



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Cosentyx (sekukinumab)
we wskazaniu:

leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.7.2016

Data ukończenia: 15 kwietnia 2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland 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: Novartis Poland 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 wybranych skrótów

AAD	Amerykańska Akademia Dermatologiczna (American Academy of Dermatology)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADA	adalimumab
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BVDD	Niemiecki Związek Dermatologów (Berufsverband Deutscher Dermatologen)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DDG/BVDD	Deutsche Dermatologische Gesellschaft/ Berufsverband Deutscher Dermatologen
EADV	European Academy of Dermatology and Venereology
EDF	European Dermatology Forum
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ETA(50)	etanercept w dawce 50 mg
ETA(100)	etanercept w dawce 100 mg
ETA	etanercept
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GDO	Górne drogi oddechowe
GEP	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)
INF	infliksymab
IPC	International Psoriasis Council
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
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)
MD	różnica średnich (mean difference)
MTC	Metoda porównania pośredniego MTC (Mixed Treatment Comparisons)
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)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PASI	Skala PASI stosowana przy ocenie zaawansowania łuszczycy
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
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)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SADV	Spanish Academy of Dermatology and Venereology
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)

SE	błąd standardowy (standard error)
SEK	sekukinumab
SIGN	Szkocka agencja odpowiedzialna za tworzenie wiarygodnych wytycznych praktyki klinicznej (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
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
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 wybranych 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	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	19
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
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	24
4.1.3.1. 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	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	37
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	38

4.3.	Komentarz Agencji	38
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	40
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	40
5.2.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	40
5.2.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	40
5.2.2.	Dane wejściowe do modelu	41
5.3.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.3.1.	Wyniki analizy podstawowej	44
5.3.2.	Wyniki analizy progowej	45
5.3.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	46
5.4.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
5.4.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	51
5.4.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	52
5.4.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	52
5.4.4.	Obliczenia własne Agencji	54
5.5.	Komentarz Agencji	54
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	55
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	55
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	58
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	61
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	64
6.4.	Komentarz Agencji	65
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	67
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	69
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	72
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	74
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	75
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	75
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	76
12.	Kluczowe informacje i wnioski	77
13.	Źródła.....	81
14.	Załączniki.....	87

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.02.2016 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.485.2015.5.RS

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Cosentyx (sekukinumabum), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrzykiwacze, kod EAN 5909991203832
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego.
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna z elementami analizy problemu decyzyjnego
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny
Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley
GU16 7SR
Wielka Brytania

Wnioskodawca
Novartis Poland Sp. z o.o.
Ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 08.02.2016 r, znak PLA.4600.485.2015.5.RS (data wpływu do AOTMiT 11.02.2016 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Cosentyx (sekukinumabum), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrzykiwacze, kod EAN 5909991203832

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia wnioskowana technologia ma być stosowana w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą projektu programu lekowego: „*Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)*”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 14.03.2016 r., znak OT.4351.7.2016.MDa.9. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 13 kwietnia 2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2600.(6).2015/MKR z dnia 7.04.2016 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza efektywności klinicznej z elementami analizy problemu decyzyjnego dla leku Cosentyx stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, ██████████, Kraków, 2015
- Aneks do analizy klinicznej. Cosentyx w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. ██████████, Kraków, 2015
- Analiza ekonomiczna dla leku Cosentyx stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, ██████████, Kraków, 2015
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Cosentyx stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, ██████████, Kraków, 2015
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Cosentyx stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, ██████████, Kraków, 2015
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Cosentyx zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.2600.(5).2015/MKR

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

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	Cosentyx (sekukinumab), roztwór do wstrzykiwań, 150mg/ml, 2 amp.-strzy., 2 wstrzykiwacze, kod EAN 5909991203832
Kod ATC	L04AC10
Substancja czynna	sekukinumab (SEK)
Wnioskowane wskazanie	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego.
Dawkowanie	Produkt leczniczy Cosentyx jest przeznaczony do stosowania pod kierunkiem i nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany do stosowania. Zalecana dawka to 300mg sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu: 0., 1., 2.,3.i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150mg.
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	SEC jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/k, które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A). Działanie SEC jest ukierunkowane na IL-17A i hamuje interakcję IL-17A z receptorem dla IL-17, znajdującym się na różnych typach komórek, w tym keratynocytach. W konsekwencji SEC hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek oraz zmniejsza udział IL-17A w wywoływaniu chorób autoimmunologicznych i zapalnych. SEC dociera do skóry w klinicznie istotnych stężeniach i obniża miejscowe markery zakażenia. Bezpośrednim skutkiem leczenia SEC jest zmniejszenie zaczerwienienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych w łuszczycy plackowatej.

*Zgodnie z wytycznymi PTD z 2010 r. łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego definiowano poprzez spełnienie kryteriów: PASI > 10 pkt i BSA > 10% oraz DLQI > 10 pkt. Niemniej jednak najnowsze wytyczne PTD z 2014 roku zaktualizowały kryteria o konieczność spełnienia jedynie dwóch z powyższych warunków: PASI > 10 pkt i/lub BSA > 10% oraz DLQI > 10 pkt. Kryteria zawarte w PL są tożsame dla infliksymabu z zawartymi w wytycznych z 2010 r. natomiast dla pozostałych leków biologicznych (adalimumabu, ustekinumabu oraz etanerceptu) uwzględniają wyższy wynik w skali PASI (PASI > 18 pkt oraz BSA > 10% oraz DLQI > 10 pkt).

Analizowany produkt jest również dopuszczony do obrotu w opakowaniu 1 ampułko-strzykawka, 1ml, 1 wstrzykiwacz, 1 ml, kod EAN 5909991203825. Produkt leczniczy Cosentyx (sekukinumabum) jest dostępny także w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 150mg, w opakowaniu 1 fiolka proszku, kod EAN 5909991203764.

Źródło: ChPL Cosentyx (data aktualizacji: 07.01.2016 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Nr EU/1/14/980, 15.01.2015, EMA (rejestracja centralna)
---	---

Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany do stosowania <u>w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u> u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego. • Produkt leczniczy Cosentyx stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany <u>w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów</u> u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na wcześniejsze leczenie lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) jest niewystarczająca. • Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany <u>w leczeniu aktywnej postaci zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa</u> u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie konwencjonalne była niewystarczająca.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust.7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Cosentyx (data aktualizacji: 07.01.2016 r.), EMA

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Cosentyx nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

Przedmiotem oceny w AOTMiT były leki:

- Humira (adalimumab), kod EAN:5909990005055, w ramach programu lekowego „*Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)*” - Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie tego produktu leczniczego refundacją. (28 września 2015). Prezes Agencji nie rekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Humira.
- Remsima (infliksymab), kod EAN: 5909991086305, w ramach programu lekowego „*Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)*” – Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie tego produktu leczniczego refundacją. (23 marca 2015). Prezes Agencji nie rekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima.
- Stelara (ustekinumab), kod EAN: 5909997077505, we wskazaniu: leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0) - Rada Przejrzystości uznała za niezasadne objęcie tego produktu leczniczego refundacją. (5 października 2015). Prezes Agencji nie rekomendował objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara.
- Enbrel (etanercept), (kod EAN 5909990618217), Enbrel (etanercept), (kod EAN 5909990777938), Enbrel (etanercept), (kod EAN 5909990618255), Enbrel (etanercept), (kod EAN 5909990712755), w ramach programu lekowego: „*Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)*”, - Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie tego produktu leczniczego refundacją pod warunkiem, że będzie ono miało miejsce w ramach istniejącego programu lekowego „*Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)*”, a lek Enbrel będzie wydawany pacjentom bezpłatnie. Rada uważała za konieczne doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do ww. programu oraz monitorowania. (28 stycznia 2013). Prezes Agencji zarekomendował objęcie refundacją produktu leczniczego Enbrel.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego: „ <i>Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10 L40.0)</i> ”
Poziom odpłatności	Bezpłatnie

Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane wskazanie oraz treść uzgodnionego projektu programu lekowego (PL): „*Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)*”, dotyczące bezpośrednio wnioskowanego produktu leczniczego (nie przedstawiono punktów dot. populacji pediatrycznej).

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Produkt leczniczy Cosentyx jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Zgłoszenie pacjenta do kwalifikacji odbywa się za pośrednictwem aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria z uwzględnieniem szczegółowych kryteriów klasyfikacji: <ol style="list-style-type: none"> pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy, 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 albo 18 zgodnie, z punktem „Szczegółowe kryteria kwalifikacji” oraz DLQI większym niż 10, oraz BSA większym niż 10; pacjenci dorośli, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych spośród niżej wymienionych metod terapii ogólnej, przy czym przeciwwskazania do stosowanej terapii ogólnej muszą mieć oparcie w Charakterystyce Produktu Leczniczego lub aktualnej wiedzy medycznej, lub u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu niżej wymienionych metod terapii ogólnej, uniemożliwiające kontynuowanie terapii: <ol style="list-style-type: none"> leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15mg/tydz. oceniane po 3 mies., leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po 2 mies., leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po 3 mies., leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA), oceniane po 3 mies. Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni etanerceptem albo infliksymabem, albo sekukinumabem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie. W przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia oraz przez 20 tyg. od podania ostatniej dawki sekukinumabu..
Szczegółowe kryteria kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> Do terapii sekukinumabem kwalifikują się pacjenci w wieku powyżej 18 roku życia, u których nasilenie procesu łuszczycowego mierzonego wskaźnikiem PASI przyjmuje wartość większą niż 10;
Przeciwwskazania do udziału w programie	<ol style="list-style-type: none"> ciąża lub laktacja; nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą leku; czynne lub utajone infekcje wirusowe, bakteryjne, grzybicze i pierwotniakowe, zwłaszcza zakażenia HIV, HBV i HCV oraz <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (z wyjątkiem infekcji <i>Propionibacterium acnes</i> oraz nawrotowej opryszczki). W przypadku utajonego zakażenia <i>M. tuberculosis</i> dopuszczalne jest rozpoczęcie leczenia sekukinumabem, pod warunkiem rozpoczęcia profilaktyki przeciwgruźliczej zgodnie z aktualnymi zaleceniami. czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenie zakończone w ostatnich 5 latach (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry); pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna.
Kryteria i warunki zmiany terapii	<ol style="list-style-type: none"> 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; zmiana terapii na leczenie inną substancją czynną wymaga każdorazowo uzyskania zgody Zespołu

	<p>Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej;</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. zamiana terapii możliwa jest tylko 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 badaniami pacjenta, przeciwwskazań do podawania substancji czynnej leku biologicznego, 4) brak lub utrata adekwatnej odpowiedzi na zastosowane leczenie. 4. W ramach programu lekowego nie jest możliwa zmiana terapii na leczenie ustekinumabem lub etanerceptem, lub adalimumabem, jeżeli podczas kwalifikacji pacjent nie spełnił kryterium wartości PASI powyżej 18. 5. W ramach leczenia łuszczycy plackowatej nie jest możliwe zastosowanie więcej niż 2 inhibitorów TNF alfa.
<p>Kryteria zakończenia udziału w programie</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 h) inne, dyskwalifikujące z dalszego leczenia, wg decyzji lekarza prowadzącego.
<p>Czas leczenia w programie</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 96 tygodni – w przypadku terapii infl ksymbabem, lub sekukinumabem; 2. W uzasadnionych przypadkach potwierdzonych decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, u niektórych pacjentów można zastosować ramach programu terapię trwającą powyżej 96 tygodni – w przypadku terapii infliksymbabem, lub sekukinumabem, 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 nieuzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 16 i 28 tygodniach od podania pierwszej dawki adalimumabu lub sekukinumabu, decyzja o zakończeniu leczenia zostaje przekazana do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.
<p>Kryteria ponownego włączenia do programu</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 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 oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 7, a do dokumentacji dołącza się zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. 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: <ol style="list-style-type: none"> 1) Wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu albo 2) Z powodu planowanej przerwy w leczeniu. Ponownej kwalifikacji do programu dokonuje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.
<p>Badania przy kwalifikacji</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi z rozmazem; 2. badanie ogólne moczu; 3. odczyn Biernackiego OB; 4. aminotransferaza asparaginianowa AspAT; 5. aminotransferaza alaninowa AlAT 6. kreatynina i mocznik w surowicy; 7. próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 8. RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją); 9. EKG z opisem (w przypadku pacjentów w wieku od 6 do 18 lat – do decyzji lekarza prowadzącego); 10. obecność antygenu HBS; 11. przeciwciała anty-HCV (w przypadku pozytywnego wyniku należy oznaczyć PCR HCV metodą ilościową);

