kolejnych punktach czasowych, • NAPS1, • bezpieczeństwo.
EXPRESS II (publikacja Menter 2007) <u>Źródło finansowania:</u> Centocor Inc. (obecnie Janssen Biotech, Inc.), Schering-Plough.	Wieloośrodkowe, prospektywne badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo. <u>Interwencja:</u> INF 3 mg/kg m.c., INF 5 mg/kg m.c., PLC (w analizie uwzględniono wyłącznie dawkę 5 mg/kg m.c.). <u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i> . <u>Okres obserwacji:</u> • I faza porównania z placebo (0–14 tygodni), • II faza (14–50 tyg.) – wszyscy pacjenci otrzymywali INF.	<u>Kryteria włączenia:</u> • łuszczycy plackowata, • kwalifikacja do zabiegów fototerapii lub leczenia systemowego, • BSA ≥ 10%, • PASI ≥ 12. <u>Liczba pacjentów</u> INF 5 mg/kg m.c.: 314 PLC: 208	<u>Pierwszorzędowy:</u> PASI75 po 10 tygodniach. <u>Pozostałe:</u> • PASI50, 75, 90 w kolejnych punktach czasowych, • średnia procentowa poprawa PASI, • PGA w kolejnych punktach czasowych, • DLQI, • bezpieczeństwo.
SPIRIT (publikacja Gottlieb 2004)	Wieloośrodkowe, prospektywne badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym,	<u>Kryteria włączenia:</u> • wiek > 18 lat, • łuszczycy plackowata	<u>Pierwszorzędowy:</u> PASI75 po 10 tygodniach.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor Inc. (obecnie Janssen Biotech, Inc.).</p>	<p>z kontrolą placebo. <u>Interwencja:</u> INF 3 mg/kg m.c., INF 5 mg/kg m.c., PLC (w analizie uwzględniono wyłącznie dawkę 5 mg/kg m.c.). <u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i>. <u>Okres obserwacji:</u> 30 tyg.</p>	<p>zdiagnozowana ≥ 6 miesięcy przed badaniem, <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza terapia PUVA lub innym leczeniem systemowym, BSA $\geq 10\%$, PASI ≥ 12. <u>Liczba pacjentów</u> INF 5 mg/kg m.c.: 99 PLC: 51</p>	<p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PASI50, 90, PGA, długość trwania odpowiedzi, bezpieczeństwo.
<p>Torii 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie określono</p>	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo. <u>Interwencja:</u> INF 5 mg/kg m.c. PLC <u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i>. <u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> faza indukcji (0–14 tygodni), faza podtrzymania (15–78 tygodni). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> łuszczyca plackowata o nasileniu od umiarkowanej do ciężkiej, trwająca ≥ 6 miesięcy, kwalifikacja do zabiegów PUVA lub leczenia systemowego, BSA $\geq 10\%$, PASI ≥ 12. <p><u>Liczba pacjentów</u> INF 5 mg/kg m.c.: 35 PLC: 19</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> PASI75 po 10 tygodniach.</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PASI50, 90, PGA, NAPSI, DLQI, ból, bezpieczeństwo.
<p>Yang 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd.</p>	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne badanie z randomizacją, z podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo. <u>Interwencja:</u> INF 5 mg/kg m.c. PLC <u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i>. <u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> faza indukcji (0–12 tygodni), faza podtrzymania (12–24 tygodni). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18–65 lat, łuszczyca plackowata o nasileniu od umiarkowanej do ciężkiej (BSA $\geq 10\%$; PASI ≥ 12) zdiagnozowana ≥ 6 miesięcy przed badaniem, niepowodzenie terapii systemowej cyklosporyną, metotreksatem lub acytretyną. <p><u>Liczba pacjentów</u> INF 5 mg/kg m.c.: 84 PLC: 45</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> PASI75 po 10 tygodniach.</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PASI50, 90, DLQI, PGA, bezpieczeństwo.
Badania nRCT			
<p>Puig 2015</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie określono</p>	<p>Retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej. <u>Interwencja:</u> UST 45 mg u chorych z masą ciała ≤ 100 kg, UST 90 mg u chorych z masą ciała > 100 kg. <u>Okres obserwacji:</u> maks. 156 tygodni (średnia: 20,2 [zakres: 8-36] miesiąca; około 113 pacjento-lat).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przewlekła łuszczyca plackowata w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI ≥ 10 lub BSA $\geq 10\%$), leczenie przez ≥ 28 tygodni i < 3 lata w Zakładzie Dermatologii Szpitala św. Krzyża i św. Pawła w Barcelonie (w okresie: 02.2009 do 03.2013 r.), chorego kwalifikowano do leczenia ustekinumabem w przypadku niepowodzenia lub przeciwwskazań lub nietolerancji wcześniejszego leczenia cyklosporyną, metotreksatem, fototerapią lub inną terapią biologiczną, w ramach skryningu chorych poddawano ocenie pod kątem obecności zakażenia gruźlicą oraz wirusami HBV, HCV i HIV, a przed rozpoczęciem leczenia wykonywano morfologię krwi i ocenę parametrów biochemicznych. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 67.</p>	<ul style="list-style-type: none"> PASI50, 75, 90, bezpieczeństwo.
<p>Talamonti 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie określono</p>	<p>Retrospektywne badanie kohortowe bez grupy kontrolnej. <u>Interwencja:</u> UST 45 mg u chorych z masą ciała ≤ 100 kg, UST 90 mg u chorych z masą ciała > 100 kg. <u>Okres obserwacji:</u> 104 tygodnie (średnia 98 [zakres: 40-104] tygodni).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> łuszczyca plackowata w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI ≥ 10 lub BSA $\geq 10\%$), niepowodzenie lub przeciwwskazanie lub nietolerancja (na podstawie włoskich wytycznych dotyczących przepisywania leczenia biologicznego) wcześniejszego leczenia ≥ 2 konwencjonalnymi 	<ul style="list-style-type: none"> PASI50, 75, 90, bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		terapiami, włączając terapię ogólnoustrojową (metotreksat, cyklosporyna, acyetryna) lub fototerapię (ultrafiolet B, PUVA), <ul style="list-style-type: none"> • chorzy leczeni w Zakładzie Dermatologii Uniwersytetu Tor Vergata (w okresie: 01.2010 do 07.2011 r.), • w ramach skryningu chorych poddawano ocenie pod kątem obecności zakażenia gruźlicą i wirusami HAV, HBV, HCV i HIV; wykonywano także ocenę określonych parametrów laboratoryjnych i życiowych; w przypadku kobiet wymagano wykonania testu ciążowego. Liczba pacjentów: 71.	

* wyniki badania przedstawiono w następujących publikacjach: Leonardi 2008, Lebwohl 2010, Kimball 2012, Kimball 2013 i doniesieniach konferencyjnych: Bissonnette 2010, Kimball 2010, Gordon 2011, Leonardi 2011.

**wyniki badania przedstawiono w następujących publikacjach: Papp 2008, Langley 2010, Reich 2011, Langley 2014.

Szczegółowy opis wskazanych w ww. tabeli badań znajduje się w rozdziale 3.7 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ocenie jakości badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad.

Badania oceniające skuteczność UST, PHOENIX 1 i PHOENIX 2, były randomizowane (metoda typu *biased-coin*, z użyciem systemu IVRS). Randomizacja na początku badania przeprowadzona była ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy, masę ciała (≤ 90 i >90 kg) oraz liczbę wcześniejszych klasycznych terapii ogólnoustrojowych (<3 i ≥ 3). Badania zostały opisane jako podwójnie zaślepienie, nie podano jednak szczegółowego opisu metody zaślepienia. W obu badaniach zawarto informacje o pacjentach utraconych z badania. W badaniu PHOENIX 1 stopień utraty po 12 tygodniach wyniósł kolejno 0,4%, 3,9% i 4,7% pacjentów w grupach UST 45 mg, UST 90 mg i PLC. W badaniu PHOENIX 1 stopień utraty po 12 tygodniach wyniósł kolejno 1,5%, 2,2% i 4,4% pacjentów w grupach UST 45 mg, UST 90 mg i PLC. W populacji ITT grupy były dobrze zbalansowane pod względem demograficznym i klinicznym pomiędzy ramionami. UST w badaniach PHOENIX 1 i 2 stosowano w schemacie zgodnym z ChPL i zapisem programu lekowego, w dawce 45/90 mg we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniach 0. i 4., a następnie co 12 tygodni. Dawkowanie UST było niezgodne z ChPL i zapisem programu lekowego, ponieważ pacjenci byli przydzielani do dawek 45 lub 90 mg niezależnie od masy ciała. W obu badaniach pacjenci musieli przerwać dodatkowe terapie przed randomizacją, a dozwolone były jedynie kremy nawilżające i szampony. Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach była poprawa kliniczna zdefiniowana jako 75-procentowa redukcja nasilenia choroby oceniana w skali PASI (PASI75) po 12 tygodniach leczenia. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego zakładano hipotezę wyższości (*superiority*). Estymacja wielkości efektu klinicznego odbywała się zgodnie z intencją leczenia (ITT), z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa objęła wszystkich pacjentów, którzy zażyli co najmniej jedną dawkę leku (mITT). Okres obserwacji w obu badaniach wynosił do 5 lat, jednakże dane powyżej 12. tygodnia były dostępne wyłącznie dla pacjentów otrzymujących UST. Jest to wynikiem tego, iż wszyscy pacjenci z grupy otrzymującej PLC po 12 tygodniach leczenia otrzymywali aktywne leczenie. Obydwa randomizowane badania włączone do przeglądu wnioskodawcy zostały przez autorów analizy ocenione na 5 punktów na 5 możliwych. Zdaniem analityków Agencji badania te powinny zostać ocenione na 4/5 punktów ze względu na brak opisu metody podwójnego zaślepienia.

Wszystkie badania oceniające skuteczność INF zostały opisane jako randomizowane i podwójnie zaślepienie. W badaniach EXPRESS, EXPRESS II oraz Yang 2012 nie podano szczegółowego opisu metody zaślepienia; dodatkowo, w badaniu Yang 2012 nie opisano metody randomizacji. We wszystkich badaniach zawarto informacje o pacjentach utraconych z badania. Stopień utraty wyniósł 1,2–18% w grupie INF oraz 2,2–73% w grupie PLC. We wszystkich badaniach stosowano dawkę 5 mg/kg m.c. w tygodniach 0., 2. i 6. Dodatkowo w trzech badaniach (EXPRESS, Torii 2010 i Yang 2012) pacjenci kontynuowali leczenie INF podawanym co 8 tygodni, natomiast w badaniu EXPRESS II kontynuowano leczenie INF podawane co 8 tygodni lub według potrzeb. Pierwszorzędowym punktem końcowym w pięciu badaniach była poprawa kliniczna zdefiniowana jako 75-procentowa redukcja nasilenia choroby oceniana w skali PASI (PASI75) po 10 tygodniach leczenia. Jedynie

w badaniu Chaudhari 2001 przyjęto odmienny pierwszorzędowy punkt końcowy, PGA. We wszystkich badaniach zakładano hipotezę wyższości (*superiority*). Estymacja wielkości efektu klinicznego we wszystkich włączonych badaniach odbywała się zgodnie ze intencją leczenia (ITT), z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów. Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa objęła wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ITT) w trzech badaniach (Chaudhari 2001, Torii 2010 i Yang 2012) lub wszystkich pacjentów, którzy zażyli co najmniej jedną dawkę leku (mITT) w trzech pozostałych badaniach (EXPRESS, EXPRESS II i SPRINT). Pięć badań (Chaudhari 2001, EXPRESS, EXPRESS II, SPIRIT, Torii 2010) włączonych do przeglądu wnioskodawcy zostało przez autorów analizy ocenione na 5 punktów, a jedno (Yang 2012) na 3 punkty na 5 możliwych (ocena została obniżona ze względu na brak opisu metody randomizacji oraz zaślepienia). Zdaniem analityków Agencji dwa z badań (EXPRESS i EXPRESS II) powinny zostać ocenione na 4/5 punktów ze względu na brak opisu metody podwójnego zaślepienia.

W ocenie badań jednoramiennych zastosowano skalę NICE. Badania nierandomizowane Puig 2015 i Talamonti 2015 zostały przez autorów analiz ocenione na 5 punktów na 8 możliwych w skali NICE. UST w obu badaniach jednoramiennych stosowano w schemacie zgodnym z ChPL i zapisem programu lekowego, w dawce 45/90 mg we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniach 0. i 4., a następnie co 12 tygodni. Dawkowanie, zależne od masy ciała, było zgodne z ChPL i zapisem programu lekowego. W badaniu Puig 2015 dodatkową terapię ogólnoustrojową stosowało 26,7% pacjentów (metotreksat sam lub w połączeniu z acytretyna lub cyklosporyna). W badaniu Talamonti 2014 metotreksat stosowany był dodatkowo u jednego pacjenta (1,4%).

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Ocena efektywności klinicznej ustekinumabu do docelowej populacji, o którą ma ulec rozszerzeniu program lekowy – PASI ≤ 18 , możliwa była dzięki dodatkowej analizie statystycznej przeprowadzonej przez Podmiot Odpowiedzialny w bazie danych z surowymi wynikami badania PHOENIX 1 i 2. Ta dodatkowa analiza umożliwiła również wyróżnienie wyników dla pacjentów stosujących ustekinumab z dawkowaniem zgodnym z masą ciała. Wyniki takie były niedostępne w głównych publikacjach.
- Do badań z randomizacją poddanych ocenie włączano chorych z wyjściowym PASI ≥ 12 , zatem nie objęła ona chorych z PASI 11 w podgrupie pacjentów z PASI ≤ 18 wykazano jednak, że skuteczność kliniczna ustekinumabu jest podobna i nie niższa niż w grupie obecnie leczonej w ramach programu lekowego, nie należy oczekiwać znaczących różnic pomiędzy podgrupą z wyjściowym PASI ≥ 12 i ≤ 18 a > 10 i ≤ 18 . Ponadto odnaleziono badania bez randomizacji, odzwierciedlające rzeczywistą praktykę kliniczną, pozwalając na ocenę efektywności klinicznej u chorych z wyjściowym PASI > 10 (zgodnej z łączną populacją w proponowanym programie lekowym) oraz także w dłuższym okresie obserwacji (48-104 tydzień, zgodnie z proponowanymi zmianami).
- W grupie kontrolnej włączonych badań z randomizacją stosowano placebo celem zaślepienia względem ustekinumabu, a ponadto pacjenci mogli stosować leczenie miejscowe – kremy nawilżające i szampony, a w PHOENIX 1 od 76. tygodnia miejscowe kortykosteroidy o niskiej i średniej sile działania (klasa III-VII), kalcypotrien i tazaroten. Wybrany komparatorem obok leczenia miejscowego były również powtórne próby zastosowania standardowej terapii ogólnej, biorąc jednak pod uwagę jej wcześniejszą nieskuteczność, oczekiwana skuteczność kliniczna jest znikoma i równa efektowi placebo i leczenia miejscowego.
- We wszystkich analizowanych badaniach RCT okres badania, gdzie obecna była grupa kontrolna był stosunkowo krótki (około 12 tygodni), po tym czasie także chorzy z grupy placebo otrzymywali aktywną interwencję. Wyniki długoterminowej oceny zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa dotyczyły tylko populacji połączonej otrzymującej wyłącznie ustekinumab, więc nie można ich bezpośrednio odnieść do grupy kontrolnej. Z drugiej strony w okresie obserwacji do 5 lat potwierdzono utrzymywanie się skuteczności klinicznej ustekinumabu i jego bezpieczeństwo.
- U chorych z początkową poprawą PASI 50-75% (bez względu na poprawę DLQI) dostępne są wyniki dotyczące skuteczności ustekinumabu w dalszym okresie, ale o zwiększonej częstości podań leku – co 8 tygodni (a nie co 12 tygodni, jak jest zalecane). Z drugiej strony leczenie w programie lekowym może kontynuować tylko nieznaczny odsetek z tych pacjentów – u których dodatkowo wystąpiła znacząca poprawa jakości życia (wzrost DLQI o ≥ 5 punktów).
- Nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie ustekinumabu z infliksymabem, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator – placebo, które ma ograniczenia metodologiczne i charakteryzuje się niższą wiarygodnością. Ponadto nie było możliwe wyróżnienie po stronie infliksymabu podgrupy pacjentów z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18 .
- W przypadku badania Torii 2010 uwzględnianego w porównaniu pośrednim, część danych została odczytana z wykresu zamieszczonego w publikacji, co ogranicza dokładność wyniku.

- W badaniach uwzględnionych do porównania pośredniego, dla oceny ryzyka przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych, dane pochodziły z różnych okresów obserwacji, co może zmniejszać wiarygodność oszacowania (tzn. w dłuższym okresie może wystąpić więcej zdarzeń).
- Ocena ryzyka przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych w porównaniu pośrednim dodatkowo mogła być zaburzona różnicami w liczbie chorych uwzględnionych w poszczególnych badaniach (w szczególności, niską liczbą chorych w badaniu Chaudhari 2001), a także ogólnie niską liczbą zdarzeń.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Brak badań porównujących UST z aktywnym leczeniem we wnioskowanej populacji.
- W badaniach PHOENIX 1 i 2 stosowano ustalone dawki UST 45 mg lub 90 mg, bez względu na masę ciała, co może wpływać na błędne wnioskowanie co do siły ocenianej interwencji, stosowanej w praktyce klinicznej zgodnie z zapisami ChPL.
- Brak informacji na temat odsetka pacjentów nietolerujących lub z przeciwskazaniem do stosowania klasycznych terapii systemowych włączonych do badań PHOENIX 1 i 2. Jednocześnie, jedynie ok. 55% pacjentów z obu badań stosowało uprzednio klasyczne leczenie ogólnoustrojowe. U niewielkiego odsetka pacjentów w badaniach PHOENIX 1 i 2 (ok. 5%) nie stosowano przed przystąpieniem do badania nawet leczenia miejscowego.
- Badania jednoramienne przeprowadzone były na populacji niezgodnej z wnioskowanym rozszerzeniem programu lekowego. Średnie PASI w badaniu Puig 2015 wynosiło 15,7 (zakres 7–34), a w badaniu Talamonti 2014 – 15,9 (zakres 8–59). W żadnym z badań nie były dostępne wyniki dla populacji z PASI >10 i ≤18. Ponadto, 59,7% pacjentów z badania Puig 2015 oraz 78,9% z badania Talamonti 2014 stosowało uprzednio leczenie biologiczne.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Celem analizy klinicznej było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa UST w porównaniu z INF, PLC oraz standardowym leczeniem miejscowym i ogólnym u pacjentów z łuszczycą plackowatą z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby.

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono jakościową analizę wyników, która była wystarczająco czytelna. Wyniki badań (dane dot. liczby pacjentów, odsetka pacjentów z danym punktem końcowym, wartości średnich, odchylenia standardowego) prezentowano za pierwotnymi publikacjami zarówno tabelarycznie, jak i opisowo.

Dla wyników dychotomicznych obliczono parametry względne (ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB)). Jeżeli otrzymany wynik był istotny statystycznie, obliczano też parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). Dla wyników ciągłych podawano średnie wartości końcowe lub średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD). Metaanaliza wykonywana była, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki, populacji, interwencji i punktów końcowych. Wyniki przedstawiano wraz z 95-procentowym przedziałem ufności oraz poziomem istotności statystycznej. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyki I. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, natomiast w przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$), wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Przyjęte podejście było w opinii analityków Agencji zasadne. Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne.

Ze względu na brak możliwości wykonania porównania bezpośredniego na podstawie badań *head-to-head* wykonano porównanie pośrednie z wykorzystaniem metaanalizy sieciowej (MTC). W AKL wnioskodawcy w porównaniu pośrednim do obliczeń zaadaptowano hierarchiczny model bayesowski, opracowany przez York Assessment Group [Woolacott 2006]. W obliczeniach zastosowano uporządkowany model probitowy. W przeprowadzonej analizie testowano dwa modele – efektów stałych (fixed effect) oraz model efektów losowych (random effect). Model efektów losowych został wykorzystany w głównym wariancie przeprowadzonej analizy, natomiast wyniki modelu efektów stałych przedstawiono w ramach analizy wrażliwości. W ramach walidacji wyników analizy podstawowej, a także przy analizie bezpieczeństwa wykorzystano standardowy bayesowski

model logitowy MTC dla zmiennej binarnej. Dla głównej analizy wybrano model efektów losowych, a wyniki modelu efektów stałych przedstawiono w ramach analizy wrażliwości.

Obliczenia oraz wykresy wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK). Modele MTC implementowano w programie WinBUGS, wersja 1.4.3 (Medical Research Council Biostatistics Unit, Cambridge, UK, Spiegelhalter 2001).

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Nie określono.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, „Zalecane metody wykonywania pośrednich porównań badań ze wspólnym komparatorem zależą od użytych miar efektu – (...) w przypadku miar takich jak ryzyka względne, różnica ryzyk, różnica średnich czy stosunek hazardów zalecanymi metodami są wyrównane pośrednie porównanie Buchera (*adjusted indirect comparison Bucher*) lub metaregresja. W uzasadnionych przypadkach może być stosowana metaanaliza sieciowa (*network meta-analysis*)”. W opinii analityków Agencji zastosowanie metaanalizy sieciowej w AKL wnioskodawcy nie jest uzasadnione. Wnioskodawca przedstawił zalety metody MTC, nie wskazano jednak zasadności przeprowadzenia porównania pośredniego tą metodą dla dostępnych danych. Zgodnie z Cochrane Handbook for Systematic Reviews, w przypadku gdy jest możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego, możliwe jest także przedstawienie wyników uzyskanych metodą MTC, jednak powinny one stanowić uzupełnienie, a nie główną analizę.
- Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych wyniki badań klinicznych powinny być prezentowane za pomocą parametrów względnych oraz bezwzględnych. W AKL wnioskodawcy parametry bezwzględne podawano tylko w sytuacji, gdy wynik przedstawiony za pomocą parametru względnego był istotny statystycznie.
- W przypadku badania Talamonti 2014, wnioskodawca przedstawił wyniki analizy AT (*as treated*) zamiast dostępnych w publikacji wyników bardziej wiarygodnej analizy danych obejmującej wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ITT). [Cochrane Handbook for SR]
- Niemożliwa była weryfikacja danych dotyczących średniej procentowej zmiany punktacji wskaźnika PASI oraz średniej zmiany punktacji wskaźnika DLQI (dane ciągle dostarczone przez wnioskodawcę zaokrąglone były do pierwszego miejsca po przecinku, natomiast dane przedstawione w AKL wnioskodawcy zaokrąglone były do drugiego miejsca po przecinku).
- Zgodnie z informacjami podanymi w sekcji 1.2 Metodyka, heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I, nie raportowano jednak wyników testu I².
- W analizie zidentyfikowano pomyłki i nieprawdziwe informacje (w tym błędną ekstrakcję danych), które przedstawiono poniżej (Tabela 13). W niniejszej AWA podano poprawne wyniki. Należy mieć również na uwadze, że niniejsze pomyłki nie zmieniały wnioskowania z przedstawionej analizy.

Tabela 13. Pomyłki i nieprawdziwe informacje (w tym błędna ekstrakcja danych) zidentyfikowane w AKL wnioskodawcy.

Lp.	Nr strony w analizie wnioskodawcy	Błędna Informacja	Komentarz oceniającego
1	89, tab. 26		
2	96–97, tab. 28		
3	99–100, tab. 29		
4	103–104, tab. 30		

Lp.	Nr strony w analizie wnioskodawcy	Błędna Informacja	Komentarz oceniającego
5	117–149, Rozdz. 1.5.6. 161–162, Rozdz. 1.6.5	Błędne przetłumaczone „serious” jako poważne.	Serious adverse events to ciężkie zdarzenia niepożądane (zdefiniowane w Ustawie z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne). Określenie „poważny” w odniesieniu do zdarzenia niepożądanego określa stopień nasilenia reakcji. Nie jest ono równoznaczne z określeniem „ciężki”.
6	153, tab. 63	Nadwrażliwość 12 (17,9%)	Błędnie przetłumaczono „hypertensive”, oznaczający nadciśnienie tętnicze, jako nadwrażliwość.
7	185, tab. 77–78		
8	228	Z drugiej strony leczenie w programie lekowym może kontynuować ty ko nieznaczny odsetek z tych pacjentów – u których dodatkowo wystąpiła znacząca poprawa jakości życia (wzrost DLQI o ≥ 5 punktów).	Wzrost DLQI oznacza spadek jakości życia. Leczenie mogą kontynuować pacjenci z poprawą jakości życia czyli obniżeniem punktacji w skali DLQI.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

UST vs PLC

Badania randomizowane

Skuteczność UST w porównaniu z placebo w leczeniu łuszczycy plackowatej oceniano w dwóch randomizowanych próbach klinicznych – PHOENIX 1 i PHOENIX 2.