	12. przeciwciała anty-HIV; 13. przeciwciała przeciwko Borrelia burgdorferi; 14. USG jamy brzusznej; 15. ASO; 16. przeciwciała ANA; 17. VDRL; 18. konsultacje lekarskie w kierunku ognisk siejących (laryngologiczna, stomatologiczna, ginekologiczna); 19. wykluczenie ciąży; 20. wykonanie zdjęć miejsc dotkniętych łuszczycą (w celu dołączenia zdjęć-plików *.jpg do dokumentacji przekazywanej do Zespołu Koordynacyjnego); 21. CRP.
Monitorowanie leczenia	1. Monitorowanie terapii ustekinumabem albo adalimumabem, albo sekukinumabem – po 4 tygodniach (+/-7dni) od pierwszego podania leku, a następnie co 12 tygodni (+/-7dni), należy wykonać: <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologię krwi z rozmazem, 2) odczyn Biernackiego OB, 3) CRP, 4) aminotransferazę alaninową AIAT, 5) aminotransferazę asparaginową AspAT, 6) stężenie kreatyniny w surowicy, 7) ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w skali PASI, DLQI i BSA. Ponadto, w 28 tygodniu od podania pierwszej dawki ustekinumabu a bo w 16 i 28 tygodniu od podania pierwszej dawki adalimumabu albo sekukinumabu, a następnie w 40 tygodniu, do dokumentacji dołączyć zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano adekwatną odpowiedź na leczenie ustekinumabem w 28, a następnie w 40 tygodniu albo adalimumabem lub sekukinumabem w 16, a następnie 28 tygodniu. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, 8) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy **objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu** produktu leczniczego Cosentyx w leczeniu pacjentów dorosłych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, spełniających szczegółowe kryteria określone w uzgodnionym PL.

Wnioskowana technologia ma być stosowana w ramach programu lekowego: „*Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)*”.

Powyższa kategoria dostępności refundacyjnej określa automatycznie poziom odpłatności, bowiem w świetle zapisów Ustawy o refundacji (art. 14 ust. 1 pkt 1), poziom odpłatności leków stosowanych w ramach programów lekowych określony jest jako: lek wydawany bezpłatnie [Dz. U. z 2015 r., poz. 345., z późn. zm.].

Zgodnie z przedłożonym wnioskiem refundacyjnym wnioskodawca proponuje instrument dzielenia ryzyka (szczełogowe informacje zawarto w Tabeli 4. w niniejszej AWA).

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Łuszczycyca (ang. *psoriasis*) (ICD-10 L 40.0) 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 – złuszcżającymi się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia trwałego śladu (żywoczerwone blaszki pokryte srebrzystymi łuskami). Łuszczycyca 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].

Definicja łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej

Najczęstszą postacią łuszczycy jest łuszczycyca zwyczajna (plackowata). Ciężkość łuszczycy ocenia się przy zastosowaniu przynajmniej trzech wskaźników: PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*), BSA (ang. *Body Surface Area*) i DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*). 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].

Łuszczyca o ciężkim przebiegu obejmuje także wszystkie przypadki łuszczycy krostkowej uogólnionej (niezależnie od rozległości choroby) oraz łuszczycę erythrodermiczną (erythrodermię łuszczycową) [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-żółtawozielone o średnicy kilku milimetrów; wyróżnia się następujące jej postaci:
 - o mało i średnio nasiloną,
 - o rozległą,
 - o erythrodermiczną;
- 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 erythrodermicznej 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). Umiarkowaną częstość zachorowań obserwuje się w Niemczech, Danii, Stanach Zjednoczonych Ameryki (2–3% populacji), a sporadycznie występuje u Indian Ameryki Północnej i Łacińskiej, u ludności zachodniej Afryki i Dalekiego Wschodu. 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. [Łuczowska 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].

Ocena kliniczna

Rzetelna ocena procedur terapeutycznych wymaga systemu oceny choroby, który byłby powtarzalny niezależnie od osób oceniających [Gliński 2010].

Skala PASI pozwala na kompleksową i szczegółową ocenę, która jest pomocna zwłaszcza u pacjentów hospitalizowanych oraz podczas badań farmaceutycznych. Rumień, naciek i złuszczenie są punktowane w czterech miejscach anatomicznych – głowa, kończyny górne, tułów i kończyny dolne [Gliński 2010].

Wskaźnik mieści się w skali od 0 – 72, wyższy wynik oznacza gorszy stan pacjenta. Poprawę względem wyjściowych wartości PASI można ocenić porównując wyjściową wartość wskaźnika PASI z wartością wskaźnika PASI w trakcie lub po leczeniu i przedstawić w formie poprawy procentowej względem stanu wyjściowego. Na przykład PASI 50 oznacza zmniejszenie zmian o 50%, PASI 75 zmniejszenie zmian o 75%. PASI 90 zmniejszenie zmian o 90% [Narbutt 2014]. Za minimalną istotną klinicznie różnicę w przedmiotowej skali uznaje się zmniejszenie nasilenia objawów o 75%.

Do codziennej oceny klinicznej używana jest skala PGA (ang. *Psoriasis Global Assessment*). Zaawansowanie łuszczycy oceniane jest w punktach od 1 do 7, gdzie 1-oznacza brak zmian łuszczycowych, 2-pośredni stopień między brakiem zmian, a stopniem następnym, 3-nieznaczny naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, łuszczenie i/lub rumień, 4-stopień pośredni między 3 a 5, 5-umiarkowany naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, łuszczenie i/lub rumień, 6-znaczny naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, 7-najbardziej nasilony naciek w obrębie blaszki łuszczycowej i/lub rumień [*Krajewska-Włodarczyk 2012*].

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 liczby hospitalizacji 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*].

Łuszczycyca 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. Łuszczycyca 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 łuszczycyca i łuszczycyca 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*].

Schemat leczenia

Wg wytycznych *PTD 2014*, (szczegółowe informacje przedstawiono w Tabeli 5 niniejszej AWA), leczenie łuszczycy plackowatej powinno zostać rozpoczęte od terapii miejscowej skojarzonej z fototerapią lub leczeniem ogólnym (acytretyna, metotreksat, cyklosporyna). W przypadku niepowodzenia powyższej terapii lub zaistnienia przeciwwskazań do jej zastosowania, rekomendowane jest leczenie biologiczne:

- lekami anty-TNF- α , do których zaliczają się: infliksymab, adalimumab, etanercept;
- lekami anty-IL-12/23, do których zalicza się ustekinumab.

W wytycznych nie wskazano żadnego preparatu jako leku pierwszego wyboru [*PTD 2014*].

Wnioskowana technologia – sekukinumab należy do grupy leków anty –IL-17 A, a więc jest jednym z leków biologicznych, a więc w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie stanowić kolejną opcję terapeutyczną dostępną dla pacjentów w ramach leczenia biologicznego.

Rekomendowane leczenie

Zgodnie z rekomendacją Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) stosowanie terapii biologicznej zalecane jest w leczeniu łuszczycy plackowatej u pacjentów, u których zostały spełnione kryteria:

- PASI > 10 pkt i/lub BSA $> 10\%$

- DLQI > 10 pkt

W porównaniu do rekomendacji z 2010 roku, zmianie uległy kryteria zakwalifikowania do terapii lekami biologicznymi. Od 2014 roku wystarczy spełnienie tylko jednego kryterium ciężkości choroby (PASI > 10 pkt lub BSA > 10%). Należy pokreślić, iż PTD nie wskazuje konkretnego leku biologicznego jako leku pierwszego wyboru. PTD podkreśla istotność stosowania dodatkowo leczenia miejscowego jako uzupełnienie terapii ogólnej [PTD 2014].

Terapia łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej nie może opierać się tylko na leczeniu miejscowym. Leczenie miejscowe u takich chorych powinno być skojarzone przynajmniej z fototerapią lub też pacjenci ci powinni otrzymać leczenie ogólne [PTD 2014].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W poniższej tabeli zestawiono dane uzyskane od ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji chorych ze wskazaniem określonym we wniosku.

Tabela 3 Oszacowania liczebności populacji docelowej wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Oszacowania populacji wnioskowanej
Dr n. med. Ewa Plomer-Niezgoda Konsultant wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Liczba osób w Polsce chorujących na łuszczycę: ok. 800 000 chorych. Ekspert wskazał także odsetek osób, u których zastosowano by wnioskowaną technologię, jeśli zostałyby objęta refundacją: ok. 2,5 – 4%. Powyższe dane opierają się na oszacowaniach własnych eksperta.
Prof. dr hab. n. med. Anna Woźniacka Konsultant wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Liczba chorych z łuszczycą plackowatą, którzy nie odpowiadają na konwencjonalne formy terapii ogólnej: 500 osób rocznie – wg oszacowań własnych eksperta. Liczba ta może być mniejsza z uwagi na możliwość podjęcia leczenia innymi lekami biologicznymi w ramach PL, a także trwających obecnie badań klinicznych w Polsce.

Dane przekazane Agencji z Centrali NFZ (pismo znak DGL.036.34.2016 W.09442.PD) dot. liczby pacjentów ≥18 r.ż. z rozpoznaniem ICD-10 L40.0 *Łuszczycyca pospolita*, którzy stosowali leczenie ADA, UST, INF lub ETA w ramach PL „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej” zostały zestawione w poniższej tabeli. Liczba wszystkich pacjentów leczonych w 2015 r. jest zbliżona do wartości oszacowanej przez prof. Annę Woźniacką.

Tabela 4. Dane NFZ dot. liczby pacjentów leczonych w ramach PL Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej

Substancja aktywna	Liczba pacjentów		
	1 i 2 kwartał 2015 r.	3 i 4 kwartał 2015 r.	2015 r. (%)
Adalimumab	156	185	229 (51)
Ustekinumab	181	180	217 (48)
Infliksimab	b.d.	3	3 (1)
Etanercept	b.d.	2	2 (0)
SUMA	337	370	451

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- 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/];
- European Academy of Dermatology and Venereology, **EADV** [www.eadv.org];
- International Psoriasis Council, **IPC** [www.psoriasisCouncil.org];
- American Academy of Dermatology, **AAD** [www.aad.org];
- Spanish Psoriasis Group – El Grupo Español de Psoriasis, **GEP** [http://aadv.es/grupo_psoriasis/];
- National Psoriasis Foundation, **NPF** [www.psoriasis.org].

Wyszukiwanie przeprowadzono 11 marca 2016 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono szczegółowo w tabeli poniżej.

Wskazane rekomendacje nie uwzględniają sekukinumabu jako terapii biologicznej. W każdej z rekomendacji pojawiają się wytyczne dotyczące leczenia biologicznego: adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem oraz ustekinumabem (komparatory) u pacjentów, 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 2011 roku*. W wytycznych *NPF 2012* przedstawiono klasyczne leczenie ogólnoustrojowe, leczenie biologiczne oraz fototerapie jako równorzędne terapie zastępcze dla pacjentów z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Rekomendacje *AAD 2011* przedstawiają leczenie klasyczne ogólnoustrojowe oraz leczenie biologiczne jako równorzędne terapie dla pacjentów, u których nie można zastosować leczenia fototerapią.

Wytyczne *NICE 2012* podają, iż terapia ustekinumabem, adalimumabem i etanerceptem powinna być zastosowana u pacjentów z PASI ≥ 10 oraz DLQI > 10 , a infliksymabem powinna być zastosowana u pacjentów z PASI ≥ 20 oraz DLQI > 18 .

Natomiast *PTD 2014* wskazują na jednakowe wielkości wskaźników PASI i DLQI jakie muszą zostać spełnione, aby pacjenci otrzymali leczenie biologiczne z zastosowaniem: ustekinumabu, adalimumabu, etanerceptu oraz infliksymabu.

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.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	Stopień ciężkości choroby
Wytyczne polskie		
PTD 2014 (Polska)	<p>Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycy 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>Do leczenia biologicznego (infliksymab, ustekinumab, adalimumab, etanercept) kwalifikują się pacjenci, którzy spełniają kryterium ciężkości choroby (PASI > 10 i/ lub BSA $> 10\%$ oraz DLQI > 10).</p> <p>Zalecane dawkowanie i schemat dawkowania leków biologicznych są zgodne z ChPL danych preparatów. Wytyczne nie wskazują na przewagę żadnego z leków biologicznych nad innymi lekami z tej grupy.</p> <p>Wszyscy 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>	PASI > 10 pkt i/lub BSA $> 10\%$ oraz DLQI > 10 pkt
Pozostałe wytyczne		
EDF-EADV-IPC 2015 (Europa)	Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej (adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab) u pacjentów z łuszczycą plackowatą, u których nie uzyskano odpowiedzi na fototerapię lub klasyczne leczenie ogólnoustrojowe lub gdy	PASI > 10 pkt, BSA $> 10\%$, DLQI > 10 pkt

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	Stopień ciężkości choroby
	występują przeciwwskazania do stosowania tych terapii. Wytyczne nie rekomendują żadnego z preparatów jako leku pierwszego wyboru. <u>W wytycznych podano informację, iż w chwili ich wydania trwały prace nad aktualizacją wytycznych, w której zostaną uwzględnione nowo zarejestrowane leki – sekukinumab i apremilast.</u>	
GEP 2013 / SADV 2013 (Hiszpania)	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.	BSA \geq 5%-10% i PASI \geq 10 lub DLQI > 10
NICE 2012 (Wielka Brytania)	Leczenie III rzutu łuszczycy plackowatej stanowią leki biologiczne. Wytyczne rekomendują zastosowanie adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu w opisanych przypadkach. Leczenie biologiczne może być stosowane u pacjentów, którzy spełniają następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> • PASI \geq10 (dla ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu) lub \geq20 (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. 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.	ADA, ETA, UST: PASI > 10 pkt oraz DLQI > 10 pkt INF: PASI > 20 pkt oraz DLQI > 18 pkt
DDG/BVDD 2012 (Niemcy)	Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej (adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab) u pacjentów z łuszczycą plackowatą, 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.	PASI > 20 pkt, DLQI > 10 pkt (ciężka postać łuszczycy)
NPF 2012 (USA)	Wytyczne jako opcje terapeutyczne w łuszczycy o nasileniu umiarkowanym 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.	Brak informacji
AAD 2011 (USA)	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.	Brak informacji
SIGN 2010 (Szkocja)	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. W przypadku niepowodzenia (pierwotnego lub wtórnego) leczenia, braku tolerancji lub przeciwwskazania stosowania jednego leku biologicznego, możliwe jest rozpoczęcie terapii innym lekiem biologicznym.	PASI > 10 pkt, DLQI > 10 pkt

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Ewa Plomer-Niezgoda Konsultant wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Anna Woźniacka Konsultant wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Rutynowo stosowane są: fototerapia PUVA, UVB 311nm, metotreksat, acytretyna, cyklosporyna. Przy niewystarczającej skuteczności powyższych metod dostępne są 4 leki biologiczne w ramach PL finansowanego ze środków publicznych: 1. Ustekinumab (Stelara) 2. Adalimumab (Humira) 3. Etanercept (Enbrel) 4. Infliksimab (Rensima)	<i>Leczenie z zastosowaniem preparatów działających miejscowo, fototerapia, PUVA, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna, adalimumab, ustekinumab, etanercept, infliksymab.</i>
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	Nie wymieniono obecnie stosowanej technologii medycznej, która zostałaby zastąpiona przez wnioskowaną	<i>Etanercept</i>
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	<i>Ustekinumab (Stelara) – szacunkowy miesięczny koszt terapii ok. 3200 PLN (dot. pacjentów ważących do 90 kg)</i>	<i>Metotreksat</i>
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Wśród leków biologicznych za najskuteczniejszy uważany jest infliksimab (PASI 75 uzyskuje 82% pacjentów), aczkolwiek wg. ostatnich danych literaturowych skuteczność leczenia zmniejsza się między 24 a 52 tyg. leczenia do 59%, a w 10 tyg. wg badania TANGO PASI 75 uzyskało 72% pacjentów. Następne w kolejności to: ustekinumab (PASI 75 – 73%), adalimumab (PASI 75 – 60%) oraz etanercept (PASI 75 – 40%).	<i>Metaanaliza przeprowadzonych badań wskazuje, że sekukinumab może być jedną z najskuteczniejszych form terapii łuszczycy plackowatej.</i>
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Brak szczególnej rekomendacji dla jednego z dostępnych w Polsce leków biologicznych.	<i>Metotreksat, cyklosporyna, acytretyna, fototerapia, PUVA, adalimumab, ustekinumab, etanercept, infliksymab.</i>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 luty 2016r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 27), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

Humira (Adalimumabum), Enbrel (Etanerceptum), Stelara (Ustekinumab) oraz Remsima (Infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, stanowiącego załącznik B 47 do powyższego obwieszczenia.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. 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							
<i>Adalimumabum</i>							
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp. - strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	5909990005055	4155,84	4363,63	4363,63	bezpłatny	0
<i>Etanerceptum</i>							

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990618255	3996,00	4195,80	4195,80	bezpłatny	0
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990712755	3996,00	4195,80	4195,80	bezpłatny	0
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990777938	1998,00	2097,90	2097,90	bezpłatny	0
<i>Ustekinumabum</i>							
Stelara, roztwór do wstrzykiwań, 45 mg	1 amp-strz.	5909997077505	13932,00	14628,60	14628,60	bezpłatny	0
<i>Infliximabum</i>							
Remsuma, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1436,40	1508,22	1508,22	bezpłatny	0

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

W poniższej tabeli zestawiono dane dot. refundacji powyższych substancji aktywnych w 2015 r. w ramach PL Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u chorych ≥ 18 r.ż., które uzyskano z NFZ w załączeniu do pisma znak DGL.036.34.2016 W.09442.PD.

Tabela 5 Koszty dot. substancji stosowanych u chorych ≥ 18 r.ż. w ramach PL Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej dla 2015 r.

Substancja	Krotność rozliczonych produktów	Wartość rozliczonych jednostek [zł]	Koszt [zł]/1 mg
Adalimumab	110 587	5 703 323,26	51,57
Etanercept	1 400	26 580,64	18,99
Infliksimab	2 300	27 599,77	12,00
Ustekinumab	37 076	7 719 467,99	208,21

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Pozostałe leki dostępne w ramach obecnego PL: <ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab (UST); • Adalimumab (ADA); • Etanercept (ETA); • Infliksymab (INF) 	<p>Wnioskodawca uzasadnił swój wybór, uważając, iż „Sekukinumab należy do leków biologicznych, zatem w praktyce klinicznej będzie stanowił alternatywę terapeutyczną dla dostępnych w Polsce terapii biologicznych. Aktualnie w ramach terapii biologicznej łuszczycy opcjami finansowanymi ze środków publicznych w Polsce są ADA, ETA oraz UST podawane w ramach istniejącego programu lekowego u dorosłych pacjentów z ciężką łuszczycą plackowatą (PASI >18 oraz DLQI i BSA > 10) oraz INF podawany w ramach leczenia szpitalnego u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI >10 oraz DLQI i BSA > 10). Zgodnie z obwieszczeniem dotyczącym wykazu leków refundowanych od 1 lipca 2015 roku terapia INF będzie refundowany w ramach programu lekowego z zachowaniem dotychczasowych kryteriów kwalifikacji, tj. PASI > 10 oraz DLQI > 10 oraz BSA > 10. Wobec powyższego w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej SEC będzie stanowił alternatywę dla obecnie dostępnych w programie lekowym opcji terapeutycznych (ADA, ETA, UST), w tym również dla INF.</p>	Wybór zasadny – odniesienie znajduje się pod tabelą

W przedłożonych wraz z wnioskiem analizach jako komparator wskazano UST oraz PLC, jednakże ze względu na fakt, iż zgodnie z aktualnym programem lekowym dla leczenia łuszczycy plackowatej UST jest finansowany w węższej¹ niż wnioskowana dla SEC populacji, Agencja wskazała ten fakt jako niespełnienie Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych (jako odpowiedni komparator wskazano natomiast INF). W związku z powyższym wnioskodawca przekazał uzupełnienie analiz, w którym jako komparatory uznał wszystkie aktualnie finansowane ze środków publicznych terapie biologiczne (UST, ADA, ETA i INF). Niemniej jednak w piśmie przewodnim do wspomnianych uzupełnień wnioskodawca wskazał, iż „*Żaden przepis nie precyzuje jednak, że technologia opcjonalna pod względem wskazania refundacyjnego musi w 100% odpowiadać wskazaniu wnioskowanemu*”, co miało uzasadniać pierwotne porównanie jedynie z UST. Dodatkowo podkreślił, iż w chwili składania wniosku INF był finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu świadczeń kontraktowanych odrębnie oraz był stosowany sporadycznie (zaledwie u 5 osób w 2014 r.) Wnioskodawca wskazał również, iż INF jest zalecany przez wytyczne NICE do stosowania jedynie u pacjentów z bardzo zaawansowaną chorobą (PASI>20). Również dane otrzymane od NFZ wskazują, iż w 2015 r. (II połowa roku) jedynie 3 pacjentów było leczonych INF. Nie jest jednak jeszcze możliwe określenie jak w kolejnych latach będą zmieniać się udziały w rynku poszczególnych leków biologicznych (w tym INF) refundowanych w ramach obowiązującego PL. W związku z powyższym oraz mając na uwadze fakt, iż uwzględnione komparatory są zalecane przez odnalezione wytyczne praktyki klinicznej oraz wskazywane przez ekspertów jako stosowane w przedmiotowym wskazaniu, ostateczny wybór komparatorów Agencja uznaje za zasadny. Niemniej jednak mając na uwadze fakt, iż jedynie INF jest obecnie refundowany oprócz w populacji pacjentów z ciężką łuszczycą plackowatą również wśród pacjentów z umiarkowanym nasileniem choroby (określonym jako: PASI >10 do <=18), a dla SEC wnioskuje się o refundację w obu subpopulacjach pacjentów oraz fakt, iż INF, zgodnie z obecnie obowiązującym PL, może być stosowany przez 96 tyg. (co jest tożsame z wnioskowanym dla SEC maksymalnym czasem terapii, określonym w uzgodnionym projekcie PL) w ramach niniejszej AWA uznaje się, iż to INF stanowi komparator pierwszego wyboru, zaś pozostałe leki dostępne w PL stanowią jedynie komparatory dodatkowe.