W AKL wnioskodawcy wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono dla populacji ogólnej oraz w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wyjściowe PASI (≤ 18 oraz >18). W niniejszej AWA przedstawiono wyniki wyłącznie dla populacji pacjentów z wyjściowym PASI mieszczącym się w zakresie 12–18, czyli populacji najbardziej odpowiadającej wnioskowanej (Tabela 14).

W związku z brakiem możliwości zweryfikowania danych dotyczących średniej procentowej zmiany punktacji wskaźnika PASI oraz średniej zmiany punktacji wskaźnika DLQI, odstąpiono od przedstawienia tych danych (dane ciągle dostarczone przez wnioskodawcę zaokrąglone były do pierwszego miejsca po przecinku, natomiast dane przedstawione w AKL wnioskodawcy zaokrąglone były do drugiego miejsca po przecinku).

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki dotyczące procentowej poprawy wskaźnika PASI u chorych z częściową odpowiedzią na leczenie (PASI50–75), którzy uzyskali jednocześnie klinicznie istotną poprawę DLQI (poprawa o ≥ 5 punktów) w poszczególnych etapach badania PHOENIX 1 (w 12., 28. oraz 40. tygodniu badania). W niniejszej AWA wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono wyłącznie dla populacji pacjentów z wyjściowym PASI mieszczącym się w zakresie 12–18 oraz stosujących dawkę ustekinumabu zgodną z ChPL (Tabela 15).

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności – częstość występowania PASI50, 75, 90, 100, PGA = 0, PGA = 0–1, PGA = 4–5, DLQI =0–1 na podstawie badań PHOENIX 1 i PHOENIX 2 w populacji pacjentów z wyjściowym PASI ≤18 [Janssen 2015, tab. 16–19, 21–24 AKL wnioskodawcy]












Punkt końcowy	Badanie	12 tyg.			28 tyg.	40 tyg.
		n/N (%)		RR / NNT (95% CI)	UST	
		UST	PLC			
PASI50	PHOENIX 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	PHOENIX 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]				[redacted]	[redacted]
PASI75	PHOENIX 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	PHOENIX 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]				[redacted]	[redacted]
PASI90	PHOENIX 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	PHOENIX 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]				[redacted]	[redacted]
PASI100	PHOENIX 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	PHOENIX 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]				[redacted]	[redacted]
PGA = 0	PHOENIX 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	PHOENIX 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]				[redacted]	[redacted]
PGA = 0–1	PHOENIX 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	PHOENIX 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]				[redacted]	[redacted]
PGA = 4–5	PHOENIX 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	PHOENIX 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]				[redacted]	[redacted]
DLQI = 0–1	PHOENIX 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	PHOENIX 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]				[redacted]	[redacted]

* dane błędnie wyekstrahowane w AKL wnioskodawcy; przedstawiono poprawną wersję.







Zarówno wyniki poszczególnych badań PHOENIX 1 i PHOENIX 2, jak i ich metaanaliza wykazały, iż po 12 tygodniach leczenia u istotnie statystycznie większej liczby pacjentów w grupie przyjmującej UST stwierdzono osiągnięcie PASI50, PASI75, PASI90 oraz PASI100, w porównaniu z grupą pacjentów przyjmujących PLC.

Wykazano ponadto, że po 12 tygodniach leczenia u istotnie statystycznie większej liczby pacjentów przyjmujących UST w porównaniu z pacjentami przyjmującymi PLC nastąpiło całkowite ustąpienie objawów choroby (PGA = 0) lub całkowite ustąpienie / minimalne objawy choroby w skali PGA (PGA = 0–1). Jednocześnie wykazano, że statystycznie istotnie mniej pacjentów przyjmujących UST miało znaczące lub ciężkie objawy łuszczycy (PGA = 4–5) w porównaniu z pacjentami z grupy PLC. Ograniczony lub minimalny wpływ choroby na jakość życia pacjenta (DLQI = 0–1) zaobserwowano po 12 tygodniach u istotnie statystycznie większej liczby pacjentów z grupy UST w porównaniu z grupą przyjmującą PLC.

Tabela 15. Procentowa poprawa punktacji PASI50–75 i jednoczesna poprawa DLQI o ≥ 5 punktów na podstawie badania PHOENIX 1 w populacji pacjentów z wyjściowym PASI ≤ 18 [Janssen 2015a, tab. 28 AKL wnioskodawcy]

Okres obserwacji [tyg.]	Ustekinumab 45 mg	Ustekinumab 90 mg	Placebo → Ustekinumab 45 mg	Placebo → Ustekinumab 90 mg
12				
28				
40				

Wyniki w powyższej tabeli przedstawiono jako średnia (SD) oraz mediana (zakres).

W 12. tygodniu badania procentowa poprawa punktacji PASI u chorych, którzy mieli częściową odpowiedź na leczenie, ale uzyskali klinicznie istotną poprawę jakości życia wynosiła odpowiednio  i  dla UST w dawce 45 i 90 mg. Różnice między obiema dawkami UST a placebo były znamienne statystycznie, wskazując na korzyść UST. W dalszym okresie leczenia procentowa poprawa PASI utrzymywała się na podobnym poziomie – odpowiednio  i  w 28. tygodniu leczenia oraz  i  w 40. tygodniu leczenia. Chorzy pierwotnie przypisani do grupy placebo uzyskali podobną procentową poprawę PASI po zamianie leczenia na UST.

Badania jednoramienne

Skuteczność UST w leczeniu łuszczycy plackowatej oceniano również w dwóch badaniach nierandomizowanych. W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla całej populacji z badania oraz dla podgrupy pacjentów uprzednio leczonych terapią skierowaną przeciwko TNF-alfa (Tabela 16).

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – częstość występowania PASI50, 75, 90, na podstawie badań Puig 2015 i Talamonti 2015 [tab. 58–60 AKL wnioskodawcy]

Okres obserwacji	Puig 2015		Talamonti 2015	
	Populacja ogólna	Chorzy uprzednio leczeni anty-TNF	Populacja ogólna	Chorzy uprzednio leczeni anty-TNF
PASI50				
4 tydzień	-	-	57/71 (80,3%)	46/56 (82,1%)
12 tydzień	-	-	71/71 (100,0%)	56/56 (100,0%)
16 tydzień	57/67 (85,1%)	31/40 (77,5%)	-	-
28 tydzień	53/67 (79,1%)	28/40 (70,0%)	69/71 (97,2%)	54/56 (96,4%)
36 tydzień	58/65 (89,2%)	33/38 (86,8%)	-	-
52 tydzień (1 rok obserwacji)	47/49 (95,9%)	26/27 (96,3%)	67/68 (98,5%)	53/56 (94,6%)
76 tydzień	-	-	62/62 (100%)	51/54 (94,6%)
104 tydzień (2 lata obserwacji)	36/41 (87,8%)	16/20 (80,0%)	61/61 (98,4%)	50/51 (98,0%)
156 tydzień (3 lata obserwacji)	20/23 (87,0%)	7/9 (77,8%)	-	-
PASI75				
4 tydzień	-	-	15/71 (21,1%)	10/56 (17,9%)
12 tydzień	-	-	62/71 (87,3%)	46/56 (82,1%)
16 tydzień	45/67 (67,2%)	23/40 (57,5%)	-	-
28 tydzień	43/67 (64,2%)	22/40 (55,0%)	64/71 (90,1%)	50/56 (89,3%)
36 tydzień	55/65 (84,6%)	30/38 (78,9%)	-	-

Okres obserwacji	Puig 2015		Talamonti 2015	
	Populacja ogólna	Chorzy uprzednio leczeni anty-TNF	Populacja ogólna	Chorzy uprzednio leczeni anty-TNF
52 tydzień (1 rok obserwacji)	40/49 (81,6%)	19/27 (70,4%)	61/68 (89,7%)	48/56 (85,7%)
76 tydzień	-	-	60/62 (96,8%)	48/54 (88,9%)
104 tydzień (2 lata obserwacji)	34/41 (82,9%)	14/20 (70,0%)	60/61 (98,4%)	48/51 (94,1%)
156 tydzień (3 lata obserwacji)	17/23 (73,9%)	7/9 (77,8%)	-	-
PASI90				
4 tydzień	-	-	6/71 (8,5%)	2/56 (3,6%)
12 tydzień	-	-	49/71 (69,0%)	36/56 (64,3%)
16 tydzień	37/67 (55,2%)	21/40 (52,5%)	-	-
28 tydzień	39/67 (58,2%)	21/40 (52,5%)	54/71 (76,1%)	43/56 (76,8%)
36 tydzień	46/65 (70,8%)	13/38 (34,2%)	-	-
52 tydzień (1 rok obserwacji)	38/49 (77,5%)	18/27 (66,7%)	55/68 (80,9%)	43/56 (76,8%)
76 tydzień	-	-	55/62 (88,7%)	43/54 (79,6%)
104 tydzień (2 lata obserwacji)	26/41 (63,4%)	8/20 (40,0%)	55/61 (90,2%)	43/51 (84,3%)
156 tydzień (3 lata obserwacji)	15/23 (65,2%)	4/9 (44,4%)	-	-

W 28. tygodniu obserwacji odsetki chorych uzyskujących PASI50 wynosiły około 79% w badaniu Puig 2015 oraz 97% w próbie Talamonti 2014. W 52. tygodniu terapii różnice te uległy zatarciu i odsetki chorych uzyskujących opisywaną odpowiedź wyniosły w tych badaniach odpowiednio około 96% oraz 99%. Odpowiedź ta utrzymywała się w dalszych latach i w 104. tygodniu wyniosła odpowiednio 88% oraz 98%, a po 3 latach około 87% (badanie Puig 2015).

W 28. tygodniu obserwacji odsetki chorych uzyskujących PASI75 wynosiły około 64% w próbie Puig 2015 oraz około 90% w próbie Talamonti 2014. Po 52 tygodniach leczenia odsetki te w obu badaniach były wyniosły odpowiednio około 82% oraz 90%. W dalszym okresie leczenia odsetek ten utrzymywał się na podobnym poziomie w próbie Puig 2015 (około 83% w 104. tygodniu badania), a nawet obserwowano jego niewielki wzrost (do około 98% w 104. tygodniu badania) w próbie Talamonti 2014. Po 3 latach leczenia odnotowano spadek częstości odpowiedzi PASI75 – w tym punkcie czasowym taką odpowiedź uzyskało około 74% chorych badania Puig 2015.

Do 28. tygodnia około 58% chorych z populacji ogólnej badania Puig 2015 oraz około 76% chorych z populacji ogólnej badania Talamonti 2014 uzyskało odpowiedź PASI90. Odpowiedź ta utrzymywała się na podobnym poziomie do 52. tygodnia, w którym odsetki te wyniosły odpowiednio około 78% oraz 81% (zaznaczyć należy, że w badaniu Puig 2015 wzrost odsetka nie wynikał ze wzrostu liczby chorych z PASI90, a raczej z utraty pacjentów – liczba chorych w 28. oraz 52. tygodniu uzyskujących PASI90 była niemal identyczna). Po 104 tygodniach leczenia odpowiedź PASI90 utrzymało około 63% pacjentów w badaniu Puig 2015 oraz około 90% pacjentów w badaniu Talamonti 2014. Po trzech latach obserwacji odsetek ten utrzymywał się na poziomie około 65% w badaniu Puig 2015.

UST vs INF

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki porównania ustekinumab vs infliksymab wykonanego z wykorzystaniem metaanalizy sieciowej (MTC), która według wytycznych HTA powinna być przeprowadzana w uzasadnionych przypadkach, którym nie jest porównanie dwóch terapii przez trzecią. W związku z powyższym odstąpiono od przedstawienia wyników zawartych w AKL wnioskodawcy. Analitycy Agencji przeprowadzili własne obliczenia dla porównania ustekinumab vs infliksymab. Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Buchera, za pomocą programu Indirect Treatment Comparison [CADTH, 2009]. Należy podkreślić, iż dane, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego dotyczą jedynie 10–12 tygodni okresu obserwacji. Ponadto nie było możliwe wyróżnienie podgrupy pacjentów z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18 w badaniach dotyczących infliksymabu.

Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera przeprowadzonego przez analityków Agencji były spójne z wynikami metaanalizy sieciowej przedstawionej w AKL wnioskodawcy.

Wyniki poszczególnych badań

Wyniki poszczególnych badań włączonych do porównania pośredniego wraz z parametrem RR i wynikiem metaanalizy przedstawiono poniżej (Tabela 17, Tabela 18, Tabela 19).

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – częstość występowania PASI50 u pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego [Janssen 2015a, tab. 77 AKL wnioskodawcy]

Badanie	Okres obserwacji	Grupa	Interwencja			Kontrola			RR (95% CI)
			N	n	%	N	n	%	
UST vs PLC									
PHOENIX 1	12 tyg.	UST							
PHOENIX 2	12 tyg.	UST							
Metaanaliza (Fixed Effect)									
INF vs PLC									
EXPRESS	10 tyg.	INF 5 mg/kg	301	274	91%	77	6	8%	11,68 (5,41; 25,21)
SPIRIT	10 tyg.	INF 5 mg/kg	99	96	97,0%	51	11	21,6%	4,5 (2,66; 7,6)
Torii 2010	10 tyg.	INF 5 mg/kg	35	29	83%	19	2	11%	7,87 (2,1; 29,45)
Yang 2012	10 tyg.	INF 5 mg/kg	84	79	94,0%	45	6	13,3%	7,05 (3,34; 14,89)
Metaanaliza (Fixed Effect)			519	478	92,1%	192	25	13,0%	7,32 (5,03; 10,65)

* dane błędnie wyekstrahowane w AKL wnioskodawcy; przedstawiono poprawną wersję.

We wszystkich RCT włączonych do przeglądu zastosowanie UST lub INF w porównaniu z PLC wiązało się z istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów uzyskujących PASI 50.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – częstość występowania PASI75 u pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego [Janssen 2015a, tab. 78 AKL wnioskodawcy]

Badanie	Okres obserwacji	Grupa	Interwencja			Kontrola			RR (95% CI)
			N	n	%	N	n	%	
UST vs PLC									
PHOENIX 1	12 tyg.	UST							
PHOENIX 2	12 tyg.	UST							
Metaanaliza (Fixed Effect)									
INF vs PLC									
Chaudhari 2001	10 tyg.	INF 5 mg/kg	11	9	82%	11	2	18%	4,5 (1,25; 16,25)
EXPRESS	10 tyg.	INF 5 mg/kg	301	242	80%	77	2	3%	30,95 (7,87; 121,68)
EXPRESS II	10 tyg.	INF 5 mg/kg	314	237	75,5%	208	4	1,9%	39,25 (14,84; 103,8)
SPIRIT	10 tyg.	INF 5 mg/kg	99	87	87,9%	51	3	5,9%	14,94 (4,97; 44,89)
Torii 2010	10 tyg.	INF 5 mg/kg	35	24	68,6%	19	0	0%	27,22 (1,75; 424,16)
Yang 2012	10 tyg.	INF 5 mg/kg	84	68	81,0%	45	1	2,2%	36,43 (5,23; 253,71)
Metaanaliza (Fixed Effect)			844	667	79,0%	411	12	2,9%	26,45 (15,14; 46,19)

* dane błędnie wyekstrahowane w AKL wnioskodawcy; przedstawiono poprawną wersję.

We wszystkich RCT włączonych do przeglądu zastosowanie UST lub INF w porównaniu z PLC wiązało się z istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów uzyskujących PASI75.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – częstość występowania PASI90 u pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego [Janssen 2015a, tab. 79 AKL wnioskodawcy]

Badanie	Okres obserwacji	Grupa	Interwencja			Kontrola			RR (95% CI)
			N	n	%	N	n	%	
UST vs PLC									
PHOENIX 1	12 tyg.	UST							
PHOENIX 2	12 tyg.	UST							
Metaanaliza (Fixed Effect)									
INF vs PLC									
EXPRESS	10 tyg.	INF 5 mg/kg	301	172	57%	77	1	1%	44 (6,26; 309,15)
EXPRESS II	10 tyg.	INF 5 mg/kg	314	142	45,2%	208	1	0,5%	94,06 (13,26; 667,14)
SPIRIT	10 tyg.	INF 5 mg/kg	99	57	57,6%	51	1	2,0%	29,36 (4,19; 205,98)
Torii 2010	10 tyg.	INF 5 mg/kg	35	19	54%	19	0	0%	21,67 (1,38; 340,07)
Yang 2012	10 tyg.	INF 5 mg/kg	84	48	57,1%	45	0	0%	52,49 (3,31; 831,78)
Metaanaliza (Fixed Effect)			833	438	52,6%	400	3	0,8%	49,93 (18,9; 131,89)

We wszystkich RCT włączonych do przeglądu zastosowanie UST lub INF w porównaniu z PLC wiązało się z istotnie statystycznie większym odsetkiem pacjentów uzyskujących PASI90.

Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera

Wyniki porównania pośredniego ustekinumabu z infliksymabem przedstawiono poniżej (Tabela 20).

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – częstość występowania PASI50, 75, 90 – porównanie pośrednie ustekinumabu z infliksymabem [obliczenia własne]

Punkt końcowy	Porównanie	RR (95% CI)
PASI50	UST vs INF	
PASI75	UST vs INF	
PASI90	UST vs INF	

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego ustekinumabu z infliksymabem nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali PASI50, PASI75 oraz PASI90.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

UST vs PLC

Badania randomizowane

Bezpieczeństwo UST w porównaniu z placebo w leczeniu łuszczycy plackowatej oceniano w dwóch randomizowanych próbach klinicznych – PHOENIX 1 i PHOENIX 2. W AKL wnioskodawcy zawarto dane dotyczące bezpieczeństwa dla okresów obserwacji wynoszących od 12 tygodni do 5 lat. W niniejszej analizie przedstawiono dane dla okresu obserwacji częściowo zgodnego z wnioskowanym rozszerzeniem aktualnego programu lekowego (40–76 tygodni w badaniu PHOENIX 1 oraz 28–52 tygodni w badaniu PHOENIX 2). Wyniki te dostępne są jedynie dla pacjentów przyjmujących UST ze względu na fakt, iż w badaniach randomizowanych PHOENIX 1 i PHOENIX 2, pacjenci pierwotnie otrzymujący placebo rozpoczynali aktywne leczenie po 12 tygodniach badania.

Wyniki w AKL wnioskodawcy przedstawiono w podgrupach. W badaniu PHOENIX 1 wyniki przedstawiono w podziale na chorych przyjmujących terapię w sposób ciągły (co 12 tygodni) lub przerywany (przejdzie na terapię placebo, ponowne podanie UST po utracie odpowiedzi), natomiast w badaniu PHOENIX 2 – w podziale na częstość przyjmowania UST (co 8 i co 12 tygodni). W niniejszej analizie przedstawiono wyłącznie dane dla pacjentów, którzy przyjmowali UST zgodnie z zapisami programu lekowego – co 12 tygodni.

Zgodnie z zapisem programu lekowego w uzasadnionych przypadkach można zastosować terapię trwającą powyżej 104 tygodni (długość terapii określa Zespół koordynacyjny). W związku z powyższym w niniejszej AWA przedstawiono również dane dotyczące bezpieczeństwa po trzech i pięciu latach stosowania UST (

Tabela 22,

Tabela 23, Tabela 24).

Ze względu na brak danych, nie zawarto w AKL wnioskodawcy wyników w podgrupach chorych z wyjściowym PASI ≤ 18 oraz > 18 ani wyników w podgrupach pacjentów ze zgodnym z ChPL i zapisem programu lekowego dawkowaniem ustekinumabu.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych UST pomiędzy 28 a 76 tygodniem leczenia na podstawie badania PHOENIX 1 – faza III – losowe przerwanie leczenia oraz PHOENIX 2 – faza III – losowa intensyfikacja dawkowania (Leonardi 2008, Papp 2008) [tab. 54–55 AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy	PHOENIX 1 Terapia ciągła (N = 161)	PHOENIX 2 Dawkowanie co 12 tygodni (N = 81)
Średni okres obserwacji [tyg.]	36,0	24,0
Odsetek pacjentów z ≥ 1 AE	108 (67,1%)	51 (63,0%)
Zakażenie górnych dróg oddechowych	22 (13,7%)	7 (8,6%)
Zapalenie nosa i gardła	16 (9,9%)	14 (17,3%)
Bóle stawów	3 (1,9%)	3 (3,7%)
Bóle głowy	6 (3,7%)	3 (3,7%)

Punkt końcowy	PHOENIX 1 Terapia ciągła (N = 161)	PHOENIX 2 Dawkowanie co 12 tygodni (N = 81)
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	bd.	2 (2,5%)
Kaszel	bd.	1 (1,2%)
Wycofanie z badania z powodu AEs	3 (1,9%)	0 (0,0%)
Ciężkie AEs	1 (0,6%)	6 (7,4%)
Zakażenia	71 (44,1%)	33 (40,7%)
Ciężkie zakażenia	0 (0,0%)	1 (1,2%)
Nowotwór skóry	2 (1,2%)	0 (0,0%)
Nowotwór niedotyczący skóry	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zdarzenia sercowo-naczyniowe	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Średni okres obserwacji w badaniach PHOENIX 1 i 2 wyniósł odpowiednio 36 i 24 tygodnie. Odsetek pacjentów, którzy doświadczyli co najmniej jednego działania niepożądanego był podobny w obu badaniach i wynosił 63,0% i 67,1%. Odnotowano różnicę pomiędzy badaniami w występowaniu ciężkich AE, które wystąpiły u jednego pacjenta (0,6%) w badaniu PHOENIX 1 oraz u sześciu pacjentów (7,4%) w badaniu PHOENIX 2. Najczęstszym zdarzeniem w obu badaniach były zakażenia, które doświadczyło 40,7–44,1% pacjentów. Ciężkie zakażenia odnotowano u jednego pacjenta w badaniu PHOENIX 2.

Zaobserwowano dysproporcję w odsetkach pacjentów, u których wystąpiły zakażenia górnych dróg oddechowych (13,7 i 8,6% w badaniach PHOENIX 1 i 2) oraz zapalenia nosa i gardła (9,9 i 17,3%). Pozostałe zdarzenia niepożądane (ból stawów, głowy, rumień w miejscu wstrzyknięcia, kaszel, wycofanie z badania z powodu AE, nowotwór skóry, nowotwór niedotyczący skóry i zdarzenia sercowo-naczyniowe) występowały u mniej niż 4% pacjentów.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych UST w okresie do 3 lat leczenia na podstawie badania PHOENIX 1 (Kimball 2012) [tab. 56 AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Ustekinumab 45 mg (N = 378 [^])	Ustekinumab 90 mg (N = 375 [^])	Łącznie ustekinumab (N = 753)	
Średni okres obserwacji [tyg.]	127,6	130,3	128,9	
Ogółem AEs	348 (92,1%)	341 (90,9%)	689 (91,5%)	
Ciężkie zdarzenia niepożądane	30 (7,9%)	38 (10,1%)	68 (9,0%)	
Przerwanie leczenia z powodu AEs	26 (6,9%)	24 (6,4%)	50 (6,7%)	
Najczęstsze AEs ^s	zapalenie śluzówki nosa i gardła	112 (29,6%)	113 (30,1%)	225 (29,9%)
	zapalenie górnych dróg oddechowych	107 (28,3%)	99 (26,4%)	206 (27,4%)
	wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych	22 (5,8%)	22 (5,9%)	44 (5,8%)
	ból pleców	36 (9,5%)	45 (12,0%)	81 (10,8%)
	ból stawów	48 (12,7%)	42 (11,2%)	90 (12,0%)
	zapalenie zatok	45 (11,9%)	40 (10,7%)	85 (11,3%)
	ból głowy	44 (11,6%)	32 (8,5%)	76 (10,1%)
	grypa	35 (9,3%)	32 (8,5%)	67 (8,9%)
	nieżyt żołądka i jelit	32 (8,5%)	31 (8,3%)	63 (8,4%)
	zapalenie oskrzeli	28 (7,4%)	31 (8,3%)	59 (7,8%)
	nadciśnienie tętnicze	28 (7,4%)	29 (7,7%)	57 (7,6%)
	biegunka	19 (5,0%)	24 (6,4%)	43 (5,7%)
	ból gardła	14 (3,7%)	22 (5,9%)	36 (4,8%)
	kaszel	23 (6,1%)	21 (5,6%)	44 (5,8%)
	rumień w miejscu iniekcji	15 (4,0%)	20 (5,3%)	35 (4,6%)
	ból kończyn	11 (2,9%)	19 (5,1%)	30 (4,0%)
	kontaktowe zapalenie skóry	19 (5,0%)	15 (4,0%)	34 (4,5%)
	zmęczenie	19 (5,0%)	14 (3,7%)	33 (4,4%)
	artropatia łuszcycowa	19 (5,0%)	9 (2,4%)	28 (3,7%)
Istotne klinicznie	infekcje	286 (75,7%)	289 (77,1%)	575 (76,4%)

Punkt końcowy		Ustekinumab 45 mg (N = 378 [^])	Ustekinumab 90 mg (N = 375 [^])	Łącznie ustekinumab (N = 753)
AEs	ciężkie infekcje	4 (1,1%)	11 (2,9%)	15 (19,9%)
	nowotwory skóry inne niż czerniak	7 (1,9%)	2 (0,5%)	9 (1,2%)
	inne nowotwory ^{ss}	8 (2,1%)	1 (0,3%)	9 (1,2%)
MACE		4 (1,1%)	2 (0,5%)	6 (0,8%)
Zgony [#]		0 (0%)	3# (0,8%)	3 (0,4%)

[^] w tym chorzy zmieniający placebo na ustekinumab w dawce 45 lub 90 mg;

^s występujące u $\geq 5\%$ chorych w którejkolwiek grupie;

^{ss} w tym rak gruczołu krokowego (n = 4), rak z komórek przejściowych (n = 1), rak jelita grubego (n = 1), rak tarczycy (n = 1), czerniak z płamy soczewicowatej (n = 1), rak piersi (n = 1);

[#] zgony odnotowane w 3. roku obserwacji, z powodu: schyłkowej niewydolności wątroby, niewydolności oddechowej, obustronnego zapalenia płuc i zapalenia jelita grubego u pacjenta z chorobą alkoholową w wywiadzie (n = 1), powikłań perforacji jelita grubego z powodu urazu (ang. *traumatic bowel perforation*) (n = 1) i samobójstwa (n = 1).