¹ Zgodnie z aktualnie obowiązującym PL warunki refundacyjne określone w nim dla UST, ADA i ETA ograniczają populację refundacyjną dla tych leków do pacjentów z nasileniem procesu łuszczycowego określonego następującymi wskaźnikami: PASI> 18 oraz DLQI >10 oraz BSA> 10. Oznacza to, iż wszystkie te leki są refundowane w populacji węższej niż wnioskowana dla SEC (PASI> 10 oraz DLQI >10 oraz BSA> 10).

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

Zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy *celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa sekukinumabu (SEC) względem placebo (PLC) oraz aktywnych komparatorów: adalimumabu (ADA), etanerceptu (ETA), infliksymabu (INF) i ustekinumabu (UST) w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą, o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI >10, BSA >10% oraz DLQI > 10), u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły działania niepożądane, po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej, lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej, w tym cyklosporyny, retinoidów, metotreksatu lub metody PUVA.*

Tabela 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja*	<p>Dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, spełniający następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI >10, • BSA >10%, • DLQI >10, • brak poprawy lub wystąpienie działań niepożądanych, po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej, lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej, w tym cyklosporyny, retinoidów, metotreksatu lub metody PUVA. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania dotyczące innych jednostek chorobowych, takich jak np. łuszczycowe zapalenie stawów • Badania dotyczące łuszczycy innej niż plackowata • Badania dotyczące łuszczycy plackowatej dłoni i stóp niespełniające pozostałych kryteriów włączenia odnoszących się do stopnia zaawansowania choroby 	Brak uwag
Interwencja	Cosentyx (sekukinumab) podawany podskórnym w dawce 300 mg, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi (tj. dawka początkowa 300 mg w tyg. 0., następnie 1., 2., 3., kolejne dawki w odstępach 4-tygodniowych)	Badania, w których oceniane interwencje podawano w dawkach niezgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi	Brak uwag
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • ADA w dawce 40 mg podawany podskórnym, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, • ETA w dawkach 50 mg/tydz. oraz 100 mg/tydz. podawany podskórnym, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, • INF w dawce 5 mg/kg mc. podawany dożylnym, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, • UST w dawkach 45 mg oraz 90 mg podawany podskórnym, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi. <p>W pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących sekukinumab ze wskazanymi komparatorami. W przypadku ich braku do analizy kwalifikowano próby kliniczne umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego. (...) Komparatorami pośrednimi były PLC, ETA(100) oraz UST(45/90).</p>		Brak uwag
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> – poprawa w zakresie nasilenia zmian łuszczycowych (PASI75, a także PASI50, 90, 100), – uzyskanie wyniku mIGA (lub PGA) 0-1 	Do analizy włączone zostały badania kliniczne (...), uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych [wymienionych w kryteriach	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>oznaczającego skórę „czystą” lub „prawie czystą”,</p> <ul style="list-style-type: none"> – jakość życia mierzona za pomocą skal DLQI oraz EQ-5D, – ocena objawów choroby (ból, świąd, łuska) mierzona za pomocą kwestionariusza SIAQ, – poprawność autoadministracji leku <p>• Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> – zdarzenia niepożądane ogółem, w tym także ciężkie oraz związane z leczeniem, – poszczególne rodzaje zdarzeń niepożądanych 	włączenia – przyp. analityka].	
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia.	-	Wnioskodawca nie przedstawił kryteriów wykluczenia w odniesieniu do typu badań.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Badania, w których okres interwencji wynosił ≥ 10 tyg., • Badania opublikowane w formie pełnotekstowej lub wyniki z badań opublikowane w internetowych rejestrach badań klinicznych, • Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, • Badania przeprowadzone u ludzi. 	Badania porównujące różne schematy (np. terapia ciągła vs przerywana) lub metody podawania (np. wstrzykiwacz vs strzykawka) tego samego leku.	Brak uwag

* Wnioskodawca wskazuje, że w większości dostępnych badań nie zawężano kryteriów włączenia do oceny DLQI, dlatego też do niniejszej analizy włączano wszystkie prace, które spełniały choć jedno z kryteriów nasilenia choroby. Do analizy włączano również prace, w których przeciętna wartość wymienionych parametrów w populacji wyjściowej spełniała opisane powyżej kryteria refundacyjne, co sugeruje, iż większość pacjentów charakteryzowała się odpowiednim nasileniem łuszczycy.

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, The Cochrane Library oraz EMBASE (przez Ovid). Przeszukanie ww. źródeł przeprowadzono w dniu 3 sierpnia 2015 r. Dodatkowo przeszukano również rejestry badań klinicznych (m. in. clinicaltrial.gov), stronę internetową *The Centre for Reviews and Dissemination*, strony internetowe wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA oraz wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, URPL, MHRA, NICE – wyszukiwanie wykonane 20 stycznia 2015 r.) Dodatkowo przeszukano również strony producentów leków (m. in. Pfizer, Novartis, Janssen), a także towarzystw naukowych i organizacji zajmujących się problematyką chorób skóry (data wyszukiwania – 6 marca 2015 r.)

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie zastosowanych haseł słownikowych (we wszystkich wyszukiwaniach wykorzystano słowa kluczowe odnoszące się do populacji, interwencji, komparatorów oraz metodyki badań), a także zastosowanych operatorów logicznych. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji (m. in. *Cosentyx, secukinumab*), problemu zdrowotnego (m.in. *Psoriasis*) oraz metodyki badań (m. in. *randomized controlled trial, meta-analysis, review*). Wyszukiwanie kontrolne zostało przeprowadzone dnia 26.02.2016 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii wnioskodawca przeprowadził porównania bezpośrednie oraz pośrednie z przyjętymi komparatorami. W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę 5 badań, które bezpośrednio porównują SEC z UST, PLC lub ETA w dawce 100mg [ETA(100)]. Badania te zostały również wykorzystane w przeprowadzonej metaanalizie sieciowej (metodą MTC). Dodatkowo do porównania pośredniego metodą MTC włączonych zostało 30 badań RCT oceniających skuteczność komparatorów: INF (w 6 badaniach), ADA (w 5 badaniach), ETA (w dawce 100 mg – 12 badań; w dawce 50 mg – 6 badań) oraz UST (w dawce 54 mg – 2 badania; w dawce 45 oraz 90 mg – 5 badań).

W tychże badaniach komparatory najczęściej oceniane były w porównaniu z PLC. Szczegółowy opis badań włączonych do analizy pośredniej, ich metodyki, a także wykonywanych porównań znajduje się w AKL wnioskodawcy. Dodatkowo opis dot. jakości tych badań znajduje się w niniejszej AWA w rozdz. 4.1.3.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.

Tak jak wspomniano do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 5 pierwotnych badań z randomizacją, w tym 1 badanie bezpośrednio porównujące SEC z UST (CLEAR) oraz 4 badania porównujące SEC z PLC (JUNCTURE, ERASURE, FEATURE, FIXTURE). Ponadto w badaniu FIXTURE przeprowadzono bezpośrednie porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii SEC z ETA. W poniższej tabeli znajduje się ich szczegółowa charakterystyka.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
SEC vs UST			
<p>CLEAR (Thaci 2015)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharma AG</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie wieloośrodkowe (w 134 ośrodkach na świecie), - liczba ramion: 2, - typ badania: RCT, faza IIIb, - randomizacja: tak, ze stratyfikacją ze względu na wagę, 1:1, przy zastosowaniu systemu IRT (ang. <i>Interactive Response Technology</i>), - zaślepienie: tak, podwójne, metoda maskowania - do terapii aktywnej w grupie UST dołączono podawanie placebo w postaci iniekcji wg schematu podawania SEC, - typ hipotezy: hierarchiczna: <i>superiority</i> SEC vs UST w odniesieniu do PASI 90 w 16 tyg., a następnie w odniesieniu do PASI 75 w 4 tyg. i PASI 90 w 52 tyg., - okres obserwacji¹: 52 tyg.: 16 tyg. fazy indukcji + 36 tyg. fazy utrzymania, - utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyny, - interwencja: Grupa A: SEC 300 mg podawany w tyg. 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co 4 tyg. Grupa B: UST 45 mg lub 90 mg (odpowiednio dla chorych o wadze ≤100 kg i >100 kg), podawany w tyg. 1, 4, a następnie co 12 tyg. od tyg. 16 do 40. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - osoby dorosłe (wiek ≥ 18 r.ż.) ze zdiagnozowaną łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, - diagnoza choroby min. 6 mies. przed randomizacją, - wcześniej zastosowane leczenie miejscowe, fototerapia i/lub leczenie systemowe skutkujące niewystracającą kontrolą choroby. <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - osoby, które wcześniej stosowały terapię biologiczną przeciwko IL-17A/IL-17 receptorowi A lub IL-12/IL-23. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Wszyscy pacjenci poddani randomizacji: 676 Grupa A: 337 Grupa B: 339 Pacjenci włączeni do populacji FAS: 675, Bezpieczeństwo przebadano u 671 pacjentów.</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - osiągnięcie PASI 90 w 16 tyg. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - osiągnięcie PASI 100 w 16 tyg. - osiągnięcie PASI 75 w 4 tyg. i PASI 90 w 52 tyg. - ocena bezpieczeństwa
SEC vs PLC			
<p>JUNCTURE (Paul 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie wieloośrodkowe (w 38 ośrodkach na świecie), - liczba ramion: 3, - typ badania: RCT, faza III, - randomizacja: tak, ze stratyfikacją ze względu na wagę, 1:1:1, przy zastosowaniu systemu IRT, - zaślepienie: tak, podwójne, każda grupa otrzymywała po dwie iniekcje. W grupie A pacjenci otrzymywali po dwie iniekcje SEC 150 mg, w grupie B 1 iniekcję SEC 150 mg i 1 iniekcję PLC, a w grupie C po 2 iniekcje PLC. - typ hipotezy: hierarchiczna: <i>superiority</i> SEC vs PLC w odniesieniu do PASI 75 i mIGA 0/1 w 12 tyg. - okres obserwacji²: 1 - 4 tyg.- 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - osoby dorosłe (wiek ≥ 18 r.ż.) ze zdiagnozowaną łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, - diagnoza choroby min. 6 mies. przed randomizacją, - wcześniej zastosowane leczenie miejscowe, fototerapia i/lub leczenie systemowe skutkujące niewystracającą kontrolą choroby, - ocena w skali PASI ≥ 12, - wynik w skali mIGA (ang. <i>modified Investigator's Global Assessment</i>): 3 (umiarkowany stopień choroby) lub 4 (ciężkie nasilenie), - wartość oceny powierzchni ciała zajętej przez zmiany BSA (ang. <i>body</i> 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - osiągnięcie PASI 75 w 12 tyg. - osiągnięcie mIGA 0 lub 1 <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - osiągnięcie PASI 90 w 12 tyg. - osiągnięcie PASI 100 w 12 tyg.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>screening, 12 tyg.- faza indukcji, 12-52 tyg.- faza podtrzymania, faza przedłużenia leczenia od 52 do 208 tyg., 8 tyg.-okres <i>follow-up</i>,</p> <p>- utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyny,</p> <p>- interwencja:</p> <p>Grupa A: SEC 300 mg podawany w tyg. 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co 4 tyg.</p> <p>Grupa B: SEC 150 mg podawany w tyg. 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co 4 tyg.</p> <p>Grupa C: PLC podawany w tyg. 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co 4 tyg.</p>	<p><i>surface area</i>) $\geq 10\%$.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowany rodzaj łuszczycy inny niż plackowata, - stosowanie SEC lub innego leczenia biologicznego przeciwko receptorom IL-17 i IL-17 przed kwalifikacją do badania, - stosowanie ocenianych leków w przebiegu 4 tyg. przed randomizacją lub w czasie równym 5-krotnej długości okresu półtrwania tych leków. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Wszyscy pacjenci poddani randomizacji: 182</p> <p>Grupa A: 60</p> <p>Grupa B: 61</p> <p>Grupa C: 61</p>	
<p>FEATURE</p> <p>(<i>Blauvelt 2014</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie wieloośrodkowe (w 32 ośrodkach w Północnej Ameryce i Europie), - liczba ramion: 3, - typ badania RCT, faza III, - randomizacja: tak, ze stratyfikacją ze względu na wagę, 1:1:1, przy zastosowaniu systemu IRT, - zaślepienie: tak, podwójne, każda grupa otrzymywała po dwie iniekcje. W grupie A pacjenci otrzymywali po dwie iniekcje SEC 150 mg, w grupie B 1 iniekcję SEC 150 mg i 1 iniekcję PLC, a w grupie C po 2 iniekcje PLC. - typ hipotezy: hierarchiczna: <i>superiority</i> SEC vs PLC w odniesieniu do PASI 75 i mIGA 0/1 w 12 tyg., - okres obserwacji²: 1 - 4 tyg. <p>screening, 12 tyg. faza indukcji, 12-52 tyg. faza podtrzymania, przedłużenie leczenia od 52 do 208 tyg., 8 tyg. okres <i>follow-up</i>.</p> <p>- utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyny,</p> <p>- interwencja:</p> <p>Grupa A: SEC 300 mg podawany w tyg. 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co 4 tyg.</p> <p>Grupa B: SEC 150 mg podawany w tyg. 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co 4 tyg.</p> <p>Grupa C: PLC podawany w tyg. 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co 4 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - osoby dorosłe (wiek ≥ 18 r.ż.) ze zdiagnozowaną łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, - diagnoza choroby min. 6 mies. przed zakwalifikowaniem do badania, - wcześniej zastosowane leczenie miejscowe, fototerapia lub leczenie systemowe skutkujące niewystracającą kontrolą choroby, - ocena w skali PASI ≥ 12, - wynik w skali mIGA (ang. <i>modified Investigator's Global Assessment</i>): ≥ 3 - wartość oceny BSA $\geq 10\%$. <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowany rodzaj łuszczycy inny niż plackowata, - stosowanie SEC lub innego leczenia biologicznego przeciwko receptorom IL-17 i IL-17 przed kwalifikacją do badania. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Wszyscy pacjenci poddani randomizacji: 177</p> <p>Grupa A: 59</p> <p>Grupa B: 59</p> <p>Grupa C: 59</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - osiągnięcie PASI 75 w 12 tyg., - osiągnięcie mIGA 0 lub 1 w 12 tyg. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - osiągnięcie PASI 90/100 w 12 tyg., - stopień użyteczności PFS (ang. <i>pre-filled syringe</i>) – ampułko-strzykawki.
<p>ERASURE</p> <p>(<i>Langley 2014</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie wieloośrodkowe (w 88 ośrodkach na świecie), - liczba ramion: 3, - typ badania RCT, faza III, - randomizacja: tak, ze stratyfikacją ze względu na wagę, 1:1:1, przy zastosowaniu systemu IRT, - zaślepienie: tak, podwójne. <p>Pacjentom w grupie PLC podawano PLC w postaci iniekcji wg schematu</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - osoby dorosłe (wiek ≥ 18 r.ż.) ze zdiagnozowaną łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, - diagnoza choroby min. 6 mies. przed randomizacją, - wcześniej zastosowane leczenie miejscowe (fototerapia, leczenie systemowe, lub kombinacja powyższych terapii), podczas, którego 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - osiągnięcie PASI75 w 12 tyg., - osiągnięcie mIGA 0 lub 1 w 12 tyg. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - osiągnięcie PASI90 w 12 tyg.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>leczenia SEC. Każda grupa otrzymywała po dwie iniekcje.</p> <p>W grupie A pacjenci otrzymywali po dwie iniekcje SEC 150 mg, w grupie B 1 iniekcję SEC 150 mg i 1 iniekcję PLC, a w grupie C po 2 iniekcje PLC</p> <p>- typ hipotezy: hierarchiczna: <i>superiority</i> SEC vs PLC w odniesieniu do PASI 75 i mIGA 0/1 w 12 tyg.,</p> <p>- okres obserwacji²: 1-4 tyg.- <i>screening</i>, 12 tyg. faza indukcji, 40 tyg. faza podtrzymania, 8 tyg. okres <i>follow-up</i>.</p> <p>- utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyny,</p> <p>- interwencja:</p> <p>Grupa A: SEC 300 mg podawany w tyg. 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co 4 tyg. do 48 tyg.</p> <p>Grupa B: SEC 150 mg podawany w tyg. 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co 4 tyg. do 48 tyg.</p> <p>Grupa C: PLC podawany w tyg. 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co 4 tyg. do 12 tyg.,</p> <p>Po okresie 12 tyg. pacjenci przyjmujący PLC poddani zostali ponownej randomizacji 1:1 do grup SEC 300 mg lub 150 mg (dotyczy pacjentów, którzy nie spełnili wymienionych kryteriów: osiągnięcie PASI 75 lub więcej w 12 tyg.). Chorzy, którzy poddani zostali dwukrotnej randomizacji nie zostali uwzględnieni w analizie skuteczności.</p>	<p>niewystarczająco właściwie kontrolowano objawy choroby,</p> <ul style="list-style-type: none"> - ocena w skali PASI ≥ 12, - wynik w skali mIGA: 3 (umiarkowany stopień choroby) lub 4 (ciężkie nasilenie), - wartość oceny BSA $\geq 10\%$. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowany rodzaj łuszczycy inny niż plackowata, - stosowanie SEC lub innego leczenia biologicznego przeciwko receptorom IL-17 i IL-17 przed kwalifikacją do badania. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Wszyscy pacjenci poddani randomizacji: 738</p> <p>Grupa A: 245</p> <p>Grupa B: 245</p> <p>Grupa C: 248</p>	
SEC vs PLC i ETA			
<p>FIXTURE</p> <p>(Langley 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie wieloośrodkowe (w 231 ośrodkach na świecie), - liczba ramion: 4, - typ badania RCT, faza III, - randomizacja: tak, ze stratyfikacją ze względu na wagę, 1:1:1:1, przy zastosowaniu systemu IRT, - zaślepienie: tak, podwójne. <p>Pacjentom w grupie PLC podawano PLC w postaci iniekcji wg schematu podawania SEC. Każda grupa otrzymywała po dwie iniekcje.</p> <p>W grupie A pacjenci otrzymywali po 2 iniekcje SEC 150 mg, w grupie B 1 iniekcję SEC 150 mg i 1 iniekcję PLC, a w grupie C po 2 iniekcje PLC.</p> <p>W grupie ETA pacjenci otrzymywali po 1 iniekcji ETA oraz PLC. Dodatkowo w badaniu zastosowano podwójne pozorowanie (ang. <i>double-dummy</i>)</p> <p>- typ hipotezy: hierarchiczna: <i>superiority</i> SEK nad ETA i PLC i <i>non-inferiority</i> SEK vs ETA Tylko w przypadku ETA w pierwszej kolejności badano hipotezę <i>superiority</i>, następnie <i>non-inferiority</i>.</p> <p>- okres obserwacji²: 52 tyg.: 1-4 tyg. <i>screening</i>, 12 tyg. faza indukcji, 40 tyg. faza podtrzymania, 8 tyg. okres <i>follow-</i></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - osoby dorosłe (wiek ≥ 18 r.ż.) ze zdiagnozowaną łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, - diagnoza choroby min. 6 mies. przed randomizacją, - wcześniej zastosowane leczenie miejscowe (fototerapia, leczenie systemowe, lub kombinacja powyższych terapii), podczas, którego niewystarczająco właściwie kontrolowano objawy choroby, - ocena w skali PASI ≥ 12, - wynik w skali mIGA: 3 (umiarkowany stopień choroby) lub 4 (ciężkie nasilenie), - wartość oceny BSA $\geq 10\%$. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowany rodzaj łuszczycy inny niż plackowata, - stosowanie SEC lub innego leczenia biologicznego przeciwko receptorom IL-17 i IL-17 przed kwalifikacją do badania, - stosowanie ETA przed kwalifikacją do badania. 	<p><u>Pierwszorządowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - osiągnięcie PASI75 w 12 tyg. w porównaniu SEC vs PLC - osiągnięcie mIGA 0 lub 1 w 12 tyg. w porównaniu SEC vs PLC <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - osiągnięcie PASI90 w 12 tyg. - osiągnięcie PASI75 w 12 tyg. w porównaniu SEC vs ETA

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><i>up.</i></p> <p>- utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o liczbie pacjentów, którzy zaprzestali leczenia, wraz z podaniem przyczyny,</p> <p>- interwencja:</p> <p>Grupa A: SEC 300 mg podawany w tyg. 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co 4 tyg. do 48 tyg.+ PLC.</p> <p>Grupa B: SEC 150 mg podawany w tyg. 0, 1, 2, 3, 4, a następnie co 4 tyg. do 48 tyg.+ PLC.</p> <p>Grupa C: ETA 50 mg podawany 2 razy w tyg. do 12 tyg., a następnie 1 raz w tyg. do 51 tyg. + PLC.</p> <p>Grupa D: PLC podawane w schemacie odpowiadającym ETA i SEC.</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>Wszyscy pacjenci poddani randomizacji: 1306</p> <p>Grupa A: 327</p> <p>Grupa B: 327</p> <p>Grupa C: 326</p> <p>Grupa D: 326</p>	

¹Aktualnie dostępne są wyniki jedynie dla 16 tyg. okresu obserwacji, a wyniki dla 52 tyg. będą dostępne w momencie, gdy wszyscy pacjenci ukończą założony okres obserwacji.

²Aktualnie dostępne są wyniki jedynie dla 12 tyg. okresu obserwacji, a wyniki dla 52 tyg. będą dostępne w momencie, gdy wszyscy pacjenci ukończą założony okres obserwacji.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 6.2 AKL wnioskodawcy. Dodatkowo wnioskodawca dołączył Aneks do AKL w odpowiedzi na pismo dot. uzupełnień raportów HTA względem wymagań minimalnych, w którym przedstawił szczegółowe charakterystyki włączonych do przeglądu badań, w tym tych, które uwzględniano w porównaniu pośrednim.

4.1.3.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Porównanie bezpośrednie

Wnioskodawca jako jedno z najistotniejszych dla analizy klinicznej badań przedstawia badanie CLEAR (randomizowane, podwójnie zaślepienie przeprowadzone w schemacie grup równoległych), w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo SEC (300 mg) z UST (45 mg lub 90 mg). W badaniu zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na masę ciała (≤ 100 kg i > 100 kg) z wykorzystaniem systemu IRT. W ramach zaślepienia do terapii aktywnej w grupie UST dołączono podawanie PLC w postaci iniekcji wg schematu podawania SEC. Dostępne są również informacje dotyczące utraty pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyn: z badania utracono 26 pacjentów (1 osoba została wykluczona z powodu podpisania zgody dopiero po rozpoczęciu badań, 7 osób z powodu AEs, 3 pacjentów z powodu *lost to follow up*, 5 osób z powodu niespełnienia kryteriów udziału w badaniu, 7 osób z powodu decyzji pacjenta bądź opiekuna, 1 osoba na podstawie decyzji lekarza, 1 osoba z powodu niestosowania się do terapii, 1 osoba z przyczyn technicznych). Badanie oceniono jako wysoce wiarygodne – otrzymało 5 pkt w skali Jadad. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną przeprowadzoną przez wnioskodawcę. Badanie CLEAR zostało skonstruowane na podstawie hipotezy hierarchicznej *superiority* SEC vs UST w odniesieniu do PASI 90 w 16 tyg., a następnie w odniesieniu do PASI 75 w 4 tyg. i PASI 90 w 52 tyg. W badaniu wykonano ocenę efektywności dla populacji 675 pacjentów (populacja FAS, ang. *full analysis set*) oraz analizę bezpieczeństwa, którą przeprowadzono w populacji mITT (pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę terapii). Na podstawie informacji zamieszczonych w publikacji można stwierdzić, iż obie analizowane grupy były zbliżone do siebie pod względem charakterystyki.