Średni okres obserwacji dla raportowanych danych z badania PHOENIX 1 wynosił łącznie 128,9 tygodni. Odsetek chorych zgłaszających przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane był podobny w grupie stosującej lek w dawce 45 i 90 mg i wyniósł odpowiednio 92,1% i 90,9%. Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u 9% chorych otrzymujących ustekinumab (odpowiednio 7,9% i 10,1%). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje, w tym ciężkie infekcje, które wystąpiły odpowiednio u 76,4%, i 19,9% chorych.

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych UST w okresie do 5 lat leczenia na podstawie badania PHOENIX 1 (Kimball 2013) [tab. 58 AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy		Ustekinumab 45 mg (N = 378)	Ustekinumab 90 mg (N = 375)	Łącznie (N = 753)
Średni okres obserwacji	tygodnie	211,8	216,9	214,4
	pacjento-lata	1539,9	1564,2	3104,2
Liczba (%) chorych z określonym działaniem niepożądanym				
Ciężkie zakażenia		bd.	bd.	30 (4,0%)
Nowotwory skóry inne niż czerniak ^s		10 (2,6%)	4 (1,1%)	14 (1,9%)
Inne nowotwory		9 (2,4%)	6 (1,6%)	15 (2,0%)
MACE		bd.	bd.	10 ^{ss} (1,3%)
Skumulowana liczba przypadków działań niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjento-lat				
Zdarzenia niepożądane ogółem		220,92	209,05	214,94
Przerwanie leczenia z powodu AEs		2,03	2,26	2,13
Ciężkie zdarzenia niepożądane		5,26	5,43	5,35
Zakażenia (w ocenie badacza)		83,71	81,64	82,66
Zakażenia wymagające leczenia		28,44	30,37	29,41
Ciężkie zakażenia		0,84	1,21	1,03
Nowotwór złośliwy		1,24	0,64	0,93
Nowotwory skóry inne niż czerniak		0,65	0,26	0,45
Inne nowotwory ^{##}		0,59	0,38	0,48
MACE (w ocenie niezależnej grupy kardiologów)		0,52	0,13	0,32

^s stosunek przypadków raka podstawno-komórkowego do płaskonabłonkowego wynosił 13:1;

^{ss} u wszystkich chorych występowały przynajmniej 3 znane czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych;

[#] przyczyny zgonów: ustekinumab 45 mg: bezdech senny o podłożu chorób sercowo-naczyniowych (n = 1); ustekinumab 90 mg: powikłania obustronnego zapalenia płuc, perforacja jelita z powodu urazu (ang. *trauma*), samobójstwo i złamanie odcinka szyjnego kręgosłupa z powodu upadku;

^{##} w tym rak gruczołu krokowego (n = 5), czerniak (n = 3), nowotwory występujące w pojedynczych przypadkach: rak piersi, rak jelita grubego, chłoniak, przerzutowy rak trzustki, rak szyi i głowy, rak tarczycy, rak z komórek przejściowych;

Średni okres obserwacji dla raportowanych danych z badania PHOENIX 1 wynosił łącznie 214,4 tygodnie (3104,2 pacjento-lata). Częstość zdarzeń niepożądanych wyniosła 214,94/100 pacjento-lat, a częstość infekcji 82,66/100 pacjento-lat. Ciężkie zakażenia raportowano u 4% pacjentów (1,03/100 pacjento-lat).

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych UST w okresie do 5 lat leczenia na podstawie badania PHOENIX 2 (Langley 2014) [tab. 59 AKL wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Ustekinumab 45 mg (N = 606 [^])	Ustekinumab 90 mg (N = 809 [^])	Łącznie (N = 1212)
---------------	--	--	-----------------------

Średni okres obserwacji	tygodnie	167	198	216
	pacjento-lata	1952	3085	5037
Liczba przypadków działań niepożądanych w przeliczeniu na 100 pacjento-lat				
Zdarzenia niepożądane		222	195	206
Przerwanie leczenia z powodu AEs		2,17	2,58	2,43
Ciężkie zdarzenia niepożądane		7,99	6,87	7,31
Zakażenia ogółem		85,6	75,9	79,7
zakażenia wymagające leczenia		26,0	23,6	24,5
poważne zakażenia ^{##}		1,08	0,88	0,95
Nowotwory ogółem		1,08	1,07	1,08
nowotwory skóry inne niż czerniak		0,57	0,32	0,42
inne nowotwory		0,51	0,75	0,66
MACE		0,56	0,42	0,48

[^] chorzy, którym zwiększono dawkę ustekinumabu z 45 do 90 mg, w analizie zostali uwzględnieni zgodnie z dawką leku otrzymywaną w momencie wystąpienia zdarzenia (tj. w grupie 45 lub 90 mg leku);

¹ chorzy kontynuujący wyjściowy schemat leczenia po 28. tygodniu, bez zmiany dawki i częstości podawania leku (ustekinumab w dawce 45 lub 90 mg, co 12 tygodni – grupa *non-adjusters*);

² chorzy, u których zgodnie z protokołem zintensyfikowano wyjściową częstość stosowania leku na podstawie wystąpienia odpowiedzi PASI 50 do < 75 w 28. lub 40. tygodniu (podgrupa częściowo zgodna z docelową ograniczenie stanowi częstość podawania leku – co 8 tygodni wobec zalecanych 12 tygodni), lub którzy na podstawie decyzji mieli dostosowanie schematu leczenia (częstości podawania lub dawkowania) w późniejszym okresie, między 52. i 244. tygodniem badania (grupa *adjusters*);

[#] w analizie uwzględniono wszystkie zdarzenia występujące w trakcie badania, zarówno przed, jak i po dostosowaniu dawkowania;

^{##} do najczęstszych poważnych zakażeń zaliczono: zapalenie uchyłków (n = 7), zapalenie tkanki tłuszczowej (n = 5), zapalenie pęcherzyka żółciowego (n = 3).

Średni okres obserwacji dla raportowanych danych z badania PHOENIX 2 wynosił łącznie 216 tygodni (5037 pacjento-lat). Częstość zdarzeń niepożądanych wyniosła 206/100 pacjento-lat, a częstość infekcji 79,7/100 pacjento-lat.

Badania jednoramienne

Bezpieczeństwo na podstawie badań jednoramiennych Puig 2015 i Talamonti 2014 zostało w AKL wnioskodawcy przedstawione w rozdziale 1.2.5. w formie opisowej.

Ocenę bezpieczeństwa w badaniach Puig 2015 i Talamonti 2014 przeprowadzono w obrębie odpowiednio 67 i 71 pacjentów z łuszczycą plackowatą (łącznie: 138 chorych).

W badaniu Puig 2015 w trakcie leczenia ustekinumabem odnotowano u 9/67 (13,4%) chorych przypadki zakażeń: zapalenia oskrzeli, zapalenia gardła i migdałków, zakażenia *Bordetella pertussis*, grypy z nadkażeniem, niewyrównanej przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), zakażenia układu moczowego wywołanego *Klebsiella pneumoniae*, ropnia zęba, zapalenia brzegu powiek i ostrej zanokcicy. W badaniu odnotowano także pojedyncze przypadki wielokrotnych brodawek na rękach oraz świerzbu (w każdym z nich wdrożono odpowiednie leczenie). U 1/67 (1,5%) pacjenta wystąpiło zapalenie segmentu ruchowego kręgosłupa D3-D4 oraz zapalenie stawów. W czasie trwania obserwacji nie odnotowano przypadków przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych. Spośród pacjentów (11,9% pacjentów w badaniu) z łuszczycowym zapaleniem stawów, żaden nie doświadczył zaostrzenia objawów. Skumulowana częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych na 100 pacjento-lat dla grup leczonych ustekinumabem w dawce 45 mg lub 90 mg w badaniu Puig 2015 wyniosła odpowiednio 0,80 i 1,32 dla poważnych zakażeń, 0,70 i 0,53 dla nowotworów skóry innych niż czerniak, 0,63 i 0,61 dla pozostałych nowotworów oraz 0,56 i 0,46 dla ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych. W badaniu odnotowano 1/67 (1,5%) zgon 76-letniej chorej z łuszczycą oporną na leczenie (wyjściowe PASI 19) oraz licznymi chorobami współistniejącymi (cukrzycą, POChP, przebytym ostrym zawałem mięśnia sercowego i zastoinową niewydolnością serca). Przyczyną zgonu była niewyrównana POChP oraz zastoinowa niewydolność serca, występujące odpowiednio po 14 i 30 miesiącach nieprzerwanego leczenia ustekinumabem.

W badaniu Talamonti 2014 nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem. W badaniu odnotowano łagodne zakażenia u 10/72 (13,9%) pacjentów, w tym: 3 przypadki zapalenia gardła, 5 nieżyty nosa oraz 2 przypadki zakażenia wirusem półpaśca.

Najczęstszym ostrym działaniem niepożądany była astenia, raportowana u 7/71 (10%) chorych, obserwowana najczęściej w ciągu 12 godzin po podaniu ustekinumabu, ale niepowodująca zmniejszenia częstości podawania leku. Ponadto u 3/71 (4%) pacjentów raportowano nadmierne pocenie się po rozpoczęciu terapii ustekinumabem. W badaniu nie odnotowano żadnych przypadków gruźlicy, nowotworów, poważnych zdarzeń

sercowo-naczyniowych oraz zgonów. Nie stwierdzono także istotnych zmian w parametrach życiowych ani hematologicznych u pacjentów.

Autorzy AKL pominieli w opisie następujące zdarzenia niepożądane z badania Talamonti 2014:

- Przerwanie leczenia UST u jednego pacjenta ze względu na zaostrzenie objawów łuszczycy stawowej,
- Przerwanie leczenia UST u siedmiu pacjentów ze względu na utratę odpowiedzi (PASI50).

UST vs INF

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki porównania ustekinumab vs infliksymab wykonanego z wykorzystaniem metaanalizy sieciowej (MTC), która według wytycznych powinna być przeprowadzana w uzasadnionych przypadkach, którym nie jest porównanie dwóch terapii przez trzecią. W związku z powyższym odstąpiono od przedstawienia wyników zawartych w AKL wnioskodawcy. Analitycy Agencji przeprowadzili własne obliczenia dla porównania ustekinumab vs infliksymab. Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Buchera, za pomocą programu Indirect Treatment Comparison [CADTH, 2009]. Należy podkreślić, iż dane, dla których możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego dotyczą 10–30 tygodni okresu obserwacji Dane dotyczące bezpieczeństwa ustekinumabu dotyczą całej populacji badania (PASI ≥ 12), w tym pacjentów, którzy przyjmowali lek niezgodnie z ChPL. Ponadto nie było możliwe wyróżnienie podgrupy pacjentów z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18 w badaniach dotyczących infliksymabu. W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki bezpieczeństwa wyłącznie w zakresie jednego punktu końcowego – odsetka chorych przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych. Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowo porównanie UST z INF w zakresie następujących punktów końcowych: zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz infekcje ogółem.

Wyniki poszczególnych badań

Wyniki poszczególnych badań włączonych do porównania pośredniego wraz z parametrem RR i wynikiem metaanalizy przedstawiono poniżej (Tabela 25, Tabela 26, Tabela 27, Tabela 28).

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych u pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego [tab. 80 AKL wnioskodawcy]

Badanie	Okres obserwacji	Grupa	Interwencja			Kontrola			RR (95% CI)
			N	n	%	N	n	%	
UST 45 mg vs PLC									
PHOENIX 1	12 tyg.	UST 45 mg	255	1	0,4%	255	6	2,4%*	0,17 (0,02; 1,37)
PHOENIX 2	12 tyg.	UST 45 mg	409	1	0,2%	410	8	2,0%	0,13 (0,02; 1)
Metaanaliza (Fixed Effect)			664	2	0,3%	665	14	2,1%	0,14 (0,03; 0,63)
UST 90 mg vs PLC									
PHOENIX 1	12 tyg.	UST 90 mg	255	4	1,6%	255	6	2,4%*	0,67 (0,19; 2,33)
PHOENIX 2	12 tyg.	UST 90 mg	411	6	1,5%	410	8	2,0%	0,75 (0,26; 2,14)
Metaanaliza (Fixed Effect)			666	10	1,5%	665	14	2,1%	0,71 (0,32; 1,59)
INF vs PLC									
Chaudhari 2001	10 tyg.	INF 5 mg/kg	11	1	9,1%	11	0	0,0%	3 (0,14; 66,53)
EXPRESS	24 tyg.	INF 5 mg/kg	301	20	6,6%	77	3	3,9%	1,71 (0,52; 5,59)
EXPRESS II	14 tyg.	INF 5 mg/kg	314	12	3,8%	208	4	1,9%	1,99 (0,65; 6,08)
SPIRIT	30 tyg.	INF 5 mg/kg	99	3	3,0%	51	1	2,0%	1,55 (0,16; 14,49)
Torii 2010	14 tyg.	INF 5 mg/kg	35	1	2,9%	19	1	5,3%	0,54 (0,04; 8,2)
Yang 2012	10 tyg.	INF 5 mg/kg	84	1	1,2%	45	0	0,0%	1,62 (0,07; 39,06)
Metaanaliza (Fixed Effect)			844	38	4,5%	411	9	2,2%	1,72 (0,86; 3,44)

* dane błędnie wyekstrahowane w AKL wnioskodawcy; przedstawiono poprawną wersję.

Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego [ekstrakcja, obliczenia własne]

Badanie	Okres obserwacji	Grupa	Interwencja			Kontrola			RR (95% CI)
			N	n	%	N	n	%	
UST 45 mg vs PLC									
PHOENIX 1	12 tyg.	UST 45 mg	255	147	57,6%	255	123	48,2%	1,2 (1,01; 1,41)
PHOENIX 2	12 tyg.	UST 45 mg	409	217	53,1%	410	204	49,8%	1,07 (0,93; 1,22)
Metaanaliza (Fixed Effect)			664	364	54,8%	665	327	49,2%	1,11 (1,01; 1,24)

Badanie	Okres obserwacji	Grupa	Interwencja			Kontrola			RR (95% CI)
			N	n	%	N	n	%	
UST 90 mg vs PLC									
PHOENIX 1	12 tyg.	UST 90 mg	255	131	51,4%	255	123	48,2%	1,07 (0,89; 1,27)
PHOENIX 2	12 tyg.	UST 90 mg	411	197	47,9%	410	204	49,8%	0,96 (0,84; 1,11)
Metaanaliza (Fixed Effect)			666	328	49,2%	665	327	49,2%	1 (0,9; 1,12)
INF vs PLC									
EXPRESS	24 tyg.	INF 5 mg/kg	298	244	81,9%	76	54	71,05%	1,15 (0,99; 1,34)
EXPRESS II	14 tyg.	INF 5 mg/kg	314	216	68,8%	207	116	56,04%	1,23 (1,07; 1,41)
SPIRIT	30 tyg.	INF 5 mg/kg	99	78	78,8%	51	32	62,75%	1,26 (0,99; 1,59)
Torii 2010	14 tyg.	INF 5 mg/kg	35	34	97,1%	19	11	57,89%	1,68 (1,14; 2,47)
Yang 2012	10 tyg.	INF 5 mg/kg	84	36	42,9%	45	17	37,78%	1,13 (0,72; 1,78)
Metaanaliza (Fixed Effect)			830	608	73,3%	398	230	57,79%	1,22 (1,12; 1,34)

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego [ekstrakcja, obliczenia własne]

Badanie	Okres obserwacji	Grupa	Interwencja			Kontrola			RR (95% CI)
			N	n	%	N	n	%	
UST 45 mg vs PLC									
PHOENIX 1	12 tyg.	UST 45 mg	255	2	0,8%	255	2	0,8%	1 (0,14; 7,04)
PHOENIX 2	12 tyg.	UST 45 mg	409	8	2,0%	410	8	2,0%	1 (0,38; 2,65)
Metaanaliza (Fixed Effect)			664	10	1,5%	665	10	1,5%	1 (0,42; 2,39)
UST 90 mg vs PLC									
PHOENIX 1	12 tyg.	UST 90 mg	255	4	1,6%	255	2	0,8%	2 (0,37; 10,82)
PHOENIX 2	12 tyg.	UST 90 mg	411	5	1,2%	410	8	2,0%	0,62 (0,21; 1,89)
Metaanaliza (Fixed Effect)			666	9	1,4%	665	10	1,5%	0,9 (0,37; 2,2)
INF vs PLC									
Chaudhari 2001	10 tyg.	INF 5 mg/kg	11	0	0,0%	11	0	0,0%	nd
EXPRESS	24 tyg.	INF 5 mg/kg	298	17	5,7%	76	2	2,6%	2,17 (0,51; 9,18)
EXPRESS II	14 tyg.	INF 5 mg/kg	314	9	2,9%	207	5	2,4%	1,19 (0,4; 3,49)
SPIRIT	30 tyg.	INF 5 mg/kg	99	8	8,1%	51	0	0,0%	8,84 (0,52; 150,16)
Torii 2010	14 tyg.	INF 5 mg/kg	35	1	2,9%	19	1	5,3%	0,54 (0,04; 8,2)
Yang 2012	10 tyg.	INF 5 mg/kg	84	1	1,2%	45	0	0,0%	1,62 (0,07; 39,06)
Metaanaliza (Fixed Effect)			841	36	4,3%	409	4,3%	2,0%	1,83 (0,87; 3,84)

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania infekcji u pacjentów w badaniach włączonych do porównania pośredniego [ekstrakcja, obliczenia własne]

Badanie	Okres obserwacji	Grupa	Interwencja			Kontrola			RR (95% CI)
			N	n	%	N	n	%	
UST 45 mg vs PLC									
PHOENIX 1	12 tyg.	UST 45 mg	255	80	31,4%	255	68	26,7%	1,18 (0,9; 1,55)
PHOENIX 2	12 tyg.	UST 45 mg	409	88	21,5%	410	82	20,0%	1,08 (0,82; 1,41)
Metaanaliza (Fixed Effect)			664	168	25,30%	665	150	22,56%	1,12 (0,93; 1,36)
UST 90 mg vs PLC									
PHOENIX 1	12 tyg.	UST 90 mg	255	66	25,9%	255	68	26,7%	0,97 (0,73; 1,3)
PHOENIX 2	12 tyg.	UST 90 mg	411	92	22,4%	410	82	20,0%	1,12 (0,86; 1,46)
Metaanaliza (Fixed Effect)			666	158	23,72%	665	150	22,56%	1,05 (0,87; 1,28)
INF vs PLC									
Chaudhari 2001	10 tyg.	INF 5 mg/kg	11	1	9,1%	11	2	18,2%	0,5 (0,05; 4,75)
EXPRESS	24 tyg.	INF 5 mg/kg	298	125	41,9%	76	30	39,5%	1,06 (0,78; 1,45)
EXPRESS II	14 tyg.	INF 5 mg/kg	314	97	30,9%	207	62	30,0%	1,03 (0,79; 1,35)

Badanie	Okres obserwacji	Grupa	Interwencja			Kontrola			RR (95% CI)
			N	n	%	N	n	%	
Torii 2010	14 tyg.	INF 5 mg/kg	35	22	62,9%	19	4	21,1%	2,99 (1,21; 7,4)
Metaanaliza (Fixed Effect)			658	245	37,2%	313	98	31,3%	1,11 (0,92; 1,35)

Zastosowanie UST w dawce 45 mg w porównaniu z PLC wiązało się z istotnymi statystycznie:

- wzrostem odsetka osób doświadczających zdarzeń niepożądanych,
- redukcją odsetka chorych przerywających leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Również zastosowanie INF wiązało się z istotnym statystycznie wzrostem odsetka pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie wykazano różnic pomiędzy UST 45 mg, UST 90 mg, INF a PLC.

Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera

Wyniki porównania pośredniego ustekinumabu z infliksymabem przedstawiono poniżej (Tabela 29).

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania AE, SAE, infekcji oraz utrata z badania z powodu AE – porównanie pośrednie ustekinumabu z infliksymabem [obliczenia własne]

Punkt końcowy	Porównanie	RR (95% CI)
Utrata z badania z powodu AE	UST 45 mg vs INF	0,08 (0,02; 0,43)
	UST 90 mg vs INF	0,41 (0,14; 1,19)
AE ogółem	UST 45 mg vs INF	0,91 (0,79; 1,04)
	UST 90 mg vs INF	0,82 (0,71; 0,94)
SAE	UST 45 mg vs INF	0,55 (0,17; 1,71)
	UST 90 mg vs INF	0,49 (0,15; 1,57)
Infekcje ogółem	UST 45 mg vs INF	1,01 (0,77; 1,32)
	UST 90 mg vs INF	0,95 (0,72; 1,24)

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego ustekinumabu z infliksymabem wykazano istotną statystycznie redukcję w zakresie odsetka pacjentów z ≥ 1 zdarzeniem niepożądany (UST stosowany w dawce 90 mg) oraz w zakresie utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (UST stosowany w dawce 45 mg).

Dla pozostałych punktów końcowych oraz dawek nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ustekinumabem a infliksymabem.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia, 250 pacjentów rozpoczęło leczenie ustekinumabem w ramach programu lekowego B.47. „Leczenie ciężkiej postaci Łuszczycy Plackowatej (ICD-10: L.40.0)” (136 pacjentów w 2012 r., 97 w 2014 r., 17 do czerwca 2015 r.). Dane dotyczące długości udziału w programie dostępne były dla 247 pacjentów. Średnia różnica między pierwszym a ostatnim podaniem substancji wynosiła 346 dni (49,5 tygodni), mediana – 284 dni (40,6 tygodni), a zakres wynosił 1–719 dni (0–102,7 tygodni). 17 pacjentów zakończyło udział w programie z następujących przyczyn:

- Brak adekwatnej odpowiedzi – 11 pacjentów.
- Inne – 3 pacjentów.
- Zgon – 2 pacjentów.
- Działania niepożądane – 1 pacjent.

Należy podkreślić, że dane te dotyczą populacji obecnie włączanej do programu lekowego, tj. pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej (o nasileniu choroby >18 mierzonej w skali PASI).

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W AKL wnioskodawcy w celu pełnej oceny bezpieczeństwa ustekinumabu (Stelara) przeszukano strony internetowe EMA, URPL i FDA. Nie podano kryteriów włączenia, jakie przyjął wnioskodawca przy wyszukiwaniu komunikatów do osób wykonujących zawody medyczne.

W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania na stronie URPL odnaleziono komunikat z 7 listopada 2014 r. wydany przez firmę Janssen, dotyczący **przypadków złuszczonego zapalenia skóry** u pacjentów z łuszczycą otrzymujących ustekinumab. Zgłaszano także przypadki **złuszczenia skóry** bez innych objawów złuszczonego zapalenia skóry. Zalecane jest monitorowanie pacjentów pod kątem objawów złuszczonego zapalenia skóry, przy czym objawy te mogą nie różnić się od objawów łuszczycy erytrodermalnej, która może rozwinąć się u pacjentów z łuszczycą plackowatą jako element naturalnego rozwoju choroby. W przypadku wystąpienia takich objawów należy bezzwłocznie wdrożyć odpowiednie leczenie, a przy podejrzeniu reakcji polekowej przerwać leczenie ustekinumabem. Ostrzeżenie to zostało zawarte w zapisach ChPL produktu Stelara.

W analizie przedstawiono opis wybranych działań niepożądanych zawarty w ChPL produktu Stelara. Należały do nich:

Zakażenia. W badaniach klinicznych, w okresie kontrolowanym placebo, u pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów wskaźnik infekcji i ciężkich infekcji wynosił kolejno 1,27 i 0,01 na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (w porównaniu z 1,17 i 0,01 na jednego pacjenta/rok obserwacji u pacjentów przyjmujących placebo). W kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych, u pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów wskaźnik infekcji i ciężkich infekcji wynosił kolejno 0,86 i 0,01 na jednego pacjenta/rok obserwacji.

Nowotwory. W badaniach klinicznych, w okresie kontrolowanym placebo, u pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów wskaźnik występowania nowotworów złośliwych z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem oraz raka skóry niebędącego czerniakiem wynosił kolejno 0,16 i 0,65 na 100 pacjento-lat obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (w porównaniu z 0,35 i 0,70 na 100 pacjento-lat obserwacji u pacjentów przyjmujących placebo). W kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych, u pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów wskaźnik występowania nowotworów złośliwych z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem oraz raka skóry niebędącego czerniakiem wynosił kolejno 0,56 i 0,50 na 100 pacjento-lat obserwacji.

Najczęściej zgłaszanymi nowotworami złośliwymi, innymi niż rak skóry niebędący czerniakiem, były raki gruczołu krokowego, czerniak, rak okrężnicy, odbytnicy i piersi.

Reakcje nadwrażliwości. W kontrolowanych okresach badań klinicznych dotyczących stosowania ustekinumabu w łuszczycy i łuszczycowym zapaleniu stawów u <1% pacjentów zaobserwowano wysypkę oraz pokrzywkę.

Immunogenność. W badaniach klinicznych mniej niż 8% pacjentów leczonych ustekinumabem wytworzyło przeciwciała przeciwko ustekinumabowi. Nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy wytworzeniem przeciwciał, a pojawieniem się odczynu w miejscu wstrzyknięcia. Większość pacjentów z obecnością przeciwciał na ustekinumab miało przeciwciała neutralizujące. Skuteczność leczenia była mniejsza u pacjentów wykazujących dodatnie wyniki testów na obecność przeciwciał przeciwko ustekinumabowi, jednak ich obecność nie wyklucza uzyskania pozytywnej odpowiedzi klinicznej na leczenie.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono też informacje dotyczące bezpieczeństwa i ostrzeżenia zawarte w amerykańskiej ChPL (*Full Prescribing Information*). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 3\%$ w porównaniu z placebo) występującymi podczas stosowania ustekinumabu były: zapalenie nosa i gardła, infekcje górnych dróg oddechowych, ból głowy i zmęczenie. Ponadto zawarto ostrzeżenia dotyczące:

- **Ryzyka wystąpienia zakażeń** (bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych) oraz reaktywacji zakażeń utajonych. Ustekinumab nie powinien być podawany pacjentom z aktywnymi zakażeniami. Ciężkie infekcje wymagające hospitalizacji, które wystąpiły u pacjentów z łuszczycą leczonych ustekinumabem obejmowały zapalenie tkanki łącznej, zapalenie uchyłków, zapalenie kości i szpiku, infekcje wirusowe, wirusowe zakażenie przewodu pokarmowego, zapalenie płuc oraz infekcje układu moczowego. Nie jest znane ryzyko rozwoju zakażeń wywołanych prątkami, salmonellą czy podaniem szczepionki przeciwko BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*).

- **Ryzyka gruźlicy.** U pacjentów z aktywną gruźlicą nie powinno się stosować ustekinumabu. W przypadku latentnej gruźlicy należy wprowadzić odpowiednie leczenie przed rozpoczęciem stosowania ustekinumabu. Wszyscy pacjenci otrzymujący ustekinumab powinni być monitorowani pod kątem wystąpienia objawów gruźlicy w trakcie oraz po zakończeniu leczenia.
- **Ryzyka nowotworów.** Opisano postmarketingowe doniesienia dotyczące przypadków szybkiego rozwoju nowotworów skóry nie będących czerniakami u pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka. Zaleca się dokładne monitorowanie pacjentów powyżej 60 roku życia, pacjentów z przebyłym długim leczeniem immunosupresyjnym oraz pacjentów, którzy leczeni byli metodą PUVA.
- **Reakcji nadwrażliwości.** Opisano postmarketingowe doniesienia dotyczące przypadków nadwrażliwości, w tym anafilaksji i obrzęku naczynioruchowego. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie ustekinumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie.
- **Zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS, ang. *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*).** W trakcie badań klinicznych ustekinumabu stwierdzono jeden przypadek RPLS. W przypadku podejrzenia wystąpienia RPLS należy przerwać leczenie ustekinumabem i wdrożyć odpowiednią terapię (ostrzeżenia nie zawarto w europejskiej ChPL produktu Stelara).
- **Immunizacji.** Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci powinni otrzymać wszelkie szczepienia zalecane dla ich wieku, zgodnie z aktualnym kalendarzem szczepień. W czasie leczenia pacjenci nie powinni otrzymywać żywych szczepionek. Szczepionki BCG nie wolno podawać w trakcie leczenia, a także przez okres jednego roku przed rozpoczęciem oraz roku po zakończeniu leczenia. Należy także zachować ostrożność podczas podawania żywych szczepionek osobom w gospodarstwie domowym chorego ze względu na potencjalne ryzyko ich transmisji. Stosowanie szczepionek inaktywowanych podczas podawania ustekinumabu może osłabić ich działanie.

Ponadto w komunikatach bezpieczeństwa zamieszczanych w systemie AERS (*Adverse Event Reporting System*), prowadzonym przez FDA w celu rejestracji poważnych działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem umieszczono informację dotyczącą danych zebranych po wprowadzeniu leku do obrotu, z których wynika, że u chorych leczonych ustekinumabem mogą wystąpić zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Zgodnie z informacjami zaprezentowanymi w AKL wnioskodawcy, w *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu EudraVigilance prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 2 975 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii ustekinumabem. Do najczęstszych należały: zakażenia i zarażenia (21,8% chorych), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (19,2%) oraz zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu podania (17,8%) (EudraVigilance 2015).

Na dzień 26 sierpnia 2015 r. w powyższej bazie znajdowały się informacje na temat 3370 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii ustekinumabem. 741 (22,0%) z nich stanowiły infekcje i zakażenia (wśród nich odnotowano 30 przypadków gruźlicy) 634 (18,8%) stanowiły zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, a 614 (18,2%) zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu podania.

W ChPL produktu Stelara zamieszczono działania niepożądane występujące u $\geq 5\%$ pacjentów otrzymujących ustekinumab z łuszczycą lub łuszczycowym zapaleniem stawów w kontrolowanych okresach badań klinicznych. Należą do nich: stany zapalne jamy nosowo-gardłowej, ból głowy oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. Ponadto, do zdarzeń występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), pochodzących z badań klinicznych nad łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów, jak również działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, należą: zakażenie zęba, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zawroty głowy, bóle głowy, ból jamy ustnej i gardła, biegunka, nudności, świąd, ból pleców, ból mięśni, ból stawów, uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia.

W Agencji w wyniku własnego wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych komunikatów bezpieczeństwa.

4.3. Komentarz Agencji

W AKL wnioskodawcy nie odnaleziono przeglądów systematycznych opisujących wyniki w podgrupie chorych z wyjściowym PASI $>10-18$ punktów. Do części dotyczącej porównania UST z PLC włączono 28 przeglądów systematycznych. Włączone przeglądy systematyczne opisywały zarówno publikacje oceniające efektywność

kliniczną leków biologicznych (w tym ustekinumabu) u chorych z łuszczycą plackowatą: Armstrong 2014, Chi 2014, Fleming 2014, Gupta 2014, Puig 2014, Sandoval 2014, Schmitt 2014, Tausend 2014, Correr 2013, Galvan-Banqueri 2013, Igarashi 2013, Tzellos 2013, Bogaczewicz 2012, Kim 2012, Lamel 2012, Lin 2012, Lucka 2012, Reich 2012, Thaler 2012, Wu 2012, Ryan 2011, Szepietowski 2011, jak i wyłącznie ustekinumabu: Liu 2014, Meng 2014, Kumar 2013, Tan 2011. Włączono także publikacje Kyriakou 2013 i de Vires 2013, które oceniały efektywność kliniczną leków biologicznych, w tym ustekinumabu, u chorych z łuszczycą paznokci.

Jedynie do dwóch (Kim 2012, Lucka 2012) z 28 przeglądów systematycznych opisanych w AKL wnioskodawcy włączono wyłącznie dwa randomizowane badania porównujące ustekinumab z placebo (badania PHOENIX 1 i PHOENIX 2). Do pozostałych przeglądów systematycznych, w związku z szerszymi kryteriami włączenia, włączano również badania:

- PEARL (publikacja Tsai 2011), które przez autorów AKL zostało wykluczone ze względu na niezgodność z populacją docelową (włączano chorych z PASI ≥ 12 a średnie wyjściowe PASI wynosiło 24,1),
- Igarashi 2012, wykluczone ze względu na niezgodność z populacją docelową (włączano chorych z PASI ≥ 12 , średnie wyjściowe PASI wynosiło 30, u 23,0% PASI < 20 ; nie podano wyników w podgrupie chorych z PASI $> 10-18$),
- LOTUS (publikacja Zhu 2013), wykluczone ze względu na niezgodność z populacją docelową (włączano chorych z PASI ≥ 12 , średnie wyjściowe PASI wynosiło $22,9 \pm 9,5$; nie podano wyników w podgrupie chorych z PASI $> 10-18$),
- Kauffman 2004 oraz Gottlieb 2007, wykluczone z AKL ze względu na niewłaściwy sposób podania i dawkowania leku (niezgodny z ChPL),
- ACCEPT (publikacja Griffiths 2010), wykluczone ze względu na niewłaściwy komparator – etanercept,
- Gordon 2012, wykluczona z analizy, gdyż opisywała połączoną analizę danych z kilku badań,
- Toichi 2006, w którym oceniano zmiany histologiczne oraz ekspresję odpowiednich cytokin i chemokin mRNA (za pomocą metod immunohistochemicznych oraz RT-PCR) u chorych ze skórnymi zmianami łuszczycowymi po podaniu pojedynczej dawki podjednostki p40 przeciwciał anti-IL-12.
- Breziński 2012, Mattei 2013, Nast 2013, Kamangar 2012, Rustin 2012 oraz Youn 2010, Menter 2008 i Young 2012, w AKL wnioskodawcy wykluczone na etapie analizy tytułów i streszczeń.

W opisanych w AKL przeglądach systematycznych ustekinumab charakteryzował się większą skutecznością kliniczną w porównaniu z placebo. Jest to zgodne z wynikiem uzyskanym w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Do części dotyczącej porównania UST z INF włączono 4 przeglądy systematyczne z metaanalizą danych: Baker 2012, Lin 2012, Schmitt 2014, Szepietowski 2011, które prezentowały wyniki porównania pośredniego terapii ustekinumabem z infliksymabem (przeglądy te włączono również do części dotyczącej porównania UST z PLC).

Zaobserwowano rozbieżności między wynikami niektórych przeglądów a wynikami AKL wnioskodawcy. W przeglądzie Lin 2012 (brak informacji nt. finansowania) wykazano, że stosowanie ustekinumabu wiąże się z istotnie statystycznie mniejszą szansą (OR) uzyskania PASI75 w porównaniu z infliksymabem (OR = 0,36 (95% CI: 0,14; 0,82)). W porównaniu pośrednim przeprowadzonym w AKL wnioskodawcy nie uzyskano istotnego statystycznie różnic dla tego wyniku. Niniejsze rozbieżności pomiędzy przeglądami mogą wynikać, z faktu, że w Lin 2012 uwzględniono dodatkowo badanie ACCEPT z danymi dla ramienia ustekinumabu, a nie uwzględniono badania Yang 2012 z danymi dla infliksymabu. Ponadto w Lin 2012 wykorzystano dane dla obu dawek ustekinumabu (45 i 90 mg) niezależnie od masy ciała pacjentów.

Z kolei w przeglądzie Schmitt 2014 (brak finansowania przez przemysł) przedstawiono wyniki różnicy ryzyka (RD). Dla porównania UST w dawce 45 mg z INF wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść infliksymabu, (RD = 0,124 (95% CI: 0,071; 0,178)), natomiast porównanie infliksymabu z UST w dawce 90 mg nie wykazało znamiennej statystycznie różnicy (RD = 0,080 (95% CI: -0,014; 0,174)). Do przeglądu Schmitt 2014 włączono dodatkowe badania nieuwzględnione w AKL wnioskodawcy: Gottlieb 2009, PEARL i Igarashi 2012 dla porównania UST vs PLC oraz badanie Antoni 2005 dla porównania INF vs PLC.

W przeglądzie Szepietowski 2011 (finansowanym przez Janssen-Cilag), podobnie jak w AKL wnioskodawcy, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ustekinumabem a infliksymabem w prawdopodobieństwie uzyskania PASI 75 (RB = 0,90 (95% CI: 0,78; 1,03)). Zaobserwowano jednak różnicę między przeglądem Szepietowski 2011a AKL wnioskodawcy: do Szepietowski 2011 włączono dodatkowo badanie ACCEPT, a nie włączono badania Yang 2012 (badanie Yang 2012 zostało opublikowane po przeglądzie Szepietowski 2011).

W przeglądzie Baker 2012 (finansowanym przez Pfizer) przedstawiono wyniki metaanalizy danych oceniającej prawdopodobieństwo uzyskania poprawy w zakresie PGA oraz jakości życia (w skali DLQI).

Prawdopodobieństwo uzyskania poprawy wyniku PGA podczas terapii ustekinumabem było o 53% niższe niż w trakcie leczenia infliksymabem, ale wynik był nieistotny statystycznie OR = 0,47 (95% CI: 0,13; 1,47)). Również porównanie zmian kwestionariusza DLQI nie wykazały istotnych różnic pomiędzy lekami, MD = 0,90 (95% CI: -0,98, 2,62). Rozbieżności pomiędzy Baker 2012 a AKL wnioskodawcy dotyczyły włączonych badań: do Baker 201 włączono dodatkowo badanie Krueger 2007 porównujące UST z PLC, a nie włączono badania Yang 2012.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Stelara (ustekinumab), w leczeniu łuszczycy plackowatej w związku z proponowanymi zmianami w programie lekowym, obejmującymi obniżenie kryterium PASI do >10 oraz wydłużenie maksymalnego czasu leczenia do 104 tygodni.

W analizie porównano użycie ustekinumabu z leczeniem standardowym (SoC: leczenie miejscowe oraz powtarzane próby ponownego wdrożenia wcześniej nieskutecznych metod leczenia) oraz z infliksymabem. Porównanie z leczeniem standardowym przeprowadzono dla populacji pacjentów z PASI >10 do 18 (w rzeczywistości była to populacja węższa niż wnioskowana, tj. z PASI 12-18), a porównanie z infliksymabem na populacji pacjentów z PASI powyżej 10 (w rzeczywistości byli to pacjenci z PASI >12, czyli populacji nieodpowiadającej całkowicie wnioskowanej, co wpływa na ograniczenia co do przedstawionych wyników).

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy). Autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy zdecydowali się traktować te dwie perspektywy jako równoważne, ze względu na niewielkie różnice między obydwoma perspektywami we wcześniejszych analizach dotyczących łuszczycy plackowatej.

W analizie zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności (CUA).

„W analizie ekonomicznej wykorzystano model z tzw. zmiennymi śledzącymi (z ang. tracker variables), definiowanymi m.in. w celu monitorowania indywidualnych charakterystyk pacjentów (np. wiek chorych), aktualnych i historycznych wartości parametrów klinicznych (np. statusu odpowiedzi na leczenie) oraz innych parametrów. Wykorzystanie modelu z pamięcią i zmiennymi śledzącymi wymagało posłużenia się metodą mikrosymulacji Monte Carlo, w której każda iteracja (próba) odpowiada pojedynczemu pacjentowi „wędrującemu” po drzewie decyzyjnym. Wykonanie odpowiednio dużej liczby prób Monte Carlo pozwala z akceptowalnym przybliżeniem uzyskać oszacowania średnich kosztów i efektów w badanej (wchodzącej do modelu) populacji. Biorąc pod uwagę uzyskiwaną zmienność wyników, czasochłonność obliczeń oraz stopień złożoności modelu, w każdej symulacji wykonywano 104 iteracji. W modelu przyjęto cykle 4-tygodniowe, odpowiadające najmniejszemu odstępowi pomiędzy dawkami ustekinumabu w programie lekowym.”

Struktura modelu została przedstawiona na wykresie poniżej: Struktura modelu została przedstawiona na wykresie poniżej:

Legenda
● linie oznaczający przeżycie przez pacjenta
□ białe zdarzenie w czasie kolejnego
▲ linie oznaczający zgon pacjenta

Rdzeń modelu stanowi ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie przeciwluszczycowe, rozumianej jako zmiana wyjściowej punktacji PASI, rozpatrywanej w przedziałach: <50% (PASI <50); od 50% do <75% (PASI 50-74); od 75% do <90% (PASI 75-89); od 90% do <100% (PASI 90-99) i 100% (PASI 100). Poprawa punktacji PASI jest skorelowana z oceną jakości życia na skali DLQI – im wyższa poprawa PASI, tym wyższa redukcja wyjściowej punktacji DLQI. Uzyskiwana wartość DLQI jest z kolei skalowana na zakres 0-1, w celu obliczenia bieżącego indeksu użyteczności w każdym kolejnym cyklu modelu. Wartość indeksu użyteczności koryguje przeżycie w danym cyklu, wynoszące domyślnie 4 tygodnie lub średnio 2 tygodnie, jeśli wystąpił zgon.

Zgodnie z treścią programu lekowego, włączenie, wyłączenie oraz ponowne włączenie do programu ma miejsce po jednoczesnym ustaleniu aktualnych wartości wskaźników PASI, DLQI oraz BSA. Jakkolwiek dostępne są średnie wartości tych wskaźników w populacji chorych włączonych do tej pory do obowiązującego programu lekowego, nie było możliwe ustalenie wyjściowej punktacji PASI w populacji docelowej (obecnie poza programem), tj. z PASI od >10 do 18 punktów. Autorzy AE wnioskodawcy postanowili z tego względu śledzić bieżącą wartość punktacji wg DLQI, a zrezygnowali ze śledzenia wartości PASI oraz skorelowanej z nią liniowo wartości BSA (Henseler 2008).

Ocena bieżących wartości PASI, DLQI i BSA w odniesieniu do wymienionych sytuacji została uwzględniona następująco:

- Włączenie do programu: w analizie zakładano, że wszyscy chorzy z rozpatrywanej populacji spełniają ściśle kryteria włączenia do programu lekowego, a więc początkowe wartości PASI, DLQI i BSA są osiągnięte automatycznie.
- Wyłączenie z programu: jeżeli chodzi o utratę odpowiedzi na leczenie i powrót wartości wszystkich 3 wskaźników do poziomu zbliżonego do wyjściowego – uznano, że w modelu nie będą uwzględniane przerwania terapii ustekinumabem z tej przyczyny. Wynika to z faktu, iż w badaniu klinicznym (Leonardi 2008) praktycznie nie obserwowano tego zjawisko podczas kontynuacji terapii. W badaniu PHOENIX 1, w okresie od 40 do 76 tygodnia leczenia mediana procentowej poprawy wg PASI utrzymywała się na niezmiennym poziomie. Jest to zgodne z obecną praktyką kliniczną, gdyż zgodnie z danymi przekazanymi przez wnioskodawcę w praktyce w obowiązującym programie lekowym, wszyscy chorzy, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie ustekinumabem po 28 tygodniach terapii, kontynuują to leczenie przez maksymalny okres określony w treści programu lekowego (obecnie do 48 tygodni). W przypadku infliksymabu, na podstawie dostępnych badań klinicznych przyjęto, że chorzy stopniowo przerywają leczenie (program nie przewiduje możliwości zwiększenia dawki leku), co jest spowodowane, według autorów AE wnioskodawcy, utratą skuteczności leku (m.in. w wyniku wytwarzania przeciwciał przez organizm chorego). Autorzy AE wnioskodawcy brali pod uwagę również zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych dla wszystkich rodzajów terapii na podstawie badań: PHOENIX 1 oraz PHOENIX 2, oraz Chaudhari 2001, EXPRESS, EXPRESS II, SPIRIT, Torii 2010 i Yang 2012.
- Ponowne włączenie do programu: oceniając możliwość ponownego włączenia do programu lekowego chorego, który utrzymał odpowiedź na leczenie ustekinumabem przez maksymalny czas trwania terapii, brano pod uwagę tempo utraty odpowiedzi mierzonej wg PASI (Leonardi 2008) oraz bieżącą wartość DLQI. Brak uwzględnienia kryterium wartości PASI i BSA oznacza, że zastosowanie samego kryterium DLQI może zawyżać liczbę chorych powracających do programu. Co więcej, z zapisów programu nie

wynika, że istnieją ograniczenia co do liczby ponownych kwalifikacji pojedynczego pacjenta. W analizie przyjęto zatem, że chorzy będą mogli powracać do programu za każdym razem, gdy uzyskana odpowiedź na leczenie zacznie się zmniejszać po odstawieniu ustekinumabu i osiągnięciu poziomu pozwalającego ponownie zakwalifikować pacjenta do programu lekowego.

W modelu analizowano jednocześnie dwa scenariusze, odpowiadające poszczególnym rodzajom postępowania terapeutycznego. Główna analiza obejmuje porównanie scenariusza aktualnego, w którym chorzy z punktacją PASI od >10 do 18, mimo wartości wskaźników DLQI > 10 i BSA >10, nie kwalifikują się do leczenia ustekinumabem w programie lekowym i otrzymują jedynie suboptymalne leczenie standardowe, ze scenariuszem nowym, w którym chorzy ci mogą być kwalifikowani do leczenia ustekinumabem, zgodnie z projektem nowego programu lekowego w łuszczycy plackowatej, które jednocześnie może trwać do 104 tygodni.

Kalkulacja wyników w modelu (pojedyncza iteracja) rozpoczyna się po początkowym ustaleniu wartości zmiennych określających wiek, płeć, masę ciała oraz wyjściową wartość DLQI kolejnego pacjenta.

Po zaistnieniu warunku przerwania obserwacji – terminacji (zgon lub osiągnięcie horyzontu czasowego analizy, tj. wieku 100 lat), sumowane są łączne koszty i efekty wygenerowane przez danego pacjenta we wszystkich cyklach. Po wykonaniu założonej liczby kroków w mikrosymulacji dla każdego z ramion odpowiadających porównywanym strategiom, następuje podsumowanie statystyczne wyników uzyskanych w każdej iteracji i obliczenie m.in. średniego kosztu i skorygowanego o jakość przeżycia, stanowiących podstawę do kalkulacji inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności (ICUR).