Pozostałe badania włączone przez wnioskodawcę do przeglądu systematycznego – JUNCTURE, FEATURE, ERASURE, FIXTURE, są badaniami RCT, podwójnie zaślepienymi, prowadzonymi w schemacie grup równoległych. We wszystkich badaniach porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo SEC z PLC, natomiast w badaniu FIXTURE porównano ponadto terapię SEC z ETA. Wszystkie badania zostały skonstruowane w oparciu o hipotezę *superiority* dla wnioskowanej technologii vs PLC. Jedynie w badaniu FIXTURE analizowano porównanie SEC vs ETA w oparciu o hipotezę *non-inferiority*. We wszystkich powyższych badaniach zawarto informacje dotyczące utraty pacjentów z próby klinicznej. Wnioskodawca ocenił wszystkie badania na 5 pkt w skali Jadad. Analitycy zgadzają się z przeprowadzoną oceną. We wszystkich badaniach wyniki bezpieczeństwa analizowano w oparciu o analizę mITT (pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę substancji terapeutycznej). Natomiast ocenę skuteczności wykonano w populacji ITT (wszyscy pacjenci poddani randomizacji).

Porównanie pośrednie

Badania włączone przez wnioskodawcę do analizy skuteczności i bezpieczeństwa SEC vs wybrane komparatory poprzez porównanie pośrednie były homogeniczne pod względem metodyki. Wszystkie były badaniami RCT w większości podwójnie zaślepienymi (zaślepienia nie zastosowano jedynie w przypadku badań ACCEPT oraz NAIL). Wnioskodawca przeprowadził ocenę badań w skali Jadad, która pokazała, że w przypadku większości, jakość można ocenić na 5 lub 4 pkt, a w przypadku 7 badań ocenę obniżono do 3 pkt. Ocena obniżana była z powodu braku zaślepienia (a tym samym braku opisu jej metody), braku opisu metody zaślepienia i/lub randomizacji (*Asahina 2010, Bagel 2012, Igarashi 2012, Kerkhof 2008, LOTUS, M10-114, M10-315, PHOENIX 1, PHEONIX 2, PRISTINE, X-PLORE, Yang 2012*) lub braku informacji dot. utraty pacjentów z badania (EXPRESS, EXPRESS 2). Analitycy Agencji zgadzają się z powyższą oceną. W większości badań analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w populacji ITT lub mITT.

Szczegółowa ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, a także ich charakterystyka znajduje się w odpowiednich rozdziałach w AKL wnioskodawcy oraz w Aneksie do AKL.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *Populacja badań włączonych była zbliżona do populacji docelowej w odniesieniu do stopnia zaawansowania choroby, jednak w żadnej z prac kryterium włączenia nie obejmowało wcześniejszego niepowodzenia (lub obecność przeciwwskazań/nietolerancji) do ≥ 2 metod klasycznej terapii systemowej. Tym niemniej analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na rodzaj i liczbę wcześniejszych terapii systemowych wykazała, iż w populacji po niepowodzeniu ≥ 2 terapii systemowych SEC jest istotnie statystycznie lepszy od PLC, ETA(100) oraz UST w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania PASI75, PASI90 oraz mIGA 0-1. Miary efektów (OR) uzyskane w subpopulacji po niepowodzeniu ≥ 2 terapii systemowych nie odbiegają znacząco od wyników uzyskanych w populacji ogólnej badań.*
- *Nie odnaleziono badań oceniających efektywność kliniczną SEC w horyzoncie czasowym dłuższym niż 1 rok.*
- *Wyniki dla porównania względem ustekinumabu dostępne były tylko dla 16-tygodniowego okresu interwencji.*
- *We wszystkich badaniach włączonych do analizy większość pacjentów (62-77%) stanowili mężczyźni, przy czym dane epidemiologiczne wskazują, że choroba ta występuje z podobną częstością u obydwu płci.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Należy zwrócić uwagę na fakt, że porównanie wnioskowanej technologii z UST oceniane było w 16 tyg. okresie obserwacji. Biorąc pod uwagę specyfikę choroby (schorzenie przewlekłe) nie jest to czas wystarczający do oceny długofalowych skutków przyjmowania terapii. W dyskusji do publikacji badania CLEAR, autorzy badania również zwrócili uwagę na fakt, iż może to być zbyt krótki okres, aby zdefiniować wszystkie AEs, które mogą się pojawić dopiero po dłuższym czasie stosowania terapii. Natomiast w badaniach JUNCTURE, FEATURE, ERASURE i FIXTURE czas dla jakiego dostępne są wyniki wynosił zaledwie 12 tyg. Podsumowując powyższe, nie przedstawiono wyników badań, których okres obserwacji pozwoliłby na ocenę długofalowych skutków stosowania SEC, a warto podkreślić, że zgodnie z zapisami przedmiotowego PL sekukinumab może być stosowany przez 96 tyg. Należy jednak zauważyć, że w przypadku badań CLEAR, ERASURE i FIXTURE ich autorzy podkreślają, iż po zakończeniu kolejnych etapów badania dostępne będą wyniki dla 52 tyg. okresu obserwacji. Ponadto zgodnie z zapisami przedmiotowego PL możliwe jest ponowne włączenie pacjentów do programu w przypadku remisji choroby. Aspekt ponownego leczenia i skuteczności takiej terapii nie został poruszony w ramach AKL wnioskodawcy.
- Zgodnie z ograniczeniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę warto zwrócić uwagę na fakt, że w analizowanych badaniach występuje przewaga pacjentów płci męskiej, (CLEAR -71%, JUNCTURE - 69%, FEATURE - 66%, ERASURE - 69% i FIXTURE – 71%), co wpływa na wiarygodność zewnętrzną badania. Dane epidemiologiczne nie wskazują na występowanie choroby z większą częstością u jednej z płci (choroba pojawia się tak samo często zarówno u osób płci żeńskiej jak i męskiej).
- Zgodnie z zapisami uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: *Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)*, kryteria włączenia definiują populację chorych kwalifikujących się do programu jako pacjentów, *u których w okresie poprzedzającym klasyfikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych spośród niżej wymienionych metod terapii ogólnej [...]*. W przypadku badań włączonych do analizy, kryteria kwalifikacji obejmowały zapisy: osoby dorosłe ze stwierdzoną łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do

ciężkiego, którzy wcześniej przystąpili do leczenia miejscowego, fototerapii, leczenia systemowego. Kryterium to nie obejmuje stwierdzenia 2-krotnego podejścia do terapii ogólnej. Tym samym populacja włączona do badań nie jest tożsama z tą, która ma zostać objęta przedmiotowym programem lekowym. Warto jednak podkreślić, że w odniesieniu do niektórych PK i komparatorów, wnioskodawca zaprezentował wyniki w podgrupach, które uwzględniały aspekt wcześniejszych terapii podejmowanych przez pacjenta. Wnioskowanie na podstawie tych wyników jest tożsame z tym, które przeprowadzono dla populacji ogólnej, a szczegółowe wyniki zestawiono w rozdziale 4.2.2.1. *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa* niniejszej AWA.

- Jedynie w przypadku 7 badań włączonych do porównania pośredniego kryterium włączenia stanowiła wcześniejsza terapia ogólnoustrojowa lub fototerapia, a należy podkreślić, że wcześniejsze stosowanie 2 terapii ogólnych stanowi jedno z kryteriów kwalifikacji do przedmiotowego PL. Oznacza to, iż większość z badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim nie została przeprowadzona w populacji odpowiadającej szczegółowym wymaganiom PL.
- Zgodnie z opinią [REDAKTOWANE], która wnioskodawca przekazał wraz z uzupełnieniami w związku z niespełnieniem wymagań minimalnych, u ok. [REDAKTOWANE]. Natomiast w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono badań, w których stosowana byłaby ww. terapia skojarzona.

Komentarz analityka Agencji: ograniczenia zidentyfikowane dla badań bezpośrednio porównujących SEC z PLC oraz ETA lub UST stanowią również ograniczenia dla porównania pośredniego, ponieważ zostały włączone do pośredniej analizy wykonanej metodą MTC. Oznacza to, iż np. również wyniki porównania pośredniego nie dostarczają informacji o długoterminowej skuteczności, czy bezpieczeństwie SEC względem technologii alternatywnych.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *Brak wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących SEC względem ADA oraz INF, skutkujący koniecznością wnioskowania o względnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa SEC i wymienionych leków na podstawie wyników porównania pośredniego.*
- *Ze względu na rozbieżności metodologiczne pomiędzy protokołami badań, dotyczące długotrwałego leczenia, porównanie pośrednie pomiędzy interwencjami możliwe było jedynie dla wyników uzyskanych po relatywnie krótkim okresie, tj. od 10 do 16 tygodni leczenia.*
- *Nie odnaleziono badań oceniających efektywność kliniczną SEC w horyzoncie czasowym dłuższym niż 1 rok.*
- *W badaniach Asahina 2010, EXPRESS I, Gottlieb 2004, NAIL oraz PRISTINE wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowano wyłącznie po zakończeniu całego okresu badania wynoszącego od 26 do 52 tygodni, podczas gdy w większości pozostałych prac ryzyko wystąpienia działań niepożądanych raportowano także dla krótszego okresu, tj. od 10 do 16 tygodni. Dla zachowania spójności (jednorodności) danych w porównaniu pośrednim metodą MTC uwzględniono wyłącznie wyniki uzyskane po 10 do 16 tygodniach leczenia.*
- *Brak estymatorów precyzji wyników dla punktów końcowych ciągłych w części zidentyfikowanych badań uniemożliwił uwzględnienie danych w kumulacji ilościowej.*

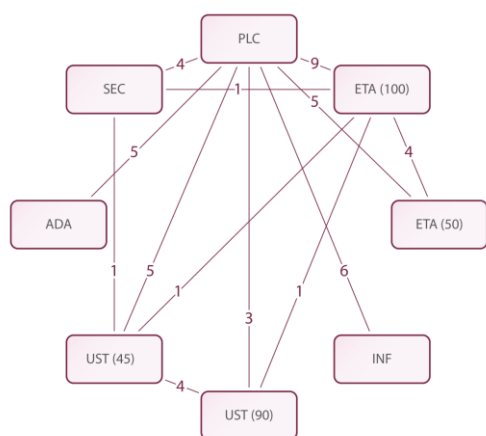
Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Zgodnie z informacjami zawartymi w AKL wnioskodawcy siła dowodów naukowych uzyskanych na drodze porównania pośredniego oceniona została w skali GRADE jako *niska*. Warto również podkreślić, że wyniki uzyskane w wyniku porównania pośredniego ze względu na jego metodologię charakteryzują się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.