W analizie wrażliwości zostały przetestowane następujące parametry:

- Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%;
- Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%;
- Brak dyskontowania;
- Średni wiek rozpoczynających leczenie ustekinumabem wg Zalewska 2007 (39,38 lat);
- Średni wiek rozpoczynających leczenie ustekinumabem wg Palotai 2010 (47,9 lat);
- Odsetek chorych z masą ciała > 100 kg wg AWA 9/2015 (35 %);
- Odsetek chorych z masą ciała > 100 kg wg PHOENIX 1 (26,3 %);
- Wyjściowa wartość DLQI wg Kowalewska 2010 (22,1);
- Wyjściowa wartość DLQI jak w grupie leczonej adalimumabem w obecnym programie (18,76);
- Minimalna skuteczność ustekinumabu;
- Maksymalna skuteczność ustekinumabu;
- Minimalna skuteczność komparatora;
- Maksymalna skuteczność komparatora;
- Przerwanie leczenia w przypadku odpowiedzi PASI < 75;
- Kontynuacja leczenia w przypadku PASI ≥ 50;
- Maksymalny czas leczenia ustekinumabem równy 48 tygodni;
- Alternatywne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych dla wszystkich typów leczenia (1,6 %);
- Minimalne prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi wg PASI w ramieniu ustekinumabu poza programem;
- Maksymalne prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi wg PASI w ramieniu ustekinumabu poza programem;
- Minimalne ryzyko zgonu (SMR=1,3);
- Maksymalne ryzyko zgonu (SMR=1,7);
- Korelacja PASI-DLQI niezależna od wyjściowej wartości DLQI;

- Korelacja PASI-DLQI wg Revicki 2008;
- Bez korekty 50% w stanie po wstrzymaniu terapii biologicznej;
- Korelacja DLQI-EQ5D wg Currie 2007 ($EQ-5D = 0,956 - 0,02548 \times DLQI$);
- Korelacja DLQI-EQ5D wg Heredi 2014 ($EQ-5D = 0,8 - 0,02 \times DLQI$);
- Koszt SoC skorygowany wg wskaźnika CPI (4 899,49 zł, 8 740,61 zł);
- Koszt SoC u wszystkich chorych na poziomie leczenia łuszczycy umiarkowanej;
- Koszt SoC u wszystkich chorych na poziomie leczenia łuszczycy ciężkiej;
- Horyzont czasowy 5 lat;
- Chorzy nie mogą być ponownie włączani do programu lekowego w ramieniu ustekinumabu;
- Średnia masa ciała wg AWA 9/2015 (91 kg);
- Oficjalny koszt jednostkowy infliksymabu (15,0822 zł/mg);
- UST104 vs UST48 (porównanie podawania ustekinumabu przez maksymalnie 104 do podawania przez maksymalnie 48 tygodni).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Tabela 30. Wartości wejściowe do modelu

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej		Źródło danych	
Charakterystyka początkowa kohorty					
Płeć	Kobiety		12,43%	Oszacowanie wnioskodawcy na podstawie statystyk JGP	
	Mężczyźni		87,57%		
Wiek	średnia		42,52	Oszacowanie wnioskodawcy na podstawie statystyk JGP	
	zakres		18-80		
	Parametry rozkładu beta		Beta: 2,3729 Alfa: 3,6271		
Masa ciała	≤ 100 kg		71,3%	Wartość z badania <i>PHOENIX 2</i>	
	> 100 kg		28,7%		
	Średnia		87 kg	Wartość z AWA 9/2015 dla infliksymabu	
Wyjściowa punktacja DLQI	średnie		20,84	Rzeczywiste wartości DLQI chorych włączonych do obecnego programu leczenia łuszczycy podana przez prof. Witolda Owczarek podczas Zespołu ds. Łuszczycy 24.09.2014 roku (<i>Sejm 2014</i>)	
	zakres		11-30		
	Parametry rozkładu beta		Alfa: 3,1074 Beta: 2,8926		
Prawdopodobieństwa przejścia					
Odpowiedź na leczenie	Ustekinumab 45 mg (chorzy z masą ciała < 100 kg; wyjściowe PASI ≤ 18)	PASI-50		Oszacowano na podstawie danych z prób <i>PHOENIX 1</i> i <i>PHOENIX 2</i>	
		PASI-75			
		PASI-90			
		PASI-100			
	Ustekinumab 90 (chorzy z masą ciała > 100 kg; wyjściowe PASI ≤ 18)	PASI-50			
		PASI-75			
		PASI-90			
		PASI-100			
	Placebo (wyjściowe PASI ≤ 18)	PASI-50			Metaanaliza danych z prób <i>PHOENIX 1</i> i <i>PHOENIX 2</i>
		PASI-75			
		PASI-90			
		PASI-100			
Ustekinumab 45/90 mg (wyjściowe PASI > 10, MTC)	PASI-50		Metaanaliza sieciowa – porównanie pośrednie UST vs INF vs placebo na podstawie badań: <i>PHOENIX 1</i> oraz <i>PHOENIX 2</i> , oraz <i>Chaudhari 2001</i> , <i>EXPRESS</i> , <i>EXPRESS II</i> , <i>SPIRIT</i> , <i>Torii 2010</i> i <i>Yang 2012</i>		
	PASI-75				
	PASI-90				
Infl ksymbab (wyjściowe PASI > 10, MTC)	PASI-50				
	PASI-75				
	PASI-90				

	SoC (wyjściowe PASI > 10, MTC)	PASI-50				
		PASI-75				
		PASI-90				
Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	Ustekinumab 45 mg		0,5%	Metaanaliza sieciowa – porównanie pośrednie UST vs INF vs placebo na podstawie badań: PHOENIX 1 oraz PHOENIX 2, oraz Chaudhari 2001, EXPRESS, EXPRESS II, SPIRIT, Torii 2010 i Yang 2012		
	Ustekinumab 90 mg		0,7%			
	Infl ksymbab		3,23%			
	SoC		1,6%			
Przerwanie leczenia w programie lekowym	Ustekinumab		Brak przerw	Założenie na podstawie aktualnego programu lekowego (MZ 20/02/2015)		
	Infl ksymbab		2,53%	AWA 9/2015		
Prawdopodobieństwo ponownego włączenia do programu			$1 - (0,5)^{(4/24)} = 0,10910128$.	Leonardi 2008		
Ocena przeżycia			SMR = 1,5	Gelfand 2007		
Użyteczności stanów zdrowia						
Korelacja PASI-DLQI	Wyjściowe DLQI				Dane wnioskodawcy	
		≤ 12	> 12 i ≤ 16	> 16 i ≤ 20		> 20
	< 50%					
	≥ 50% i < 75%					
	≥ 75% i < 90%					
≥ 90%						
Korelacja DLQI-EQ-5D			EQ-5D = 0,8789 - 0,0201 × DLQI, dla PASI ≥ 10.	Norlin 2012		
Koszty i zużyte zasoby						
Urzędowa cena zbytu – Stelara 45 mg	Bez RSS			Dane wnioskodawcy		
	Z RSS			Dane wnioskodawcy		
Cena jednostkowa brutto leku Remsima			12,5059 zł/mg	Dane NFZ I-V 2015		
Koszt podania leku Stelara			102,00 zł	NFZ 14/2015		
Koszt podania leku Remsima			468,00 zł	NFZ 48/2015		
Koszt ryczałtu diagnostycznego			748,80 zł	Koszty monitorowania w programie przyjęto na poziomie ryczałtu za diagnostykę w aktualnie realizowanym programie lekowym „leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej” odpowiadający maksymalnemu czasowi leczenia pacjenta programie tj. 48 tygodni. (MZ 20/02/2015), NFZ		
Koszty leczenia standardowego	Łuszczycyca umiarkowana		4 159,62 zł	Oszacowano na podstawie danych od eksperta klinicznego. W czasie oszacowania korzystano z: Statystyki JGP, NFZ 79/2014, MZ 20/02/2015, NFZ 23/02/2015		
	Łuszczycyca ciężka		7 241,83			

Skuteczność kliniczna

Dla populacji chorych z PASI od >10 do 18 punktów wykorzystano dodatkowe, nieopublikowane dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny (wyniki z 2 RCT: PHOENIX 1 i 2 dotyczące subpopulacji z PASI 12-18), które najbardziej odpowiadały wnioskowanej subpopulacji. Dodatkowo w wynikach wydzielono chorych z masą ciała ≤ 100 kg w grupie otrzymujących ustekinumab 45 mg i chorych z masą ciała > 100 kg w grupie otrzymującej ustekinumab 90 mg (Janssen 2015).

Dla populacji z PASI > 10 wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej dla populacji z PASI >12 (na podstawie badań: PHOENIX 1 oraz PHOENIX 2, oraz Chaudhari 2001, EXPRESS, EXPRESS II, SPIRIT, Torii 2010 i Yang 2012), które nie odpowiadały całkowicie wnioskowanej populacji.

Uwzględnione koszty

- koszty leków (Stelara, Remsima);
- wizyty ambulatoryjne lub hospitalizacje w celu podania leku w programie lekowym;
- diagnostyka w programie lekowym;

- koszty leczenia standardowego.

Koszty zostały oszacowane w oparciu o następujące akty prawne:

- MZ 20/02/2015;
- NFZ 14/2015;
- NFZ 79/2014;
- NFZ 81/2014;
- Ustawa 2012.

Użyteczności stanów zdrowia

Kryteria włączenia przeglądu badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia zostały spełnione przez 33 badania. Ostatecznie autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy zdecydowali, że w modelu zastosowana zostanie, jako najbardziej wiarygodna, korelacja DLQI-użyteczność opisana wzorem:

$$EQ-5D = 0,8789 - 0,0201 \times DLQI, \text{ dla PASI} \geq 10.$$

Pierwotne badanie Norlin 2012, z którego pochodzi powyższy wzór, oparto na licznej populacji. Badanie to zawiera obszerny opis metodyki, a poziom uzyskanej korelacji dla obu parametrów jest najwyższy spośród odnalezionych modeli. Przejście z wartości odpowiedzi w skali PASI na DLQI, odbywa się na podstawie korelacji z publikacji dostarczonej autorom AE wnioskodawcy przez podmiot odpowiedzialny, a niedostarczonej do Agencji, co uniemożliwia jej weryfikację.

Uzyskane na drodze opisanych przekształceń wartości użyteczności posłużyły do obliczenia częściowych efektów przypadających na jeden cykl modelu, dając na końcu każdej mikrosymulacji sumaryczny wynik w postaci całkowitego przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Po zakończeniu symulacji Monte Carlo, wyniki ze wszystkich iteracji posłużyły następnie do obliczenia średniej wartości efektu przypadającej na jednego pacjenta w rozpatrywanym horyzoncie czasowym.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych, a w analizie wrażliwości uwzględniono następujące warianty dyskontowania:

- koszty i wyniki zdrowotne: 5% rocznie;
- koszty: 5% rocznie, wyniki zdrowotne: 0%;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej ustekinumab vs leczenie standardowe (bez RSS/z RSS)

Parametr	Ustekinumab	Leczenie standardowe
Koszt leczenia [zł]	345 904,89 / 	100 989,61
Koszt inkrementalny [zł]	244 915,29 / 	
Efekt [QALY]	9,902	8,881
Efekt inkrementalny [QALY]	1,021	
ICUR [zł/QALY]	239 857,88 / 	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ustekinumabu w miejsce leczenia standardowego w populacji pacjentów z PASI 12-18 jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla tego porównania wyniósł 239 857,88 zł/QALY bez RSS oraz zł/QALY z RSS. Jedynie wartość dotycząca porównania

ustekinumabu z leczeniem standardowym w wariacie bez RSS znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (technologia opłacalna).

Ze względu na odnaleziony w modelu błąd dotyczący prawdopodobieństwa przerwania leczenia w programie lekowym, który został opisany w rozdziale 5.3.1 niniejszej AWA, poniżej zaprezentowane zostały wyniki obliczeń własnych analityka Agencji nie zawierające tego błędu.

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej ustekinumab vs infliksymab (bez RSS/z RSS)

Parametr	Ustekinumab	Infliksymab
Koszt leczenia [zł]	317 093,88 / []	167 521,45
Koszt inkrementalny [zł]	149 572,43 / []	
Efekt [QALY]	9,9249	9,7281
Efekt inkrementalny [QALY]	0,1967	
ICUR [zł/QALY]	760 235,91 / []	

Zgodnie z oszacowaniami analityka Agencji stosowanie ustekinumabu w miejsce infliksymabu w populacji pacjentów z PASI >12 jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla tego porównania wyniósł 760 235,91 zł/QALY bez RSS oraz [] zł/QALY z RSS. Dla tego porównania wnioskowana technologia medyczna nie jest kosztowo-efektywna.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wnioskodawcy wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 6 936,73 zł bez RSS oraz [] zł z RSS z porównania ustekinumabu z leczeniem standardowym.

W wyniku obliczeń analityka Agencji powyższa wartość progowa dla ustekinumabu w porównaniu z infliksymabem wyniesie: 6116,60 zł bez RSS oraz [] zł z RSS.

Oszacowana wartość progowa jest wyższa jedynie w przypadku wariantu bez RSS przy porównaniu ustekinumabu z leczeniem standardowym oraz niższa w pozostałych przypadkach od proponowanej ceny zbytu netto. Wyniki dla porównania ustekinumabu z infliksymabem dotyczą populacji pacjentów z PASI powyżej 12, a dla porównania ustekinumabu z leczeniem standardowym z PASI między 12 a 18.

W związku z brakiem badań RCT porównujących bezpośrednio ustekinumab z infliksymabem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Z tego względu wykonano oszacowania wartości ceny zbytu netto produktu leczniczego Stelara, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, która wynosi: 4850,85 zł w wariacie bez RSS oraz [] zł w wariacie z RSS.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy miała charakter deterministyczny, jedno- i wielokierunkowy.

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości, dzięki zastosowaniu produktu Stelara zamiast leczenia standardowego w populacji pacjentów z PASI 12-18 uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny przy zwiększonych wydatkach płatnika publicznego. Zakres zmian wartości parametru ICUR w stosunku do analizy podstawowej wyniósł od -17,96% (korelacja DLQI-EQ5D wg Currie 2007) do +44,19% (korelacja PASI-DLQI wg Revicki 2008) zarówno w wariacie bez, jak i z RSS. W przypadku wariantu bez RSS, zmiana wnioskowania nie

² 119 577 zł/QALY.

następowała w żadnym scenariuszu analizy wrażliwości, a w przypadku wariantu z RSS, w kilku wariantach następowała zmiana wnioskowania na brak kosztowej-efektywności.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Ocena przedstawiona w niniejszym rozdziale uwzględnia ustalenia podjęte podczas prac zespołu ds. bieżącej oceny analiz ekonomicznych.

Tabela 33. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	NIE	Cel analizy nie zawiera informacji o komparatorach, jednak informacja taka znajduje się w dalszej części opisu problemu decyzyjnego.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	W przypadku porównania z leczeniem standardowym wyniki zostały przedstawione dla populacji chorych z PASI od 12 do 18, a dla porównania ustekinumabu z infliksymabem z PASI powyżej 12. Wnioskowana populacja obejmuje pacjentów z PASI między 10 a 18.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Należy mieć na uwadze, że skuteczność leczenia standardowego przyjęto jako skuteczność placebo.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni, co jest zasadne ze względu na przewlekły charakter choroby.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wykazała błąd, polegający na zastosowaniu węzła logicznego w przypadku prawdopodobieństwa przerwania leczenia w programie lekowym zamiast węzła *Chance*. Węzeł ten prowadził do stanu ocena odpowiedzi zamiast do stanu po programie lekowym. Niniejsze ograniczenie wpływa na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników, w związku z czym w przedmiotowej AWA zaprezentowane wyniki, po usunięciu ww. błędu, dla porównania ustekinumabu z infliksymabem.

Ze względu na przewlekły charakter choroby użyty w analizie dożywotni horyzont czasowy jest wyborem zgodnym z wytycznymi HTA. Dodatkowo autorzy AE wnioskodawcy przetestowali w analizie wrażliwości 5-letni horyzont czasowy. W innych odnalezionych przez autorów AE wnioskodawcy analizach ekonomicznych horyzont czasowy wynosił do 10 lat.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe do modelu nie odpowiadały całkowicie populacji wnioskowanej. Dane kliniczne dotyczyły pacjentów z PASI >12. Natomiast dane dotyczące korelacji odpowiedzi PASI z wartością DLQI pochodziły z nieopublikowanego badania, przez co nie istniała możliwość stwierdzenia jaką populację obejmowało.

Długość terapii ustekinumabem została określona zgodnie z projektem programu lekowego na 104 tygodnie. Należy jednak zauważyć, że według projektu programu lekowego w przypadku niektórych pacjentów możliwa jest również dłuższa terapia przy decyzji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej. Parametr dotyczący długości leczenia został przetestowany jedynie pod względem krótszej, 48-tygodniowej, terapii. Nie przetestowano natomiast możliwości dłuższego czasu trwania terapii. Włączone do analizy klinicznej badanie (Kimball 2012) wskazuje natomiast na duży odsetek pacjentów (około 60 %), którzy po 3 latach (156 tygodni) w dalszym ciągu byli leczeni ustekinumabem.

Śmiertelność w analizie ekonomicznej została określona na podstawie wskaźników SMR zaczerpniętych z badania Gelfand 2007. Przyjęto, że chorzy z ciężką łuszczycą, nieodpowiadający na stosowane leczenie mają o 50% zwiększone ryzyko zgonu. W przypadku chorych z utrzymującą się adekwatną odpowiedzią na leczenie (PASI \geq 75) przyjęto, że śmiertelność w tej grupie może odpowiadać populacji z łuszczycą umiarkowaną, a więc zgodnie ze badaniem Gelfand 2007 jest na poziomie populacji ogólnej. Należy jednak zauważyć, że badanie Gelfand 2007 dzieli populację na pacjentów z łagodną oraz ciężką łuszczycą, którzy odpowiednio nie otrzymywali lub otrzymywali wcześniej terapię systemową. Zgodnie z taką definicją wszyscy pacjenci, którzy spełniają kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego cierpią na ciężką postać łuszczycy. Założenie to nie ma jednak znacznego wpływu na wyniki.

Porównanie skuteczności ustekinumabu oraz infliksymabu zostało przeprowadzone przez metaanalizę sieciową, która według wytycznych powinna być przeprowadzana w uzasadnionych przypadkach, którym nie jest porównanie dwóch terapii przez trzecią. W ramach oceny analizy klinicznej w Agencji przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera, z której wnioski były zbieżne z wnioskami z MTC.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej




Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez: testowanie wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości, testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych, analizę kodu programu. Dodatkowo za element walidacji wewnętrznej autorzy AE wnioskodawcy uznali jednokierunkową analizę wrażliwości. Ocenę konwergencji przeprowadzono przez porównanie AE wnioskodawcy z innymi badaniami farmakoekonomicznymi dotyczącymi ustekinumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej. W ramach walidacji zewnętrznej autorzy AE wnioskodawcy poinformowali o przeanalizowaniu wyników modelowania przedstawionych w analizie kosztów-konsekwencji. Nie było natomiast informacji o porównywaniu wyników z badaniami długookresowymi.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Kluczową zmienną, która nie została przetestowana w analizie ekonomicznej wnioskodawcy jest prawdopodobieństwo wyłączenia z programu lekowego z powodów innych niż działania niepożądane, które zostało określone dla ustekinumabu na 0 %, a dla infliksymabu na 2,53 % na cykl. Model przy każdej liczbie z przedziału (0,1> w przypadku infliksymabu generował takie same wyniki, które zmieniały się jedynie przy wartości równej 0. Błąd ten został naprawiony w Agencji i zostały przeprowadzone obliczenia własne dla porównania ustekinumabu z infliksymabem zaprezentowane w rozdziale 5.2.1. i 5.2.2. niniejszej AWA.

W Agencji przeprowadzono również analizę wrażliwości dotyczącą parametru przerywania leczenia w programie lekowym w przypadku infliksymabu przez wprowadzenie dolnej i górnej granicy przedziału ufności tego parametru, zaczerpnięte z analiz dla leku Remsima oraz założenie braku przerywania leczenia w programie lekowym. Wyniki analizy wrażliwości przedstawiają się następująco.

Tabela 34. Analiza wrażliwości (oszacowanie własne)

Prawdopodobieństwo przerwania leczenia w programie lekowym w przypadku infliksymabu	ICUR (bez RSS)	ICUR (z RSS)
0 %	Ustekinumab zdominowany	
1,3 %	1 297 961,32	
4,16 %	639 825,17	

Testowanie niniejszego parametru nie zmieniało jakościowych wniosków z analizy.

5.4. Komentarz Agencji

W analizie 9/2015 Agencji, która zawierała między innymi porównanie infliksymabu z ustekinumabem, ustekinumab okazał się także technologią skuteczniejszą oraz droższą.

Odnalezione przez wnioskodawcę analizy ekonomiczne charakteryzowały się krótszym horyzontem czasowym wynoszącym do 10 lat. W większości analiz komparatorami dla ustekinumabu były inne leki biologiczne. W innych analizach ekonomicznych, w których porównywano ustekinumab z infliksymabem, a mierzonym efektem było QALY, występowały zarówno wyniki wskazujące na dominację lub kosztową-efektywność ustekinumabu, jak i infliksymabu (tylko w 1 analizie, w populacji pacjentów poniżej 60 kg).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet (AWB) i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem AWB wnioskodawcy była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu refundacji produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą.

W analizie wzięto pod uwagę dwa aspekty rozszerzenia funkcjonującego obecnie programu leczenia łuszczycy:

- 1) w przypadku obecnie włączanej do programu populacji chorych, spełniających kryteria: PASI > 18, DLQI > 10 i BSA > 10 (w skrócie PASI >18) przyjęto, że wydłużony zostanie w scenariuszu nowym maksymalny czas leczenia UST, z 48 do 104 tygodni;
- 2) w przypadku chorych z PASI od > 10 do 18 punktów, DLQI > 10 i BSA > 10 (w skrócie PASI >10 do 18), obecnie mogących otrzymywać w programie lekowym jedynie INF przyjęto, że w scenariuszu nowym będą oni mogli otrzymać leczenie UST, jednocześnie z maksymalnym czasem leczenia wynoszącym 104 tygodnie.

W analizie uwzględniono perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, NFZ). Wg wnioskodawcy jest ona tożsama z perspektywą wspólną płatnika i pacjentów, ze względu na niewielki udział chorych w koszcie leczenia łuszczycy.

Analizę wykonano w horyzoncie pierwszych trzech lat od przewidywanego uruchomienia rozszerzonego programu lekowego, tj. od 1 stycznia 2016 r. do 31 grudnia 2018 r.

W AWB wnioskodawcy porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: aktualnym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

- 1) Scenariusz aktualny obrazuje stan aktualny (obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym chorzy z punktacją PASI od >10 do 18, mimo wartości wskaźników DLQI > 10 i BSA >10, nie kwalifikują się do leczenia UST w programie lekowym, a otrzymują INF. Chorzy z populacji PASI >18 otrzymują leczenie UST lub adalimumabem (ADA) przez maksymalnie 48 tygodni bądź etanerceptem (ETA) do 24 tygodni.
- 2) Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatu Stelara w ramach wnioskowanego rozszerzenia programu leczenia łuszczycy plackowatej. Chorzy z punktacją PASI od >10 do 18 mogą być kwalifikowani do leczenia UST, a jednocześnie terapia ta może trwać do 104 tygodni. W grupie chorych z punktacją PASI od >10 do 18 część pacjentoterapii INF zostanie zastąpiona przez UST (przy czym założono, że docelowy udział UST będzie taki sam, jak w populacji z wyjściowym PASI >18). Sytuacja chorych z wyjściowym PASI > 18 otrzymujących ADA, ETA lub INF nie ulegnie zmianie w stosunku do scenariusza aktualnego.

Produkt leczniczy Stelara jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, w związku z czym w analizie wnioskodawcy założono, że jego warunki refundacji nie ulegną zmianie.

Analizę wykonano w trzech wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o alternatywne prognozy liczebności chorych z PASI od >10 do 18, włączanych do rozszerzonego programu lekowego. W wariantcie podstawowym przyjęto wartość obliczoną na podstawie danych (publikowanych i niepublikowanych) z badań PHOENIX 1 i PHOENIX 2 (tj.), w wariantcie minimalnym wartość oszacowaną na podstawie danych z AWA 9/2015, uzyskanych z badania Palotai 2010 (tj. 32,59%), a w wariantcie maksymalnym – wartość obliczona na podstawie protokołu badania ACCEPT (tj. 65,96%).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Liczba pacjentów z PASI >18 leczona w ramach programu lekowego

Oszacowanie liczebności chorych rzeczywiście leczonych w programie lekowym „leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej” oparto na dostępnych danych dotyczących realizacji tego programu (protokoły Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, transmisja archiwalna iTV Sejm z posiedzenia Zespołu ds. Łuszczycy z dnia 24 września 2014 r., dane NFZ z 2013-2014 r. zaczerpnięte z AWA 9/2015). Dostępne dane (kwartalne) ekstrapolowano przy pomocy trendu logarytmicznego (najlepiej dopasowanego – $R^2=0,9932$) na kolejne lata analizy (2015-2018). W obrębie uzyskanych liczb chorych z PASI > 18 leczonych w programie lekowym wyznaczono udziały poszczególnych leków biologicznych (UST: 61,6%, ADA: 37,5%, ETA: 0,8%³), które oszacowano w oparciu o dane pochodzące z AWA 9/2015 (NFZ z 2014 r. lub 2013-2014 r. i z badania kwestionariuszowego). W związku z faktem, że INF może być stosowany od połowy 2015 r. w programie lekowym założono, że będzie on stopniowo i proporcjonalnie przejmował udziały UST, ADA, ETA. Liczbę leczonych INF⁴ w tej populacji obliczono na podstawie danych z AWA 9/2015 (NFZ z 2013-2014 r. i badania kwestionariuszowego).

Następnie modelowano przepływ pacjentów, przy założeniu że łączna liczba leczonych w programie jest stała i składa się z chorych nowo włączanych (także powtórnie) oraz kontynuujących terapię.

Średnią skuteczność leczenia biologicznego (UST, ADA, ETA, INF) założono na poziomie ██████████. Wartość tę oszacowano jako średnią skuteczność UST⁵ w dawce 45 mg i 90 mg ważoną udziałem tych terapii wg danych publikowanych i niepublikowanych z badań PHOENIX 1 i PHONIX 2. Wnioskodawca przyjął taką samą skuteczność dla wszystkich uwzględnionych w analizie leków biologicznych z powodu brak dowodów naukowych bezpośrednio je porównujących w leczeniu łuszczycy oraz braku istotnych statystycznie różnic w odsetku odpowiedzi na leczenie w porównaniu pośrednim UST z INF.

W obliczeniach założono, że chorzy uzyskujący odpowiedź na leczenie kontynuują je przez maksymalny dopuszczalny okres w programie lekowym. Wyjątkiem był INF, dla którego przyjęto możliwość przerwania terapii z powodu utraty odpowiedzi (2,53% na 4 tyg. wg danych z AWA 9/2015). Jednocześnie założono, analogicznie jak w AE wnioskodawcy, że u wszystkich chorych średnio po ok. 35 tygodniach (3 kwartały) od zakończenia leczenia w programie następuje utrata odpowiedzi na leczenie, do poziomu umożliwiającego ich ponowną kwalifikację. Ponadto przyjęto, że w analizowanym okresie nie wystąpią zgony czy przerwanie terapii biologicznej z powodu działań niepożądanych.

Dawkowanie UST założono na podstawie ChPL Stelara (zgodnie z programem lekowym: 45 mg chorzy o masie ciała ≤ 100 kg oraz 2 x 45 mg chorzy o masie ciała > 100 kg, w 0., 4. tygodniu, a następnie co 12 tygodni). Odsetek pacjentów z masą ciała > 100 kg przyjęto według protokołu badania PHOENIX 2 (28,7%), z powodu nie odnalezienia takich danych w populacji polskich chorych z łuszczycą.

Liczbę podań UST oszacowano na podstawie: liczby pacjentów aktualnie leczonych w ramach programu lekowego, dawkowania z ChPL Stelara oraz rozkładu pacjentów z masą ciała > 100 kg lub ≤ 100 kg. W związku z rozbieżnościami pomiędzy oszacowanymi opakowaniami leku Stelara a liczbą faktycznie zrefundowanych opakowań tego leku zastosowano korektę (75% w 2014 r.)⁶ w celu lepszego odzwierciedlenia rzeczywistego zużycia leku w populacji docelowej. Założono, że rozbieżności te będą zanikać liniowo do końca przyjętego horyzontu czasowego (87,3% w 2016 r., 93,6% w 2017 r. i 100% w 2018 r.). Zużycie zasobów obliczono przy uwzględnieniu liczby podań leku, liczby dawek, monitorowania leczenia w programie i w okresie przed powtórny włączeniem do programu. W przypadku, gdy liczba kwartalnych pacjento-terapii w scenariuszu nowym była wyższa w danym okresie, niż w scenariuszu aktualnym zakładano, że różnica odpowiada pacjento-terapiom na leczeniu standardowym.

W analogiczny sposób wyliczono zużycie zasobów podczas leczenia ADA, ETA, INF. Uzyskanych wartości nie korygowano jak w przypadku UST, gdyż nie były dostępne liczby sprzedanych opakowań tych leków przypadających wyłącznie na leczenie chorych z łuszczycą (ich wskazania refundacyjne obejmują także inne choroby).

³ Wartość dla 2014 r., dla kolejnych lat analizy zaczerpnięto dane z AWA 9/2015: liczba osób na koniec 2015 r.: 38, na koniec 2016 r.: 55, na koniec 2017 r.: 71, dane estymowano liniowo na kolejne lata.

⁴ Liczba osób na koniec 2015 r.: 38, na koniec 2016 r.: 78, na koniec 2017 r.: 133, dane estymowano liniowo na kolejne lata.

⁵ Suma odsetka pacjentów z PASI 75 i PASI 50-75 i jednoczesną poprawą DLQI o ≥ 5 .

⁶ Iloczyn zrefundowanych opakowań leku Stelara (wg opublikowanych danych NFZ z I-XII.2014 r.: 925) i wyestymowanych opakowań leku (wg szacunków autorów AWB wnioskodawcy: 1 240).

Początkowa liczba chorych z PASI > 18 leczonych UST w ramach proponowanego programu lekowego była równa liczbie chorych w aktualnie obowiązującym programie. Uwzględnienie wydłużonego maksymalnego czasu terapii z 48 tygodni do 104 tygodni spowodowało zmianę liczebności chorych leczonych w nowym programie w kolejnych latach, ze względu na późniejsze niż w aktualnie obowiązującym programie lekowym ponowne rozpoczynanie leczenia (reterapię) przez chorych w ramach programu. Wobec tego w scenariuszu nowym nie zachowano warunku utrzymania liczby leczonych i liczba ta wzrasta w kolejnych latach. Ponadto założono również, że wydłużenie terapii dotyczyć będzie także chorych, którzy rozpoczęli leczenie przed proponowaną zmianą zapisów programu.

W przypadku terapii ADA, ETA, INF w scenariuszu aktualnym i w scenariuszu nowym nie ma różnic wynikających z proponowanego programu lekowego. W związku z tym liczebność chorych poddanych ww. terapiom oraz zużycie zasobów w ramach aktualnego programu lekowego będzie taka sama jak w scenariuszu nowym.

Liczba pacjentów z PASI: >10 do 18 w ramach programu lekowego

Jak podano w analizie wnioskodawcy „oszacowanie liczby chorych z tej podgrupy, leczonych w programie lekowym, jest obciążone znaczną niepewnością”.

Liczbę chorych z wyjściowym PASI >10 do 18 obliczono jako iloczyn liczby pacjentów leczonych INF z PASI >18 w kolejnych latach analizy i proporcji chorych z PASI ≤ 18 i > 18, przyjętej w poszczególnych wariantach analizy wg różnych źródeł (wariant podstawowy: █████ na podstawie badań PHOENIX 1 i PHONIX 2, wariant minimalny: 0,48 wg AWA 9/2015; wariant maksymalny: 1,94 wg badania ACCEPT 2008).

W ww. podgrupie chorych, w scenariuszu aktualnym całkowitą liczbę chorych leczonych w programie stanowią chorzy otrzymujący INF, natomiast w scenariuszu nowym część z nich zamiast INF otrzyma UST.

Liczbę podań INF oszacowano na podstawie liczby pacjentów otrzymujących terapię INF i dawkowania zgodnego z programem lekowym. W scenariuszu nowym chorzy z niniejszej podgrupy, zamiast INF będą mogli otrzymać UST. W analizie przyjęto, że docelowy udział UST w tej podgrupie będzie nie większy, niż rzeczywiście obserwowany w grupie PASI > 18, tj. 61,6% i zostanie on osiągnięty w ciągu 1. roku analizy (IV kwartał 2016 r.), kosztem INF. Liczbę podań UST obliczono w analogiczny sposób do liczby podań INF. Zużycie zasobów oszacowano w analogiczny sposób jak dla populacji z PASI >18.

Przepływ chorych z PASI >10 do 18 punktów modelowano w ten sam sposób co chorych z PASI > 18 punktów, przy uwzględnieniu takich samych założeń (np. taka sama skuteczność leczenia biologicznego, maksymalna długość terapii w programie w zależności od scenariusza, możliwość wypadnięcia pacjentów leczonych INF z powodu utraty odpowiedzi). W niniejszej subpopulacji nie zastosowano korekty liczby wykorzystanych opakowań w czasie terapii UST w ramach programu lekowego, gdyż uznano takie podejście za niezasadne.

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów z łuszczycą, takie jak:

- koszty leków (Stelara, Remsima, Humira, Enbrel);
- wizyty ambulatoryjne lub jednodniowej hospitalizacji w celu podania leku w programie lekowym;
- diagnostyka w programie lekowym (kwalifikacja i monitorowanie leczenia);
- koszty leczenia standardowego.

Wyceny jednostkowe leków i świadczeń oparto o obwieszczenie MZ z dnia 26.08.2015 r., Zarządzenia Prezesa NFZ: 48/2015/DGL, 79/2014/DSOZ, Nr 81/2014/DSOZ, internetowy informator o umowach NFZ ze świadczeniodawcami oraz dane publikowane przez NFZ.

Na podstawie ceny hurtowej (tożsamej z podstawą limitu) każdego z produktów leczniczych oszacowano koszt ADA, ETA, INF⁷ w wariantcie bez RSS. Przyjęto, że opublikowane dane NFZ z I-V.2015 r. (liczba zrefundowanych opakowań leków i ich kwota refundacji) posłużą do obliczenia kosztu tych substancji czynnych w wariantcie z RSS. Koszt UST w wariantcie bez RSS oszacowano na podstawie ██████████

██████████ Natomiast w wariantcie z RSS uwzględniono zaproponowany przez wnioskodawcę RSS (patrz tab. 4 niniejszej AWA). Dawkowanie leków przyjęto na podstawie programu lekowego.

⁷ Podano wg modelu finansowego, ponieważ w opisie analizy wpływu na budżet poinformowano, że „w analizie podstawowej przyjęto cenę rzeczywistą infliksymabu, a w analizie wrażliwości uwzględniono także cenę oficjalną tego leku” (przypis analityka AOTMiT – w AWB wnioskodawcy cenę rzeczywistą określono jako cenę oszacowaną na podstawie danych NFZ, a cenę oficjalną – z obwieszczenia MZ).

Koszty leczenia standardowego w podziale na łuszczycę umiarkowaną i ciężką obliczono w oparciu o opinię eksperta klinicznego (hospitalizacja w celu leczenia objawów łuszczycy, ambulatoryjna opieka specjalistyczna w celu monitorowania choroby oraz uzupełnienia recept na leki, fototerapia, farmakoterapia: cyklosporyna, metotreksat, kortykosteroidy). Ze względu na przyjętą perspektywę płatnika w kosztach farmakoterapii stosowanej w ramach leczenia standardowego nie uwzględniono leków dostępnych bez recepty lub recepturowych (leków katalitycznych, pochodnych witaminy D i A oraz cygnoliny), a także leków nier refundowanych w leczeniu łuszczycy (mometazon).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji [wg modelu finansowego].

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	19 232 ^A + 966 ^B	19 440 ^A + 971 ^B	19 420 ^A + 976 ^B
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	225 w 2014 r.		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu aktualnym	238 ^C + 0 ^D	239 ^C + 0 ^D	234 ^C + 0 ^D
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	351 ^C + 31 ^D	389 ^C + 81 ^D	407 ^C + 115 ^D

^A dorośli chorzy z łuszczycą kwalifikujący się do terapii biologicznej; ^B roczna liczba nowych przypadków łuszczycy u dorosłych, kwalifikujących się do terapii biologicznej; ^C średnioroczna liczba pacjentoterapii z PASI >18; ^D średnioroczna liczba pacjentoterapii z PASI >10-18.

Pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku obliczono jako chorych z łuszczycą, którzy kwalifikują się do terapii biologicznej. Jest to wartość zawyżona, gdyż oszacowano ją przy wykorzystaniu odsetka pacjentów z łuszczycą (nie łuszczycą plackowatą) i odsetka chorych kwalifikujących się do leczenia biologicznego określonego dla Wielkiej Brytanii (nie wiadomo jakimi kryteriami kierowano się przy obliczaniu tego odsetka i czy pokrywają się one z polskimi kryteriami włączenia do rozszerzonego programu lekowego). O zawyżeniu niniejszego oszacowania świadczą również (poniżej opisane) informacje od ekspertów klinicznych.

Jeden z ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję podał, że ok 1500-1800 pacjentów w Polsce wymaga leczenia biologicznego. Drugi z nich wskazał, że leczenia biologicznego wymaga ok 500 pacjentów z PASI>18 i ok 1500 z PASI między 10-18, z czego otrzymuje je ok 300 chorych z PASI >18 i <100 osób z PASI między 10-18. Powyższe dane wskazują na trudności w aktualnym dostępie do leczenia biologicznego. Dwóch ekspertów klinicznych podało, że rocznie chorych na umiarkowaną i ciężką postać łuszczycy, u których można zastosować wnioskowaną technologię, jest ok 500-1000, natomiast trzeci z nich określił tę wartość jako 200-400. Podali, że UST aktualnie stosowany jest u ok 100 lub 200-300 pacjentów. Natomiast w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych będzie on mógł być zastosowany u 800-1000 lub 200-300 chorych.

Należy mieć na uwadze, że poniższe określenia bez RSS, z RSS odnoszą się jedynie do UST, gdyż koszty pozostałych leków biologicznych wyliczono w oparciu o cenę odpowiadającą wariantowi z RSS. Jest to postępowanie konserwatywne, gdyż uwzględnia rzeczywiste koszty komparatora (niższe w porównaniu z cenami z obwieszczenia MZ).

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet – wariant podstawowy: oszacowania wnioskodawcy [wg tab. 77-78 AWB wnioskodawcy]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku (UST)						
Koszty pozostałe*	876 902	1 551 735	1 407 409	876 902	1 551 735	1 407 409
Koszt ADA	8 923 917	8 417 939	8 270 860	8 923 917	8 417 939	8 270 860
Koszt ETA	2 287 482	2 697 195	3 132 402	2 287 482	2 697 195	3 132 402
Koszt INF	6 822 654	11 727 665	16 209 610	6 822 654	11 727 665	16 209 610
Koszty sumaryczne						

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku (Stelara)						
Koszty pozostałe*	630 913	778 908	890 538	630 913	778 908	890 538
Koszt ADA	8 923 917	8 417 939	8 270 860	8 923 917	8 417 939	8 270 860
Koszt ETA	2 287 482	2 697 195	3 132 402	2 287 482	2 697 195	3 132 402
Koszt INF	5 089 326	7 855 555	10 818 181	5 089 326	7 855 555	10 818 181
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku (Stelara)						
Koszty pozostałe*	-245 989	-772 828	-516 872	-245 989	-772 828	-516 872
Koszt ADA	0	0	0	0	0	0
Koszt ETA	0	0	0	0	0	0
Koszt INF	-1 733 328	-3 872 110	-5 391 429	-1 733 328	-3 872 110	-5 391 429
Koszty sumaryczne						

* wliczono: koszty diagnostyki i monitorowania pacjentów leczonych UST w programie, koszty diagnostyki i monitorowania pacjentów poza programem (którzy byli leczeni UST i wypadają z programu na ok 35 tygodni, przed ponownym włączeniem do niego), koszty leczenia standardowego oraz koszty podania UST.

W przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu refundacji produktu Stelara w ramach programu leczenia łuszczycy, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą: [redacted] w 2016 r., [redacted] w 2017 r., [redacted] w 2018 r. w przypadku nieuwzględnienia zaproponowanego RSS oraz [redacted] w 2016 r., [redacted] w 2017 r., [redacted] w 2018 r. przy uwzględnieniu RSS.

Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt leczniczy Stelara, w związku z rozszerzeniem programu leczenia łuszczycy, wyniosą [redacted] w I roku, [redacted] w II roku, [redacted] w III roku w przypadku nieuwzględnienia zaproponowanego RSS oraz [redacted] w I roku, [redacted] w II roku, [redacted] w III roku finansowania przy uwzględnieniu RSS.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
----------	----------------------------	------------------------

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	W większości przypadków założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów z PASI >18 zostały dobrze uzasadnione (dane opublikowane dot. programu lekowego ekstrapolowane na kolejne lata analizy). Wątpliwości budzi sposób szacowania pacjentów z PASI >10-18, na co zwracają uwagę sami autorzy AWB wnioskodawcy (UST przejmuje część INF do wartości równej udziałowi UST w populacji pacjentów z PASI >18; liczbę pacjentów z PASI >10-18 przyjęto jako leczonych INF, których skorygowano odsetkiem pacjentów z PASI >10-18). Odsetek pacjentów z PASI 10-18 pochodził z badań klinicznych i odpowiadał wartości 12-18. Odsetek tych pacjentów był testowany w wariantach skrajnych analizy, ale tylko w wariantcie minimalnym uwzględniono dane dla pacjentów z PASI: 10-18, natomiast w wariantcie maksymalnym – dla chorych z PASI: 12-20. Ponadto przepływ pacjentów nowo włączanych i kontynuujących terapię był modelowany, co wiąże się z niepewnością uzyskanych wartości. Uzyskane przez wnioskodawcę wartości odbiegają od wartości otrzymanych od NFZ, a różnica ta zwiększa się w czasie analizy. Wartości te wpływają na liczbę zużytych dawek UST. Wnioskodawca chcąc ograniczyć uzyskane rozbieżności zastosował korektę wykorzystując rzeczywiste dane dot. zużycia refundowanych opakowań leku Stelara.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	NIE	Wnioskodawca nie wskazał dlaczego wybrano 3-letni horyzont czasowy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK / ?	W populacji z PASI >18 założono, że UST nie będzie przejmował rynku innych leków biologicznych, natomiast w populacji z PASI >10-18, że przejmie część rynku INF (założona wartość nie przekroczy udziału w rynku UST dla populacji z PASI >18, co wiąże się z niepewnością, gdyż nie wiadomo jak będzie w rzeczywistości). Dodatkowo eksperci kliniczni wskazali, że w przypadku rozszerzenia finansowania UST będzie najprawdopodobniej zastępował: INF, ETA, leczenie systemowe.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W AKL i AE wnioskodawcy jako komparatory wskazano INF, leczenie miejscowe i systemowe oraz placebo. W AWB wnioskodawcy rozpatrywano wszystkie leki biologiczne, które można zastosować w programie lekowym oraz leczenie standardowe. UST przejmuje rynek INF dla populacji z PASI >10-18 oraz leczenia standardowego w populacji z PASI >18 (różnice pomiędzy scenariuszem nowym a aktualnym).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane dotyczące liczby pacjentów stosujących UST w scenariuszu aktualnym są częściowo zgodne z danymi uzyskanymi od NFZ (np. taka sama liczba pacjentów: 225 w 104 tyg. analizy i 2014 r., a niższa w 52 tyg.: 111 niż w 2013 r.: 136 chorych). Natomiast dane dla 130 tyg. analizy (230 chorych) są wyższe niż dla I połowy 2015 r. (164 chorych). Różnice widać również w liczbie pacjentów włączanych do leczenia i kontynuujących leczenie (kwartalne dane dot. nowo włączanych pacjentów są wyższe w modelu wnioskodawcy w porównaniu z danymi NFZ, np. dla 104 tyg.: 72 chorych, a dla IV. 2014 r.: 21 chorych).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Oszacowania przyszłej sprzedaży leku Stelara są zgodne z roczną wielkością dostaw określoną we wniosku w latach 2017-2018. Natomiast w 2016 r. wskazana wielkość dostaw jest mniejsza niż zużycie dawek UST, nawet po aktualizacji modelu (przy uwzględnieniu najaktualniejszych danych NFZ dot. rzeczywistego zużycia UST w 2014 r.).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	Nie dotyczy	Patrz tab. 4 niniejszej AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	W analizie wariantów skrajnych testowano jedynie odsetek pacjentów z PASI >10-18. Model finansowy wnioskodawcy umożliwił także zamianę innych parametrów, np. masy ciała pacjentów, podanie INF w ramach wizyty ambulatoryjnej. Jednak wnioskodawca nie przedstawił dodatkowych wyliczeń, poza analizą podstawową i skrajną.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Zidentyfikowany parametr, który uległ zmianie po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, zmodyfikowano i przeprowadzono obliczenia własne Agencji (patrz roz. 6.3.3. niniejszej AWA).

W modelu wnioskodawcy parametry takie jak: skuteczność leków biologicznych (taka sama dla wszystkich), masa ciała pacjenta >100 kg (28,7%, a wg ekspertów klinicznych 0-15% chorych), ceny jednostkowe ADA, ETA, INF (wg danych refundacyjnych NFZ) przyjęto konserwatywnie dla UST. Natomiast inne, tj.: podawanie INF w ramach hospitalizacji były zgodne z informacjami pozyskanymi od ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

Wątpliwości budzi natomiast odsetek pacjentów z PASI >10-18, który trudno zweryfikować. Analizując dane pozyskane od ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, można przypuszczać, że proporcja pacjentów między PASI >10-18, a >18 będzie wynosić 1:3 lub 1:2 (podobną wartość testowano w wariancie minimalnym analizy).

Wątpliwości budzi założenie, że tylko pacjenci leczeni INF będą tracić odpowiedź. Wartości dla tego parametru przyjęto za AWA 9/2015, jednak nie przetestowano go w analizie wrażliwości, jak to zrobiono w AWA dla leku Remsima (95% CI: 1,30%; 4,16%). Przetestowanie tego parametru przez analityka Agencji wykazało, że koszty inkrementalne zmieniają się w niewielkim zakresie (1,21 do -0,93%, 1,33 do -1,79%, 3,99 do -2,00% w wariancie z RSS oraz 0,54 do -0,41%, 0,52 do -0,69%, 1,57 do -0,79% w wariancie bez RSS w kolejnych trzech latach analizy).

Należy także wspomnieć, że opis analizy wpływu na budżet był mało czytelny. Przykładowo (str. 67 AWB wnioskodawcy) podano, że średnia masa ciała chorego była testowana w ramach analizy wrażliwości, natomiast w dalszej części analizy nie przedstawiono wyników, przy uwzględnieniu tego parametru. Weryfikacja modelu finansowego również nie wskazała, by ten parametr był testowany w analizie skrajnej. Nie przedstawiono w niej wyników dla populacji z PASI >18.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet – warianty skrajne: oszacowania wnioskodawcy [wg tab. 79-82 AWB wnioskodawcy]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Koszty sumaryczne – wariant podstawowy						
Koszty inkrementalne – wariant minimalny						
Koszty wnioskowanego leku (Stelara)						
Koszty pozostałe	-270 195	-849 958	-593 714	-270 195	-849 958	-593 714
Koszt ADA	0	0	0	0	0	0

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Koszt ETA	0	0	0	0	0	0
Koszt INF	-718 238	-1 604 483	-2 234 041	-718 238	-1 604 483	-2 234 041
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne – wariant maksymalny						
Koszty wnioskowanego leku (Stelara)						
Koszty pozostałe	-218 646	-685 705	-430 075	-218 646	-685 705	-430 075
Koszt ADA	0	0	0	0	0	0
Koszt ETA	0	0	0	0	0	0
Koszt INF	-2 879 921	-6 433 502	-8 957 847	-2 879 921	-6 433 502	-8 957 847
Koszty sumaryczne						

W ramach analizy skrajnej testowano alternatywne wartości liczebności chorych z PASI >10-18. Nie spowodowało to zmiany kierunku wnioskowania w stosunku do analizy podstawowej. Rozszerzenie refundacji produktu leczniczego Stelara w ramach programu leczenia łuszczycy, powodowało dodatkowe wydatki z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, wynoszące:

- w wariantcie minimalnym [redacted] przy nieuwzględnieniu zaproponowanego RSS oraz [redacted] z RSS w kolejnych trzech latach finansowania,
- w wariantcie maksymalnym [redacted] przy nieuwzględnieniu zaproponowanego RSS oraz [redacted] z RSS w kolejnych trzech latach finansowania.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z korektą danych NFZ opublikowaną w dniu 23.04.2015 r. i 24.06.2015 r., czyli po dacie złożenia przedmiotowego wniosku refundacyjnego, zmianie uległa liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leku Stelara, czyli 793. Analizę wnioskodawcy oparto o wartość 925 opakowań (dana wg komunikatu NFZ z dnia 26.03.2015 r.), a oszacowane zużycie ocenianego leku korygowano jego rzeczywistym zużyciem. Tym samym liczba zużytych opakowań leku Stelara powinna zostać skorygowana o 82% w 2016 r. i 91% w 2017 r. zarówno w scenariuszu aktualnym, jak i nowym, a nie jak to zrobiono w analizie wnioskodawcy: 87,3%% w 2016 r. i 93,6% w 2017 r. (w 2018 r. nie było różnic w ww. sytuacjach, w związku z założeniem wnioskodawcy o liniowym zanikaniu przedmiotowych rozbieżności do tego roku).