Wnioskodawca w ramach przedłożonej AKL wykonał zarówno syntezę jakościową, jak i ilościową uzyskanych wyników. Dla porównania SEC vs UST oraz ETA(100) wyniki zestawione zostały w tabelach we właściwej części analizy. Wykonanie metaanaliz dla tych porównań nie było możliwe, ze względu na brak wystarczającej ilości badań. Synteza ilościowa wykonana została dla porównania wnioskowanej technologii z PLC. Przed wykonaniem metaanalizy wnioskodawca dokonał oceny heterogeniczności badań. Zgodnie z informacjami zawartymi w AKL heterogeniczność badań potwierdzana była w przypadku osiągnięcia mniejszej niż 0,1 wartości p w teście statystycznym Cochrane Q. W powyższym przypadku analiza ilościowa przeprowadza była przy zastosowaniu metody efektów losowych (*random effect model*), a także starano się zidentyfikować

przyczynę heterogeniczności. Weryfikacja przeprowadzona przez analityków Agencji wykazała, że w przypadku stwierdzenia heterogeniczności istotnie stosowana była metoda efektów losowych, jednakże autorzy analiz wnioskodawcy nie przedstawili wyników poszukiwań przyczyn różnorodności. W swoich analizach wnioskodawca przedstawił również wyniki porównania pośredniego, które wykonane zostało vs wszystkie wybrane komparatory, poprzez wspólnych komparator - PLC. W analizie zastosowano zarówno modele efektów stałych, jak i losowych. Wyboru modelu dokonywano w zależności od heterogeniczności badań oraz wartości parametru DIC (ang. *Deviance Information Criterion*) uwzględniającego złożoność modelu i adekwatność dopasowania. Przed dokonaniem kumulacji wyników oceniono homogeniczność kliniczną i metodyczną poszczególnych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki. W dalszej kolejności oceniono homogeniczność statystyczną na podstawie zbieżności wyników pochodzących z poszczególnych badań klinicznych, stosując test statystyczny Cochran Q. Na poniższym schemacie przedstawiono schemat przejść pomiędzy interwencjami w badaniach włączonych do analizy klinicznej do porównania pośredniego, wykonanego metodą MTC, który znajduje się również w AKL wnioskodawcy.

Rysunek 1 Schemat przejść pomiędzy interwencjami w badaniach włączonych do analizy klinicznej



4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono wyniki uzyskane dla SEC w dawce 300 mg, co zgodne jest ze wskazaniem rejestracyjnym oraz zapisami uzgodnionego projektu PL. Ponadto prezentując wyniki uzyskane w odniesieniu do skali PASI, nie zamieszczano tych, które odnosiły się do parametru PASI 50, ze względu na fakt, że minimalną klinicznie istotną różnicę stanowi redukcja wyniku PASI o 75%. Dodatkowo w przypadku, gdy dla danego komparatora dostępne były wyniki porównania bezpośredniego nie prezentowano wyników analizy pośredniej, jednakże zgodność wnioskowania na podstawie dwóch powyższych metod omówiono w rozdziale 4.3. *Komentarz Agencji*. Ze względu na tożsamość warunków refundacyjnych obowiązujących dla INF z wnioskowanymi dla SEC w niniejszym rozdziale w pierwszej kolejności przedstawione zostały wyniki porównania pośredniego, w ramach którego dostępne są wyniki porównania SEC vs INF (szczegółowy komentarz znajduje się w rozdz. 3.6. niniejszej AWA). W kolejnych rozdziałach zastosowano skrót ETA(50) oznaczający etanercept w dawce 50 mg, ETA(100) – etanercept 100 mg oraz SEC(300) – sekukinumab 300mg.

SEC vs ADA, ETA(50), INF – porównanie pośrednie przez PLC

- Jakość życia

Wyniki porównania pośredniego dot. oceny jakości życia osiągnęły IS jedynie dla porównania SEC vs ETA(50) wskazując na większą szansę osiągnięcia oceny 0-1 w skali DLQI oraz większą redukcję oceny w tej skali (co wskazuje na poprawę jakości życia) w grupie SEC. W przypadku porównania z ADA wnioskowanie jest

analogiczne, jednakże nie osiągnięto IS różnic pomiędzy grupami. Natomiast porównanie SEC vs INF, dla którego możliwe było analizowanie zmiany jakości życia jedynie w odniesieniu do zmiany wartości w skali DLQI, wskazywało na mniejszą redukcję wyniku w grupie technologii wnioskowanej, niemniej jednak wykazana różnica nie osiągnęła IS.

Tabela 8. Jakość życia pacjentów poddawanych terapii SEC vs ADA, ETA(50), INF

Porównanie		DLQI 0-1	Zmiana DLQI
SEC vs	ADA	OR = 1,46 (0,29; 7,4)	WMD = -1,79 (-3,97; 0,39)
	ETA(50)	OR = 9,21 (2,75; 30,82)	WMD = -3,69 (-6,29; -1,1)*
	INF	bd	WMD = 0,43 (-1,72; 2,58)

* analitycy Agencji nie odnaleźli w analizach wnioskodawcy wyników dla porównania bezpośredniego ETA(50) vs PLC w odniesieniu do różnicy w wyniku w skali DLQI.

- Pozostałe punkty końcowe

Wyniki porównania pośredniego wykonanego poprzez PLC dla punktu końcowego kontrola objawów choroby w skali PASI oraz wg oceny mIGA, pokazały, że wnioskowana technologia charakteryzuje się większą skutecznością w porównaniu z ADA oraz ETA(50), a wykazane różnice pomiędzy interwencjami były IS. Szanse osiągnięcia pozytywnych punktów końcowych (PASI75, 90, 100, mIGA 0-1) były wyższe 2,6 – 8,7x w grupie SEC vs ADA oraz 6,1 – 13,2x vs ETA(50). Natomiast w przypadku porównania z INF różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie osiągnęły IS, jednakże wskazywały na mniejszą szansę wystąpienia ww. punktów końcowych w grupie SEC (o 40-100% mniejszą).

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności dla porównania SEC vs ADA, ETA(50), INF – kontrola objawów choroby

Porównanie		OR (95% CI)			
		PASI75	PASI90	PASI100	mIGA 0-1*
SEC vs	ADA	2,85 (1,63; 4,99)	4,1 (1,84; 9,14)	8,68 (2,03; 37,06)	2,57 (1,58; 4,18)
	ETA(50)	6,13 (4,16; 9,03)	11,78 (6,47; 21,44)	13,22 (2,5; 70,07)	8,99 (6,39; 12,64)
	INF	0,62 (0,29; 1,32)	0,73 (0,19; 2,86)	0 (0; 1674304,05)	0,54 (0,28; 1,04)

* w badaniach dla komparatorów zastosowaną skalą była skala PGA (ang. *Physician's Global Assessment*, Ogólna Ocena Stanu Pacjenta), w której wartości 0-1 odpowiadają skórze „czystej” lub „prawie czystej”, natomiast w badaniach dla SEK wykorzystano mIGA (ang. *Investigator's Global Assessment modified*, zmodyfikowaną całościową oceną badacza). Struktura obu skali umożliwiła syntezę uzyskanych wyników.

SEC vs UST – porównanie bezpośrednie (badanie CLEAR)

- Jakość życia

Wyniki badania CLEAR dot. jakości życia pacjentów poddanych terapii SEC lub UST pokazały, że w grupie SEC obniżenie wyniku w skali DLQI było [redacted] w porównaniu z UST, co oznacza [redacted] poprawę jakości życia w grupie SEC ([redacted]). Stwierdzona w odniesieniu do wyników kwestionariusza EQ-5D różnica pomiędzy interwencjami [redacted], jednakże wyniki w grupie SEC były [redacted], co oznacza [redacted] jakość życia. Należy zauważyć, że obie zastosowane skale różnią się metodologią i specyfiką (skala DLQI dedykowana jest pacjentom z chorobami skóry, podczas gdy EQ-5D jest bardzo ogólną skalą oceniającą jakość życia). W związku z czym różnice w osiąganiu IS różnic między grupami nie stanowią ograniczenia analizy.

Tabela 10. Jakość życia pacjentów poddawanych terapii SEC oraz UST

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średnia (SD)				MD (95% CI)
		SEC	N	UST	N	
DLQI*	16 tyg.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
EQ-5D		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* *Dermatology Life Quality Index*, DLQI – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych; im mniejsza liczba punktów tym lepsza jakość życia.

- Zgony

W badaniu CLEAR nie zarejestrowano zgonów w żadnej z analizowanych grup dla 16 tyg. okresu obserwacji.

- Pozostałe punkty końcowe

W badaniu CLEAR oceniano wpływ terapii SEC oraz UST na chorobę poprzez ocenę objawów w skali PASI. Szansa osiągnięcia PASI75 oraz PASI90 była około 2,8 razy wyższa w grupie SEC niż UST. Ponadto szansa osiągnięcia redukcji wyniku PASI o 100% była około 2-krotnie wyższa w grupie SEC. Dodatkowo odsetek pacjentów ze skórą czystą (oceniającą w skali mIGA) był istotnie statystycznie wyższy w grupie SEC (83% vs 68%). Wszystkie różnice uzyskane pomiędzy analizowanymi grupami były istotne statystycznie.

Tabela 11. Wyniki analizy skuteczności dla porównania SEC vs UST – kontrola objawów choroby

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		OR (95% CI)
		SEC	UST	
Skala PASI				
PASI75	16 tyg.	311/334 (93)	277/335 (83)	2,83 (1,7; 4,71)
PASI90*		264/334 (79)	193/335 (58)	2,77 (1,97; 3,90)
PASI100		148/334 (44)	95/335 (28)	2,01 (1,46; 2,77)
mIGA				
Wynik 0-1	16 tyg.	277/334 (83)	226/335 (68)	2,34 (1,63; 3,38)

* pierwszorzędowy punkt końcowy, w oparciu o który zaprojektowana została hipoteza *superiority* SEC vs UST.

Analiza wyników uzyskiwanych w oparciu o Numeric Rating Scale² pokazała, że redukcja wyniku w tej skali, oznaczająca zmniejszenie nasilenia objawów, była większa w grupie SEC średnio o 0,5 pkt w odniesieniu do objawów takich jak ból i łuska. Powyższe różnice pomiędzy analizowanymi grupami były IS.

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności dla porównania SEC vs UST – skala NRS

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średnia (SD)		MD (95% CI)
		SEC (N=333)	UST (N=333)	
Numeric Rating Scale				
Świąd	16 tyg.	-5,0 (2,94)	-4,6 (2,92)	-0,40 (-0,85; 0,05)*
Ból		-3,3 (3,12)	-2,8 (3,24)	-0,50 (-0,98; -0,02)
Łuska		-5,7 (2,85)	-5,2 (2,82)	-0,50 (-0,93; -0,07)

* w ślad za autorami badania CLEAR wnioskodawca podaje, że wartość p dla różnic uzyskanych pomiędzy grupami dla punktu końcowego: świąd jest IS (p<0,05). Jednakże obliczenia wykonane przez analityków Agencji w programie RevMan wskazują na brak IS (wartość p=0,08 oraz przedział ufności obejmujący wartość 0), co ogranicza wiarygodność wnioskowania na podstawie tegoż wyniku.

- Długookresowa ocena skuteczności

Długookresowa ocena skuteczności przeprowadzona została w badaniach FIXTURE oraz ERASURE. Terapia SEC trwała do 52 tyg. (w przypadku, gdy w fazie indukcji pacjenci przyjmowali PLC, a w kolejnej fazie wnioskowaną technologię, faktyczny okres obserwacji dla skuteczności SEC był krótszy o 12 tyg.) Wyniki pokazały, że do 12 tyg. PASI75 uzyskano u 77,1 – 81,6% chorych, a dla okresu leczenia od 12 do 52 tyg. PASI75 utrzymano u 80,5 – 84,3% powyższych pacjentów. W przypadku oceny mIGA 0-1 wynik udało się utrzymać u 74,4 – 79,7 % chorych.