Aktualizacja danych w modelu wnioskodawcy spowodowała spadek kosztów inkrementalnych [redacted] w wariantcie bez RSS oraz [redacted] w wariantcie z RSS w pierwszych dwóch latach analizy. Był to spadek o odpowiednio: 5,41% i 2,30% bez RSS oraz 6,44% i 3,16% z RSS w porównaniu z analizą podstawową wnioskodawcy.

6.4. Komentarz Agencji

W AWB wnioskodawcy poinformowano, że wzrost wydatków w populacji z PASI >18 związane będzie z wydłużeniem leczenia z 48 tyg. do 104 tyg. Należy mieć jednak na uwadze, że zgodnie z danymi NFZ (2013-2015 r.)⁸ w ramach programu lekowego leczenie UST otrzymywało 34,4% pacjentów dłużej niż 48 tyg. Byli to głównie pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie w 2013 r. (a niektórzy z nich nadal je kontynuują). Mediana długości leczenia wyniosła 40,57 tyg. (zakres: 0-103,57). W związku z czym wydaje się, że obliczenia dotyczące populacji z PASI>18 mogą być przeszacowane.

Natomiast wzrost wydatków w populacji z PASI >10 do 18 związany jest z rozszerzeniem dotychczasowej refundacji UST o subpopulację z PASI >10-18 oraz możliwością stosowania tego leczenia do 104 tyg. Jak

⁸ Dane z dnia 25.08.2015 r.

wspomniano w AWB wnioskodawcy oszacowania tej subpopulacji pacjentów związane z ograniczeniami, wynikającymi z braku danych oraz przyjętymi założeniami, co wpływa także na niepewność uzyskanych oszacowań.

Analiza danych od ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, wskazuje na trudności w dostępie do aktualnego leczenia biologicznego pacjentów z ciężką łuszczycą plackowatą. W związku z czym należy mieć na uwadze, że rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do niniejszego programu lekowego, nie będzie związane ze wzrostem środków finansowych, natomiast może pogłębić trudności pacjentów w dostępie do tego leczenia.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) we wskazaniu leczenia łuszczycy plackowatej.

W AR wnioskodawcy zaproponowano wprowadzenie do refundacji odpowiedników dla produktu leczniczego Herceptin (trastuzumab) dostępnego w ramach programu lekowego, co spowoduje obniżenie limitu finansowania w grupie. W analizie założono wprowadzenie (do refundacji) nowych preparatów trastuzumabu w II połowie 2015 roku, w związku z wygaśnięciem ochrony patentowej leku Herceptin w I półroczu 2015 roku.

Zgodnie z art. 13 ust. 6 pkt. 1 ustawy o refundacji, urzędowa cena zbytu pierwszego refundowanego odpowiednika, z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W praktyce powyższy zapis oznacza, że po wprowadzeniu refundacji odpowiedników dla leku referencyjnego nastąpi automatyczne obniżenie limitu finansowania wszystkich produktów leczniczych w ramach grupy limitowej o co najmniej 25% (lub więcej, w zależności od zaproponowanych cen leków generycznych).

Obliczenia oparto o dane z obwieszczenia MZ z dnia 26.08.2015 r., z komunikatów DGL z okresu I-V.2015 r. oraz założenie o braku zmian w zużyciu leku Herceptin w kolejnych latach analizy.

Według AR wnioskodawcy wdrożenie ww. rozwiązania spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości: **71,94 mln zł. rocznie**.

Zaproponowane rozwiązanie pozwoli skompensować wydatki NFZ związane z poszerzeniem refundacji produktu leczniczego Stelara w ramach wnioskowanego programu lekowego.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskowany program lekowy jest zgodny z zapisami ChPL Stelara. W porównaniu z aktualnie obowiązującym programem lekowym rozszerzono kryteria włączenia o pacjentów z PASI >10-18, a także wydłużono możliwość leczenia ustekinumabem z obecnie obowiązujących 48 tygodni do 104 tygodni lub dłużej za zgodą Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej. Do badań przy kwalifikacji dodano pomiar masy ciała pacjenta. W kryteriach ponownego włączenia do programu w definicji nawrotu choroby zmieniono wartość wskaźnika PASI (który musiał być > 10, zaproponowano by był >8).

Wątpliwości wzbudza zaproponowana w ramach projektu programu lekowego długość leczenia UST, ponieważ nie wynika ona ani z wytycznych klinicznych, ani badań klinicznych.

Tabela 39. Propozycje zmian zapisów wnioskowanego programu lekowego

Zapisy programu	Uwagi
<p>Kryteria kwalifikacji: „pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej (...) „d) leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA), oceniane po trzech miesiącach (nie dotyczy pacjentów poniżej 18 roku życia)”</p>	<p>Proponuje się usunięcie zapisu: „nie dotyczy pacjentów poniżej 18 roku życia”, ponieważ przedmiotowy projekt programu lekowego dedykowany jest pacjentom powyżej 18 roku życia</p>
<p>Kryteria kwalifikacji: „W przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia oraz przez 15 tygodni od podania ostatniej dawki ustekinumabu”</p>	<p>Proponuje się usunięcie zapisu: „i miesiączkujących dziewcząt”, ponieważ przedmiotowy projekt programu lekowego dedykowany jest pacjentom powyżej 18 roku życia</p>

Tabela 40. Uwagi ekspertów klinicznych do wnioskowanego programu lekowego

Ekspert	Dr hab. Joanna Maj (KK)	Prof. dr hab. Anna Woźniacka (KW)	Dr Ewa Plomer-Niezgoda (KW)
<p>Proszę o przedstawienie uwag do załączonego projektu programu lekowego: „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” wraz z uzasadnieniem</p>	<p>„Program został zredagowany prawidłowo. Uwzględnia on wszystkie zasadnicze postulaty, zarówno pacjentów, jak i środowiska dermatologicznego.”</p>	<p>„W mojej ocenie nie jest bezwzględnie konieczne zlecenie oznaczeń obecności przeciwciał przeciwko <i>Borrelia burgdorferi</i>, USG jamy brzusznej oraz konsultacji lekarskich w kierunku ognisk sięjących (laryngologiczna, stomatologiczna, ginekologiczna). Ich wykonanie może być uwarunkowane istniejącą potrzebą zależną od wyników badania podmiotowego, przedmiotowego oraz badań laboratoryjnych.” „Zmniejszenie liczby badań diagnostycznych w trakcie kwalifikacji do programu o wskazane powyżej.”</p>	<p>„Uwagi dotyczą możliwości leczenia pacjentów z niższymi wartościami PASI nie reagujących na leczenie standardowe.”</p>
<p>Czy według Pani/Pana wiedzy uzasadnione jest wydłużenie możliwego czasu stosowania ustekinumabu z 48 tygodni do 104 tygodni? Bardzo proszę uzasadnić swoje stanowisko</p>	<p>„W pełni popieram wniosek o wydłużenie terapii do 104 tygodni. Okres 48 tygodni jest zdecydowanie zbyt krótki, gdyż niejednokrotnie w tym czasie pacjent dopiero uzyskuje znaczącą poprawę kliniczną, a w wyniku zbyt szybkiego zaprzestania leku obserwowany jest bardzo szybki nawrót choroby.”</p>	<p>„Zdecydowanie tak, umożliwi to wydłużenie okresu bezobjawowego. Niestety leki z tej grupy nie zapobiegają wystąpieniu kolejnych nawrotów zmian łuszczycowych.”</p>	<p>„Ze względu na nawrót choroby po odstawieniu leczenia biologicznego (zarówno w przypadku adalimumabu jak i ustekinumabu) przedłużenie leczenia u pacjentów dobrze reagujących na w/w leczenie jest jak najbardziej uzasadnione.”</p>
<p>W aktualnej sytuacji program lekowy B.47. LECZENIE UMIARKOWANEJ I CIĘŻKIEJ POSTACI ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ (ICD-10 L40.0) umożliwia leczenie</p>	<p>„Wszystkie leki biologiczne powinny być finansowane i stosowane u pacjentów od PASI=10 lub więcej – jest to zgodne zarówno z wytycznymi międzynarodowymi, jak i</p>	<p>„Tak”</p>	<p>„Stosowanie pozostałych leków biologicznych u pacjentów z obniżonym PASI jest całkowicie zasadne ale powinno dotyczyć tylko tych</p>

Ekspert	Dr hab. Joanna Maj (KK)	Prof. dr hab. Anna Woźniacka (KW)	Dr Ewa Plomer-Niezgoda (KW)
<p>pacjentów z PASI powyżej 18. Jedynie stosowanie infliksymabu możliwe jest u pacjentów z PASI powyżej 10, zarówno w ramach rzonego programu lekowego jak i w ramach świadczeń szpitalnych 5.53.01.0001436 („Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach”) i 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”). Czy w Pani/Pana opinii pozostałe leki biologiczne (adalimumab, ustekinumab i etanercept) również powinny być stosowane u pacjentów z PASI w zakresie 10-18?</p>	<p>oczekiwaniami pacjentów. Udowodniono, że łuszczycy o współczynniku PASI >10 powoduje bardzo duże obniżenie jakości życia. W porównaniu z infliksymabem, pozostałe leki biologiczne podawane są w formie iniekcji podskórnych, co znacząco ułatwia ich stosowanie, jest też lepiej akceptowane przez pacjentów.</p>		<p>pacjentów u których leczenie metodami standardowymi jest nieskuteczne, lub gdy występują działania niepożądane w trakcie leczenia.”</p>

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) we wskazaniu zgodnym z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17-18 sierpnia 2015 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: ustekinumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 10 rekomendacji pozytywnych, w których zwrócono uwagę głównie na skuteczność leku, jego inny mechanizm działania, kosztową-efektywność względem komparatorów. W 8 zaleceniach wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją odnoszące się: do obniżenia kosztu leku (2), ograniczenia refundacji do pacjentów z ciężką postacią choroby (2) lub do pacjentów dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, którzy mają niewystarczającą odpowiedź, przeciwwskazania lub nietolerancję do PUVA, metotreksatu i cyklosporyny (2) i kontynuowania dostępności RSS (1), czy też spełnienia określonych kryteriów włączenia do leczenia (2). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Stelara (ustekinumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PTAC 2015, 2011	Leczenie pacjentów z ciężką, przewlekłą łuszczycą plackowatą	<p>W 2015 r. ustekinumab rekomendowano do finansowania ze środków publicznych u pacjentów z <u>ciężką, przewlekłą łuszczycą plackowatą</u>, pod warunkiem, że jego koszt będzie neutralny do adalimumabu.</p> <p>Dostępne dane wskazują, że ustekinumab jest prawdopodobnie bardziej skuteczny niż etanercept w leczeniu pacjentów z ciężką łuszczycą plackowatą, ale podobnie skuteczny do adalimumabu i infl ksymabu (mało powszechny w Nowej Zelandii). Ustekinumab ma inny mechanizm działania i może przynieść poprawę pacjentom opornym na inne leki biologiczne. Jednak w związku z ceną leku i trudnościami w ograniczaniu dostępu, zdecydowano się na ograniczenie jego refundacji.</p> <p>W 2011 r. produkt leczniczy Stelara (ustekinumab) rekomendowano do wpisania na listę leków refundowanych w ramach <i>Special Authority</i>, u pacjentów z <u>ciężką, przewlekłą łuszczycą plackowatą</u>, pod warunkiem że jego koszt będzie neutralny do innych refundowanych leków biologicznych.</p> <p>Odpowiedź na leczenie powinno się ocenić między 16-28 tygodniem terapii. Terapia powinna być przerwana w przypadku braku odpowiedzi po 16 tygodniach leczenia. Leczenie łuszczycy w ramach <i>Special Authority</i> ograniczono do dwóch leków biologicznych.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2011, 2009	Leczenie dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą od umiarkowanej do ciężkiej, którzy nie odpowiedzieli, mają przeciwwskazania lub nietolerancję innych terapii systemowych, w tym cyklosoryna, metotreksat i PUVA.	<p>W 2011 r. podtrzymano decyzję o włączeniu ustekinumabu na listę leków refundowanych w ramach ubezpieczeń społecznych i listę leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalnictwie <u>tylko</u> u dorosłych z <u>ciężką, przewlekłą łuszczycą plackowatą</u>, którzy mają niepowodzenie lub przeciwwskazania lub nietolerancję innych terapii systemowych, w tym fototerapii, metotreksatu i cyklosporyny. Nie podtrzymano decyzji dotyczącej refundacji produktu leczniczego Stelara u innych pacjentów, którzy nie spełniają powyższych kryteriów do rozpoczęcia leczenia. Ponownie zwrócono uwagę na długookresową tolerancję leku Stelara (w szczególności w ryzyku nowotworu i infekcji) i wyrażono chęć kolejnej oceny pod względem korzyści leku w świetle wyników z badania prowadzonego zgodnie z opinią z 2009 r. (po wprowadzeniu leku do refundacji). U pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie po 28 tygodniu terapii, należy je zakończyć.</p> <p>W 2009 r. podjęto decyzje o wpisaniu na listę leków refundowanych leku Stelara u dorosłych z <u>ciężką, przewlekłą łuszczycą plackowatą</u>, którzy nie odpowiedzieli na \geq j dwie terapie systemowe spośród: fototerapii, metotreksatu i cyklosporyny lub ich nie tolerują lub mają do nich przeciwwskazania. Wyrażono także chęć ponownej oceny aktualnych jej korzyści w przeciągu roku, biorąc pod uwagę ostatnie dane kliniczne, szczególnie dotyczące tolerancji leku. Lek ten będzie mógł przepisywać tylko dermatolog. Lek miałby być refundowany u pacjentów leczonych w ramach badania kohortowego. Odpłatność refundacji określono na 65%.</p>
SMC 2010	Leczenie dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą od umiarkowanej do ciężkiej	<p>Produkt leczniczy Stelara zaakceptowano do ograniczonego zastosowania w obrębie szkockiego NHS w leczeniu dorosłych pacjentów z <u>łuszczycą plackowatą od umiarkowanej do ciężkiej</u>, którzy nie odpowiedzieli lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych terapii systemowych, w tym cyklosporyny, metotreksatu i psoralenu i PUVA.</p> <p>Istotnie więcej pacjentów leczonych ustekinumabem osiągnęło $\geq 75\%$ poprawę w wynki PASI w 12 tygodniu w porównaniu z chorymi leczonymi antagonistami TNF-alfa. Kontynuowanie terapii powinno być ograniczone do pacjentów, którzy osiągają PASI 75 w ciągu 16 tygodni. Wzięto pod uwagę korzyść z <i>Patient Access Scheme (PAS)</i>, który poprawia kosztową-efektywność ustekinumabu. Rekomendacja SMC jest uzależniona od kontynuowania dostępności PAS w szkockim NHS.</p>
NICE 2009	Leczenie dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą	<p>Ustekinumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna dla dorosłych pacjentów z <u>łuszczycą plackowatą</u>, którzy spełniają następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - choroba jest <u>ciężka</u>, definiowana przez <u>PASI ≥ 10, DLQI ≥ 10</u>, - choroba nie odpowiada na standardową terapię systemową, w tym cyklosporynę, metotreksat i PUVA (psoralen i naświetlanie długimi falami UV) lub chory nie toleruje lub ma przeciwwskazania do ww. leczenia, - wnioskodawca dostarczy dawkę 90 mg (2 fiołki po 45 mg) dla pacjentów, którzy > 100 kg w tej samej cenie co pojedyncza fioła 45 mg. <p>Leczenie ustekinumabem powinno zostać przerwane u chorych z brakiem właściwej odpowiedzi (75% redukcja w PASI od rozpoczęcia leczenia lub 50% redukcja w PASI i 5-punktowa redukcja w DLQI od rozpoczęcia leczenia) po 16 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.</p>
NCPE 2009	Leczenie pacjentów z łuszczycą plackowatą od umiarkowanej do ciężkiej	<p>Ustekinumab uznano za technologię kosztowo-efektywną w porównaniu z wybranymi komparatorami (etanercept, adalimumab, infl ksymb) w leczeniu pacjentów z <u>łuszczycą od umiarkowanej do ciężkiej</u> w obrębie irlandzkiej systemu opieki zdrowotnej.</p>
CVZ 2009	Leczenie pacjentów z łuszczycą plackowatą od umiarkowanej do ciężkiej	<p>Ustekinumab jest rekomendowany do włączenia na listę leków refundowanych, <u>wyłącznie</u> u pacjentów dorosłych z <u>umiarkowaną do ciężkiej łuszczycy plackowatej</u>, którzy mają niewystarczającą odpowiedź, przeciwwskazania lub nietolerancję do PUVA, metotreksatu i cyklosporyny.</p> <p>Ustekinumab jest terapeutycznie równoważny adalimumabowi, etanerceptowi i infl ksymbowi w leczeniu ww. grupy pacjentów. Nie ma wystarczających danych długoterminowych, które preferowałyby jeden z leków biologicznych. Ryzyko działań niepożądanych jest podobne. Ustekinumab jest stosunkowo łatwy w obsłudze. Stwierdzono, że refundacja ustekinumabu nie spowoduje dodatkowych kosztów ponoszonych przez budżet apteczny. CVZ ma monitorować koszty ustekinumabu w ramach projektu <i>Drug Information</i>, a także zalecił prowadzenie leczenia biologicznego w ramach krajowego rejestru.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CEDAC 2009	Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą od umiarkowanej do ciężkiej	Ustekinumab jest rekomendowany do wpisania na listę leków refundowanych do leczenia pacjentów z ciężką, wyniszczającą łuszczycą, którzy spełniają następujące kryteria: - zajęcie BSA >10% i/lub znaczne zajęcie twarzy, rąk, stóp lub okolic narządów płciowych, - niepowodzenie, przeciwwskazanie lub nietolerancja metotreksatu i cyklosporyny, - niepowodzenie, nietolerancja lub brak dostępu do fototerapii. Ustekinumab (45 mg co 12 tygodni) kosztował mniej (o 14%) i dostarczał minimalnie więcej QALY (3%) w porównaniu do etanerceptu (50 mg tygodniowo), chociaż kliniczne znaczenie tego zysku jest niejasne. Zwrócono uwagę na ostrożne rozważenie korzyści i zagrożeń, szczególnie związanych z potencjalnym ryzykiem rozwoju infekcji i nowotworów leków biologicznych, które modulują układ odpornościowy.
PBAC 2009	Leczenie pacjentów z ciężką, przewlekłą łuszczycą plackowatą, którzy spełniają kryteria PBS dla leczenia biologicznego	Ustekinumab jest rekomendowany do wpisania na listę leków refundowanych w leczeniu <u>ciężkiej, przewlekłej łuszczycy plackowatej</u> na podstawie akceptowalnej kosztowej-efektywności leku w porównaniu do etanerceptu (50 mg/tydzień). Ustekinumab jest alternatywną terapią o nowym mechanizmie działania. Szczegóły dotyczące ograniczeń refundacyjnych znajdują się w <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i> ⁹ .

Ponadto odnaleziono informację, że w 2008 r. wniosek dotyczący produktu leczniczego Stelara w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych, którzy nie odpowiedzieli lub mieli przeciwwskazania lub nie tolerowali innych systemowych terapii, w tym cyklosporyny, metotreksatu i PUVA, został wykluczony przez AWMSG, z powodu oceny NICE [AWMSG 2008].

⁹ M.in.: leczenie początkowe u pacjentów ≥ 18 lat, którzy: mają ciężką przewlekłą łuszczycą plackowatą ze zmianami utrzymującymi się od 6 miesięcy od diagnozy, nie otrzymali żadnego wcześniejszego leczenia biologicznego w tej chorobie w tym cyklu leczenia, nie osiągnęli adekwatnej odpowiedzi (PASI >15) na ≥ 3 z 4 następujących terapii: fototerapia, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna. Maksymalny czas leczenia ustekinumabem wynosi 28 tygodni, jednak może zostać przedłużony, gdy pacjent odpowiada na to leczenie (maksymalnie na 24 tygodnie). <http://www.pbs.gov.au/medicine/item/9304Q-9305R> z dnia 18.08.2015 r.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100% (stała opłata za receptę – 5,50 €)	leczenie stosowane przez specjalistów dermatologów	brak
Belgia	dopłata pacjenta w kwocie 7,80 lub 11,80 €	leczenie pacjentów >18 r.ż. z umiarkowaną bądź ciężką łuszczycą, definiowaną jako BSA > 10 oraz PASI >10. Przed 4 podaniem leku (28 tydzień) ocena odpowiedzi na leczenie. W przypadku adekwatnej odpowiedzi (zmniejszenie PASI o 50 %) leczenie przedłużone o 48 tygodni - pacjent otrzymuje 4 dodatkowe dawki leku.	brak
Bulgaria	75%	brak	brak
Chorwacja	100%	pacjenci z umiarkowaną bądź ciężką łuszczycą definiowaną jako PASI bądź BSA > 15, z wyjątkiem przypadków, w których określone części ciała są dotknięte schorzeniem: twarz, skóra głowy, stopy, dłonie i/lub genitalia i/lub paznokcie. Leczenie jest stosowane w przypadku braku odpowiedzi, nietolerancji bądź przeciwwskazań do przynajmniej 2 terapii systemowych, tj. PUVA, retinoidy, cyklosporyny oraz metotrexat. Odpowiedź oceniana w 4, 12 i 28 tygodniu. Leczenie jest kontynuowane, jeżeli w 12 tygodniu jest poprawa PASI o co najmniej 50 % z poprawą DLQI o 5 pkt oraz w 28 tygodniu, jeżeli jest poprawa PASI o 75 % w stosunku do wartości wyjściowej oraz spadek DLQI o co najmniej 5 pkt	tak, objęty klauzulą poufności
Cypr	100%	brak	brak
Czechy	100%	leczenie pacjentów z ciężką łuszczycą definiowaną jako BSA > 10 oraz PASI > 10, wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach, które mają podpisany kontrakt na stosowania takiej terapii, kiedy pacjent ma przeciwwskazania do terapii systemowej z powodu toksyczności nietolerancji bądź przeciwwskazań do takiej terapii, w przypadku nieskuteczności terapii systemowej, definiowanej jako zmniejszenie PASI o 50 % lub w ciągu ostatnich 3 lat pacjent nie był wyleczony bądź miał nawroty objawów choroby w przebiegu miesiąca od ostatniej intensywnej kuracji. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie PASI bądź BSA o 50 %, leczenie ustekinumabem zostaje przerwane	brak
Dania	100%	leczenie szpitalne	brak
Estonia	100%	leczenie szpitalne pacjentów z ciężką łuszczycą definiowane jako PASI lub BSA ≥ 10 oraz DLQI ≥ 10, historia choroby - ponad 6 m-cy, istniejące przeciwwskazania lub brak skuteczności leczenia systemowego. Leczenie finansowane dla ograniczonej puli pacjentów.	brak
Finlandia	35%	brak	brak
Francja	65% (dodatkowe ubezpieczenie skutkujące brakiem dopłaty dla pacjenta)	leczenie dorosłych pacjentów z ciężką łuszczycą, u których nie powiodła się terapia leczeniem systemowym, zawierającym fototerapię, metotrexat bądź cyklosporynę, lub mają przeciwwskazania do takiego leczenia lub go nie tolerują. Leczenie może być inicjowane wyłącznie przez lekarzy specjalistów dermatologów bądź internistów.	tak, objęty klauzulą poufności
Grecja	100%	brak	brak
Hiszpania	100%	brak	brak
Holandia	100%	leczenie szpitalne	brak
Irlandia	100%	brak	brak
Islandia	100%	przepisywany przez specjalistów	brak
Liechtenstein	100%	leczenie pacjentów, u których leczenie systemowe było nieskuteczne, wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach. Maksymalny czas leczenia - 3 lata. Jeżeli przed 3 podaniem leku brak jest sukcesu terapeutycznego, leczenie jest odstawiane.	brak

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Litwa	100%	lek refundowany w ramach centralnego przetargu	brak
Luksemburg	100%	przepisywany przez specjalistów	brak
Łotwa	50%	kwota współpłacenia może być pokryta przez dodatkowe ubezpieczenie, refundacja indywidualna	brak
Malta		produkt leczniczy nierefundowany	
Niemcy	dla pacjentów dorosłych 10% dopłaty od ceny publicznej (min 5 €- max 10 €)	brak	brak
Norwegia	100%	leczenie szpitalne	brak
Portugalia	100%	brak	tak, objęty klauzulą poufności
Rumunia		na rynku nie występuje ten rodzaj opakowania zewnętrznego	
Słowacja	100%	Leczenie dorosłych pacjentów z ciężką łuszczycą, u których nie powiodła się terapia leczeniem systemowym, zawierającym fototerapię, metotreksat bądź cyklosporynę, lub mają przeciwwskazania do takiego leczenia lub go nie tolerują. Leczenie może być inicjowane wyłącznie przez lekarzy specjalistów dermatologów, wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach. Jeżeli brak jest adekwatnej odpowiedzi po 16 tygodniach leczenia, lek jest odstawiany.	brak
Słowenia	100%	Leczenie dorosłych pacjentów z ciężką łuszczycą, u których nie powiodła się terapia leczeniem systemowym, zawierającym fototerapię, metotreksat bądź cyklosporynę, lub mają przeciwwskazania do takiego leczenia lub go nie tolerują. Kwalifikacja do leczenia wyłącznie za zgodą specjalnej komisji.	brak
Szwajcaria	100%	leczenie pacjentów, u których leczenie systemowe było nieskuteczne, wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach. Maksymalny czas leczenia - 3 lata. Jeżeli przed 3 podaniem leku brak jest sukcesu terapeutycznego, leczenie jest odstawiane.	brak
Szwecja	100%	brak	brak
Węgry	100%	indywidualna refundacja, dedykowana kosztowny terapiom stosowanym w lecznictwie szpitalnym	tak, objęty klauzulą poufności
Wielka Brytania	100%	brak	Patient Access Scheme - zgodnie z NICE 2010
Włochy	100%	brak	brak

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Stelara jest finansowany w 29 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W 12 krajach finansowanie przedmiotowego leku jest ograniczone do lecznictwa szpitalnego (5), wyspecjalizowanych ośrodków (3) lub do stosowania przez lekarzy specjalistów (5). W 3 krajach leczenie produktem leczniczym Stelara może być stosowane w populacji pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy (PASI i BSA > lub ≥10), a w 2 krajach maksymalny czas leczenia tą substancją czynną wynosi 3 lata, natomiast w 1 kraju – 76 tygodni. W 5 krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych


Tabela 43. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
Prof. dr hab. Anna Woźniacka (KW)	<p>„Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ przeciwko Interleukinie (IL)-12/23, wytworzonym w linii komórkowej mysiego szpiczaka z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.</p> <p>Wiele badań wskazuje, że ustekinumab jest nie tylko skutecznym i bezpiecznym lekiem wykorzystywanym w terapii łuszczycy zwyczajnej o średnim i ciężkim nasileniu oraz łuszczycowego zapalenia stawów, ale również okazuje się skutecznym w przypadku braku odpowiedzi klinicznej na leki będące antagonistami TNF (Takahashi Efficacy comparison of ustekinumab between anti-tumor necrosis factor –α drug-naive and anti-tumor necrosis factor –α drug-resistant Japanese psoriasis cases. 2015). Z uwagi na formę podawania jest preferowany przez pacjentów (4 iniekcje w roku).”</p>	„Wnioskowana technologia jest bardzo kosztowna”	„Uważam, że wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych.”
Dr hab. Joanna Maj (KK)	„Jest to bardzo skuteczny lek w leczeniu łuszczycy plackowatej o bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa. Dla wielu pacjentów jest to jedyny lek, który pozwala na skuteczną kontrolę objawów choroby.”	„Nie stwierdzam”.	„W pełni popieram wniosek o finansowanie ustekinumabu ze środków publicznych – finansowanie leku ze środków publicznych według obecnego projektu programu lekowego jest oczekiwane przez pacjentów od dawna”.
Dr Ewa Plomber-Nieżgoda (KW)	<p>„Ustekinumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne wiążące się z podjednostką p40 wspólną dla cytokin prozapalnych IL 12 i 23. Lek hamuje obie interleukiny uniemożliwiając aktywację układu odpornościowego i indukcję stanu zapalnego w łuszczycy. Leczenie ustekinumabem stanowi zatem terapię celowaną. W badaniach klinicznych III fazy potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność leczenia ustekinumabem. Skuteczność w oparciu o PASI 75 – ok 75%. Istotnym argumentem za finansowaniem w/w leczenia ze środków publicznych jest również fakt, że wcześniejszy brak odpowiedzi na leczenie inhibitorami TNF alfa nie wpływa na uzyskany efekt terapeutyczny w przypadku zastosowania ustekinumabu. Pacjenci którzy nie uzyskali pozytywnej odpowiedzi na leczenie inhibitorami alfa mogą być leczeni z dobrym efektem ustekinumabem.”</p>	„Brak istotnych przyczyn”	„Ustekinumab jest lekiem o wysokiej skuteczności, dobrze tolerowany. Charakteryzuje wysokim profilem bezpieczeństwa potwierdzonym badaniami klinicznymi. Dodatkową bardzo istotną zaletą jest nie obciążająca pacjenta forma leczenia. (5 iniekcji podskórnych) Ustekinumab nadal powinien być lekiem objętym refundacją leczenia łuszczycy w ramach programu finansowanego ze środków publicznych”.

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 44. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
---------	---	---	---

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	„- cena leku jest nie do przyjęcia przez przeciętnego chorego, - leczenie powoduje całkowity powrót chorego do pracy i nie powoduje pobierania zasiłku z publicznych funduszy, - powoduje brak chorób okołoluszczykowych, a co za tym idzie chorzy nie muszą korzystać z publicznej służby zdrowia”.	„brak argumentów”	„finansowanie leczenia w 100% kosztów”

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie MZ dotyczy przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie rozszerzenia refundacji produktu leczniczego: Stelara (ustekinumab), roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, 1 amp.-strz., kod EAN: 5909997077505 w leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą w ramach programu lekowego o umiarkowaną postać choroby (PASI >10-18) oraz wydłużenie czasu leczenia z 48 tyg. do 104 tyg.

Problem zdrowotny

Łuszczyca (psoriasis) jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry (do 2% ogółu populacji w Polsce, Europie i USA) o przewlekłym i nawrotowym przebiegu. 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.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla ustekinumabu (produkt leczniczy Stelara) w leczeniu łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej w analizie wnioskodawcy wskazano: infliksymab, standardowe leczenie miejscowe i ogólne oraz placebo.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analizę kliniczną wnioskodawcy oparto o przegląd systematyczny. Nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa UST w porównaniu z INF w populacji chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej (metotreksat, retinoidy, cyklosporyna, PUVA) lub występują przeciwwskazania do stosowania ww. metod terapii ogólnej lub wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu ww. metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie oraz u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami: PASI > 10, DLQI > 10, BSA > 10.

W AKL wnioskodawcy uwzględniono 8 badań RCT (2 dotyczące porównania UST vs PLC oraz 6 porównujących INF vs PLC) oraz 2 nRCT. Przedstawiono wyniki porównania pośredniego UST vs INF dla populacji szerszej od wnioskowanej w okresie obserwacji 10–12 tygodni, a także bezpośredniego porównania UST z PLC w populacji pacjentów z wyjściowym PASI mieszczącym się w zakresie 12-18, czyli populacji zawierającej się we wnioskowanej, w okresie obserwacji 12 tygodni. Ponadto zaprezentowano wyniki jedynie dla UST w okresie do 40 tygodni (skuteczność) lub 5 lat (bezpieczeństwo).

W wyniku porównania pośredniego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy UST a INF w zakresie odsetka pacjentów, u których uzyskano PASI50, PASI75 oraz PASI90.

Metaanaliza badań PHOENIX 1 i PHOENIX 2 wykazała istotną statystycznie przewagę UST nad PLC w zakresie odsetka pacjentów z PASI50, PASI75, PASI90 oraz PASI100, odsetka pacjentów, u których nastąpiło całkowite ustąpienie objawów choroby (PGA = 0) lub całkowite ustąpienie / minimalne objawy choroby w skali PGA (PGA = 0–1) oraz odsetka pacjentów z ograniczonym lub minimalnym wpływem choroby na jakość życia pacjenta (DLQI = 0–1) po 12 tygodniach leczenia. Odpowiedź na leczenie u pacjentów otrzymujących UST utrzymywała się na podobnym poziomie do 40 tygodnia.

W badaniach nRCT raportowano wysoki odsetek pacjentów uzyskujących PASI50, 75 i 90 po 2 latach (odpowiednio 88–98%, 83–98%, 63–90%) i po 3 latach (87%, 74%, 65%).

Analiza bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego ustekinumabu z infliksymabem wykazano istotną statystycznie redukcję w zakresie odsetka pacjentów z ≥ 1 zdarzeniem niepożądanym (UST stosowany w dawce 90 mg) oraz w zakresie utraty z badania z powodu zdarzeń niepożądanych (UST stosowany w dawce 45 mg).

W badaniach PHOENIX1 i 2 co najmniej 1 zdarzenie niepożądane wystąpiło u 63–67,1% pacjentów otrzymujących UST w okresie obserwacji 40–76 tyg. Po 3 latach obserwacji odsetek ten wzrósł do ok. 91,5%. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych po 5 latach leczenia wynosiła 206–215/pacjento-lat. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były infekcje, które po 40–76 tyg. wystąpiły u 41–44%, a po 3 latach u ok. 76% pacjentów. Częstość infekcji po 5 latach leczenia wynosiła 79,7–82,66/pacjento-lat.

W badaniach nRCT Puig 2015 i Talamonti 2014 odsetki pacjentów, u których raportowano infekcje były niższe niż w badaniach RCT i wynosiły odpowiednio 13,4% i 13,9% pacjentów.

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania UST u pacjentów z łuszczycą wskazywały na możliwość wystąpienia: zakażeń, w tym gruźlicy, nowotworów, reakcji nadwrażliwości, zespołu odwracalnej tylniej leukoencefalopatii oraz na możliwość wytworzenia przeciwciał przeciwko ustekinumabowi.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych zamieszczonych w ChPL produktu Stelara należały: stany zapalne jamy nosowo-gardłowej, ból głowy oraz zakażenia górnych dróg oddechowych.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Stelara (ustekinumab), w leczeniu łuszczycy plackowatej w związku z proponowanymi zmianami w programie lekowym, obejmującymi obniżenie kryterium PASI do >10 oraz wydłużenie maksymalnego czasu leczenia do 104 tygodni w porównaniu do leczenia standardowego oraz infliksymabu. Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy) w dożywotnim horyzoncie czasowym z zastosowaniem techniki kosztów-użyteczności (CUA). Porównanie z leczeniem standardowym oparte było na populacji pacjentów z PASI od 12 do 18, a porównanie z infliksymabem na populacji pacjentów z PASI powyżej 12, podczas gdy wnioskowana populacja obejmuje pacjentów z PASI od 10.

Oszacowany ICUR dla porównania ustekinumab vs leczenie standardowe wyniósł 239 857,88 zł/QALY bez RSS oraz [redacted] zł/QALY z RSS (wg analizy wnioskodawcy), a dla porównania ustekinumab vs infliksymab odpowiednio 760 235,91 oraz [redacted] zł/QALY (wg analityka Agencji). W analizie wrażliwości zakres zmian wartości parametru ICUR w porównaniu do analizy podstawowej wyniósł od -17,96% (korelacja DLQI-EQ5D wg Currie 2007) do +44,19% (korelacja PASI-DLQI wg Revicki 2008) zarówno w wariancie bez, jak i z RSS w przypadku leczenia standardowego. Kluczową zmienną, która nie została przetestowana w analizie ekonomicznej wnioskodawcy było prawdopodobieństwo przerwania leczenia w programie lekowym. Przetestowanie tego parametru powodowało znaczny wzrost wartości ICUR dla porównania ustekinumabu z infliksymabem.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem AWB wnioskodawcy była prognoza wydatków NFZ w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu refundacji produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą. Analizę wykonano w trzyletnim horyzoncie czasowym (I.2016-XII.2018 r.). Porównano w niej scenariusz aktualny (ustekinumab nie jest refundowany u pacjentów z PASI >10 do 18, otrzymują oni INF, natomiast chorzy z PASI >18 otrzymują ustekinumab lub adalimumabem do 48 tygodni bądź etanerceptem do 24 tygodni) ze scenariuszem nowym (ustekinumab będzie refundowany u pacjentów z PASI od >10 do 18 do 104 tyg., nastąpi także wydłużenie leczenia do 104 tyg. u chorych z PASI >18, pozostałe warunki nie ulegną zmianie w stosunku do scenariusza aktualnego).

Według wnioskodawcy w analizie podstawowej rozszerzenie refundacji produktu Stelara w ramach programu leczenia łuszczycy, związane będzie z dodatkowymi wydatki NFZ, które wyniosą [redacted] przy nieuwzględnieniu zaproponowanego RSS oraz [redacted] w 2018 r. przy uwzględnieniu RSS. W tym wydatki inkrementalne na substancję czynną ustekinumab wyniosą: [redacted] przy nieuwzględnieniu zaproponowanego RSS oraz [redacted] przy uwzględnieniu RSS w trzech latach finansowania. Należy zwrócić uwagę na ograniczenia dotyczące szacowania liczebności pacjentów z PASI >10-18, co przekłada się na niepewność wyników dla tej podgrupy chorych.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Jeden z ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję, zwrócił uwagę na zmniejszenie liczby badań diagnostycznych w trakcie kwalifikacji do programu. Wątpliwości wzbudza również określenie czasu leczenia w projekcie programu lekowego do 104 tyg., który to okres nie wynika ani z badań klinicznych, ani wytycznych klinicznych.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W 10 odnalezionych rekomendacjach finansowych zaleca się do refundacji produkt leczniczy Stelara w leczeniu pacjentów łuszczycą plackowatą. Zwrócono w nich uwagę głównie na skuteczność leku, jego inny mechanizm działania, kosztową-efektywność względem komparatorów. W 8 zaleceniach wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją odnoszące się: do obniżenia kosztu leku (2), ograniczenia refundacji do pacjentów z ciężką postacią choroby (2) lub do pacjentów dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy

plackowatej, którzy mają niewystarczającą odpowiedź, przeciwwskazania lub nietolerancję do PUVA, metotreksatu i cyklosporyny (2) i kontynuowania dostępności RSS (1), czy też spełnienia określonych kryteriów włączenia do leczenia (2).

Uwagi dodatkowe

Nie stwierdzono.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Baker 2012	Baker EL et al. Effect of Biologic Agents on Non-PASI Outcomes in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Systematic Review and Meta-Analyses. <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> . 2012 Dec;2(1):9.
Chaudhari 2001	Chaudhari U et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. <i>Lancet</i> . 2001 Jun 9;357(9271):1842-7.
Gordon 2011a	Gordon K et al. Sustained efficacy of ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis in initial responders continuing with maintenance therapy through year 3. American Academy of Dermatology (AAD) 69th Annual Meeting, 4-8 February 2011, New Orleans, Louisiana.
Gottlieb 2004	Gottlieb AB et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2004 Oct;51(4):534-42.
Kim 2012	Kim IH et al. Comparative efficacy of biologics in psoriasis: a review. <i>Am J Clin Dermatol</i> 2012; 13(6):365-374
Kimball 2012	Kimball AB et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. <i>Br J Dermatol</i> . 2012 Apr;166(4):861-72.
Kimball 2013	Kimball AB et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> . 2013 Dec;27(12):1535-45.
Langley 2010	Langley RG et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2010 Sep;63(3):457-65.
Langley 2014	Langley RG et al. PHOENIX 2 Investigators. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. <i>Br J Dermatol</i> . 2015 May;172(5):1371-83.
Lebwohl 2010	Lebwohl M et al. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. <i>Br J Dermatol</i> . 2010 Jan;162(1):137-46.
Leonardi 2008	Leonardi CL et al. PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). <i>Lancet</i> . 2008 May 17;371(9625):1665-74.
Leonardi 2011	Leonardi C et al. Sustained improvement in skin disease – specific quality of life in patients with moderate to severe psoriasis receiving ustekinumab maintenance therapy: Long-term results from PHOENIX 1. American Academy of Dermatology (AAD) 69th Annual meeting, 4-8 February 2011, New Orleans, Louisiana.
Lin 2012	Lin VW et al. Comparison of Ustekinumab With Other Biological Agents for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Bayesian Network Meta-analysis. <i>Arch Dermatol</i> . 2012 Dec;148(12):1403-10.
Lucka 2012	Lucka TC et al. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: A systematic review and meta-analysis of long-term treatment. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2012; 26(11):1331-1344.
Menter 2007	Menter A et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2007 Jan;56(1):31.e1-15.
Papp 2008	Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). <i>Lancet</i> . 2008 May 17;371(9625):1675-84.
Puig 2015	Puig L, Ruiz-Salas V. Long-term efficacy, safety and drug survival of ustekinumab in a Spanish cohort of patients with moderate to severe plaque psoriasis. <i>Dermatology</i> . 2015;230(1):46-54.
Reich 2005	Reich K et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. <i>Lancet</i> . 2005 Oct 15-21;366(9494):1367-74.
Reich 2011	Reich K et al. Ustekinumab decreases work limitations, improves work productivity, and reduces work days missed in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 2. <i>J Dermatol Treat</i> . 2011 Dec;22(6):337-47.

Schmitt 2014 Schmitt J et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2014 Feb;170(2):274-303.

Szepietowski 2011 Szepietowski J et al. Porównawcza ocena skuteczności klinicznej leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy: przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa. *Dermatologia Kliniczna.* 2011 13(4):215–228.

Talamonti 2014 Talamonti M et al. What happened after the clinical trials: long-term safety and efficacy of ustekinumab in daily clinical practice. *Dermatology.* 2014;229(4):324-32.

Torii 2010 Torii H et al. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Dermatol Sci.* 2010 Jul;59(1):40-9.

Yang 2012 Yang HZ, Wang K, Jin HZ, Gao TW, Xiao SX, Xu JH, Wang BX, Zhang FR, Li CY, Liu XM, Tu CX, Ji SZ, Shen Y, Zhu XJ. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chin Med J (Engl).* 2012 Jun;125(11):1845-51.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAD 2008 Menter A et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008 May;58(5):826-50.

AAD 2011 Menter A et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jul;65(1):137-74.

AWMSC 2008 All Wales Medicines Strategy Group. Ustekinumab (Stelara). Reference No. 324. 20.08.2008 <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/324>

BAD 2009 Smith CH et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009 Nov;161(5):987-1019.

BVDD/DDG 2012 Nast A et al. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res.* 2012 Mar;304(2):87-113.

CEDAC 2009 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CEDAC final recommendation and reasons for recommendation. Ustekinumab (Stelara – Janssen Ortho Inc.) indication: chronic moderate to severe plaque psoriasis. June 17 2009

CVZ 2009 College voor zorgverzekeringen, GVS-beoordeling ustekinumab (Stelara) 13 juli 2009

EDF 2015 European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015. <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous?download=32:guideline-psoriasis>.

GEP 2013 Puig L et al. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of psoriasis with biologic agents, 2013. Part 1: on efficacy and choice of treatment. Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr.* 2013 Oct;104(8):694-709.

HAS 2009 Haute Autorite de Sante. Stelara 45 mg, solution for injection, Transparency Committee, opinion, 13 may 2009

HAS 2011 Haute Autorite de Sante. STELARA 45 mg, 0.5 mL in vial; 45 mg, 0.5 mL in pre-filled syringe, 90 mg, 1 mL in pre-filled syringe, solution for injection, Transparency Committee, opinion, 22 June 2011

NCPE 2009 National Centre for Pharmacoeconomics, ustekinumab (Stelara), 24 March 2009 <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/03/Ustekinumab-Stelara-summary.pdf>

NICE 2009 National Institute for Health and Care Excellence, Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis, NICE technology appraisal guidance 180, September 2009

NICE 2012 NICE Psoriasis: The assessment and management of psoriasis. NICE guidelines [CG153]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153>

NPF 2012 Hsu S et al. National Psoriasis Foundation Medical Board. Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012 Jan;148(1):95-102.

PBAC 2009 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Ustekinumab (rmc), solution for injection, 45 mg in 0.5 mL, Stelara, Public Summary Document, November 2009

PTAC 2011 Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, Ustekinumab (Stelara) for psoriasis, meeting held 5 & 6 May 2011

PTAC 2015 Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, Ustekinumab for severe chronic plaque psoriasis, meeting held on 7 & 8 May 2015

PTD 2010	Szepietowski et al. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). <i>Przeegl Dermatol</i> 2010, 97, 1–13.
PTD 2014	Szepietowski et al. Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycza umiarkowana do ciężkiej. <i>Przeegl Dermatol</i> 2014, 101, 455–472.
SIGN 2010	SIGN Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. A national clinical guideline. http://www.sign.ac.uk/pdf/sign121.pdf
SMC 2010	Scottish Medicines Consortium, ustekinumab, 45mg solution for injection (Stelara) 15 January 2010

Pozostałe publikacje

AWA 9/2015	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarko-wanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4351-4/2015. Data ukończenia: 13 marca 2015 r.
ChPL Stelara	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara (08.2015)
Currie 2007	Currie C.J., Conway P. Evaluation of the association between EQ5D utility and Dermatology Life Quality Index (DLQI) score in patients with psoriasis. <i>Value in Health</i> 2007; 10(6);PSK11.
FDA 2013	Stelara. Highlights Of Prescribing Information (05.2013)
Gelfand 2007	Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. <i>Arch Dermatol.</i> 2007;143(12):1493–1499.
Gliński 2010	Gliński W. (red.) Braun-Falco. <i>Dermatologia</i> , Tom I, Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2010, str. 526-533
Jabłońska 2005	Jabłońska S., Majewski S., <i>Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową</i> . Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2008, str. 205-211
Komorowska 2014	Komorowska OR., et al., Łuszczycza jako czynnik ryzyka rozwoju chorób serca i naczyń, <i>Przeegl Dermatol</i> 2014, 101, 500–506
Łuczowska 2005	Łuczowska M., Żaba R., Łuszczycza, <i>Przew Lek</i> 2005, 7: 38-49
NFZ	Strona internetowa Narodowego Funduszu Zdrowia http://www.nfz.gov.pl/
NFZ 48/2015/DGL	Zarządzenie nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
NFZ 79/2014/DSOZ	Zarządzenie nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
NFZ 89/2013/DSOZ	Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
NFZ/81/2014/DSOZ	Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
Norlin 2012	Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Analysis of three outcome measures in moderate to severe psoriasis: a registry-based study of 2450 patients. <i>Br. J. Dermatol.</i> 2012;166(4):797–802.
Obwieszczenie MZ 26.08.2015	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych http://www.bjp.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0020/34805/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf
Obwieszczenie URPL 2015	Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 13 marca 2015 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej
Palotai 2010	Palotai T., et al., A Survey of Disease Severity, Quality of Life, and Treatment Patterns of Biologically Naive Patients with Psoriasis in Central and Eastern Europe. <i>Acta Dermatovenerol Croat</i> 2010;18(3):151-162
Revicki 2008	Revicki D, Willian MK, Saurat J-H, Papp KA, Ortonne J-P, Sexton C, Camez A. 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. <i>Br J Dermatol</i> 2008; 158(3):549-557
URPL 2014	Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia zaakceptowany przez PRAC 9 października 2014 r.

- Wielowieyska-Szybińska 2012 Wielowieyska-Szybińska D, Wojas-Pelc A. Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej. Post Dermatol Alergol 2012; XXIX, 2: 123–127.
- Zalewska 2007 Zalewska A, Miniszewska J, Chodkiewicz J, Narbutt J. Acceptance of chronic illness in psoriasis vulgaris patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21(2):235–242.

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Stelara stosowanego w leczeniu łuszczycy, [REDACTED]
[REDACTED] Wójcik, Kraków, 2015
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Stelara stosowanego w leczeniu łuszczycy plackowatej, [REDACTED]
[REDACTED] Kraków, 2015
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Stelara stosowanego w leczeniu łuszczycy plackowatej, [REDACTED]
[REDACTED] Kraków, 2015
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony i analiza racjonalizacyjna dla leku Stelara stosowanego w leczeniu łuszczycy plackowatej, [REDACTED] Kraków, 2015
- Zał. 5. Uzgodniony projekt programu lekowego
- Zał. 6. Ocena wg PASI, BSA, DLQI