SEC vs ETA (100) – porównanie bezpośrednie (badanie FIXTURE)

- Jakość życia

Wyniki badania FIXTURE dot. jakości życia pacjentów poddanych terapii SEC lub ETA(100) pokazały, że w grupie SEC obniżenie wyniku w skali DLQI było średnio [] w porównaniu z ETA, co oznacza [] poprawę jakości życia. Również wyniki kwestionariusza EQ-5D wskazują na [] jakość życia chorych w grupie technologii wnioskowanej (średnio wartości []). Różnice uzyskane pomiędzy analizowanymi grupami [].

² Skala NRS (*Numeric Rating Scale*) – 11 punktowa skala numeryczna oceniająca nasilenie objawów choroby (świąd, ból, łuska). Nasilenie objawów oceniane jest przez chorego.

Tabela 13. Jakość życia pacjentów poddawanych terapii SEC oraz ETA(100)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średnia (SD)				MD (95% CI)
		SEC	N	ETA(100)	N	
DLQI	12 tyg.	-10,4 ()	314	-7,9 ()	313	()
EQ-5D		()	()	()	()	()

- Zgony

W badaniu FIXTURE nie zarejestrowano zgonów w żadnej z analizowanych grup.

- Pozostałe punkty końcowe

Wyniki dot. kontroli objawów choroby uzyskane w skali PASI oraz mIGA wskazywały na większą szansę wystąpienia analizowanych punktów końcowych w grupie SEC vs ETA(100), co wskazuje na przewagę wnioskowanej technologii względem tego komparatora. Szanse wystąpienia PASI 75,90,100 były odpowiednio ok. 4,3, 4,5 i 7x większe w grupie SEC. Szansa uzyskania wyniku 0-1 w skali mIGA była prawie 4,5x wyższa w grupie SEC. Wszystkie różnice uzyskane pomiędzy grupami były IS.

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności dla porównania SEC vs ETA(100) – kontrola objawów choroby

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		OR (95% CI)
		SEC	ETA(100)	
Skala PASI				
PASI75	12 tyg.	249/323 (77)	142/323 (44)	4,29 (3,05; 6,03)
PASI90		175/323 (54)	67/323 (21)	4,52 (3,19; 6,39)
PASI100		78/323 (24)	14/323 (4)	7,03 (3,88; 12,72)
mIGA				
Wynik 0-1	12 tyg.	202/323 (63)	88/323 (27)	4,46 (3,20; 6,22)

Analiza wyników uzyskiwanych w oparciu o Numeric Rating Scale pokazała, że redukcja wyniku w tej skali, oznaczająca zmniejszenie nasilenia objawów, była większa w grupie SEC średnio o ok. 1,1 pkt w odniesieniu do objawów takich jak ból, świąd i łuska względem wyników uzyskanych w grupie ETA(100). Różnice pomiędzy analizowanymi grupami były IS.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla porównania SEC vs ETA(100) – skala NRS

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średnia (SD)		MD (95% CI)
		SEC (N=117)	ETA(100) (N=116)	
Numeric Rating Scale				
Świąd	16 tyg.	-4,93 (2,70)	-3,80 (2,80)	-1,13 (-1,84; -0,42)
Ból		-4,48 (3,03)	-3,48 (2,69)	-1,00 (-1,74; -0,26)
Łuska		-4,93 (2,81)	-3,74 (2,80)	-1,19 (-1,91; -0,47)

- Długookresowa ocena skuteczności

Wyniki badania FIXTURE uzyskane dla 52 tyg. okresu obserwacji wskazują na odpowiednio 2 i 3 krotnie większą szansę utrzymania PASI 75 oraz mIGA 0-1 w grupie SEC niż w grupie ETA(100). Uzyskane różnice pomiędzy analizowanymi grupami są IS.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

SEC vs ADA, ETA(50), INF – porównanie pośrednie przez PLC

Wyniki porównania pośredniego wnioskowanej technologii vs ADA, ETA(50) oraz INF wskazują na podobny profil bezpieczeństwa w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AE) ogółem i AE prowadzących do przerwania leczenia, a także poważnych zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events*, SAE) ogółem. IS różnice pomiędzy analizowanymi grupami uzyskano jedynie w odniesieniu do AE prowadzących do przerwania leczenia dla porównania SEC z INF, gdzie szansa wystąpienia tego PK w grupie SEC była mniejsza i stanowiła 26% szansy w grupie INF.

W ramach analizy bezpieczeństwa przeprowadzono również porównanie SEC względem komparatorów w odniesieniu do: infekcji (ogółem, górnych dróg oddechowych (GDO), zapalenia nosogardzieli), bólu głowy, świądu, oraz nudności, czyli najczęściej występujących AEs związanych z analizowanymi terapiami. Dla większości zdarzeń niepożądanych różnice pomiędzy SEC a komparatorami nie były znamienne statystycznie, z wyjątkiem infekcji górnych dróg oddechowych, których szansa wystąpienia u osób otrzymujących SEC była ponad 2-krotnie wyższa w porównaniu z ETA(50) oraz INF.

Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SEC vs ADA, ETA(50), INF

Porównanie		OR (95% CI)		
		AE ogółem	SAE ogółem	AE prowadzące do przerwania leczenia
SEC vs	ADA	1,13 (0,86; 1,49)	0,93 (0,33; 2,65)	0,62 (0,2; 1,87)
	ETA(50)	–	3,94 (0,46; 33,39)	0,71 (0,24; 2,11)
	INF	0,79 (0,55; 1,14)	0,9 (0,27; 2,98)	0,26 (0,07; 0,92)
Porównanie		Infekcje	Infekcje GDO	Zapalenie nosogardzieli
SEC vs	ADA	1,21 (0,87; 1,68)	1,03 (0,43; 2,45)	1,21 (0,72; 2,03)
	ETA(50)	–	2,11 (1,02; 4,38)	–
	INF	1,34 (0,88; 2,03)	2,56 (1,18; 5,57)	0,1 (0,01; 1,38)
Porównanie		Świąd	Nudności	Ból głowy
SEC vs	ADA	3,47 (0,34; 35,46)	1,81 (0,45; 7,25)	1,05 (0,55; 2,02)
	ETA(50)	0,5 (0,05; 4,78)	0,88 (0,18; 4,3)	0,77 (0,45; 1,31)
	INF	2,41 (0,32; 17,98)	1,24 (0,36; 4,25)	0,75 (0,36; 1,54)

SEC vs UST – porównanie bezpośrednie (badanie CLEAR)

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez autorów badania CLEAR zdarzenia niepożądane ogółem oraz infekcje i zakażenia występowały częściej w ramieniu SEC (różnice nie osiągnęły istotności statystycznej). Ponadto w przypadku obu terapii, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, które obserwowano u $\geq 4\%$ chorych w jednym z ramion badania podczas 16 tyg. terapii należały: ból głowy, zapalenie nosogardzieli oraz biegunka. Istotnie statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami uzyskano jedynie dla świądu uogólnionego, [REDACTED].

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SEC vs UST – 16 tyg. terapii (badanie CLEAR)

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)
	SEC	UST	
AE ogółem	215/335 (64)	196/336 (58)	1,28 (0,94; 1,75)
AE prowadzące do przerwania leczenia	3/335 (<1)	4/336 (1)	0,75 (0,17; 3,38)
SAE	10/335 (3)	10/336 (3)	1,00 (0,41; 2,44)
Infekcje i zakażenia	98/335 (29)	85/336 (25)	1,22 (0,87; 1,72)
AE występujące u $\geq 4\%$ chorych w jednym z ramion podczas 16 tyg. terapii			
Ból głowy	26/335 (8)	27/336 (8)	0,96 (0,55; 1,69)
Zapalenie nosogardzieli	23/335 (7)	34/336 (10)	0,65 (0,38; 1,14)
Biegunka	14/335 (4)	12/336 (4)	1,18 (0,54; 2,59)
Zmęczenie	14/335 (4)	9/336 (3)	1,58 (0,68; 3,71)
Artralgia	13/335 (4)	14/336 (4)	0,93 (0,43; 2,01)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

SEC vs ETA(100) – porównanie bezpośrednie (badanie FIXTURE)

Wyniki badania FIXTURE pokazały, że SEC i ETA(100) charakteryzują się podobnym profilem bezpieczeństwa. Zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy: „Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy

interwencjami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia żadnego z ocenianych zdarzeń. Infekcje i zakażenia stanowiły najczęściej raportowane zdarzenia w obu grupach, przy czym ryzyko ich wystąpienia było podobne w obu grupach i wynosiło 27% w ramieniu SEC oraz 25% w ramieniu ETA(100). Spośród pozostałych AE najczęściej raportowano: zapalenie nosogardzieli (11% vs 11%) oraz ból głowy (9% vs 7%), biegunkę (5% vs 3%) i świąd (3% vs 3%).”

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania SEC vs ETA(100) – 12 tyg. terapii (badanie FIXTURE)

Punkt końcowy	n/N (%)		OR (95% CI)
	SEC	ETA(100)	
AE ogółem	181/326 (56)	186/323 (58)	0,92 (0,67; 1,25)
AE prowadzące do przerwania leczenia	4/326 (1)	6/323 (2)	0,66 (0,18; 2,35)
SAE	4/326 (1)	3/323 (1)	1,33 (0,29; 5,97)
AE występujące u \geq 5% chorych w jednym z ramion			
Infekcje i zakażenia	87/326 (27)	79/323 (25)	1,12 (0,79; 1,60)
Ból głowy	30/326 (9)	23/323 (7)	1,32 (0,75; 2,33)
Zapalenie nosogardzieli	35/326 (11)	36/323 (11)	0,96 (0,59; 1,57)
Biegunka	17/326 (5)	11/323 (3)	1,56 (0,72; 3,39)

SEC vs PLC – porównanie bezpośrednie

W ramach analizy bezpieczeństwa opartej na wynikach badań porównujących wnioskowaną technologię z PLC w poniższej tabeli zaprezentowano dane dot. AE ogółem, SAE oraz AE, które prowadziły do zaprzestania udziału w badaniach. Ponadto skupiono się na działaniach niepożądanych, które w *ChPL Cosentyx* wymieniane są jako najczęściej występujące przy terapii SEC (zakażenia - głównie górnych dróg oddechowych (GDO), biegunka) oraz na innych zdarzeniach występujących istotnie częściej w jednej z badanych grup. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz pokazały, że szansa wystąpienia AE w grupie SEC jest o 34% większa niż w grupie PLC. Ponadto infekcje i zakażenia występowały częściej w grupie technologii wnioskowanej (szansa większa o 76%), podobnie jak infekcje górnych dróg oddechowych (szanse większe 4,8 raza). Dodatkowo szansa wystąpienia biegunki była prawie 3,3 raza większa w grupie SEC niż PLC. Wszystkie powyższe różnice pomiędzy analizowanymi grupami były istotne statystycznie.

Tabela 19. Wyniki metaanaliz dla wybranych punktów końcowych – porównanie SEC vs PLC

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Metaanalizowane badania	n/N (%)*		Metaanaliza OR (95% CI)**
			SEC	PLC	
AE ogółem	12 tyg.	ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE	388/690 (56)	340/694 (49)	1,34 (1,08; 1,66)
SAE ogółem			14/690 (2)	12/694 (2)	1,18 (0,54; 2,56)
AE prowadzące do utraty z badania			8/690 (1)	9/694 (1)	0,90 (0,35; 2,28)
Infekcje i zakażenia		ERASURE, FIXTURE	159/571 (28)	103/574 (18)	1,76 (1,33; 2,34)
Zapalenie nosogardzieli		ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE	79/690 (11)	60/694 (9)	1,38 (0,96; 1,97)
Infekcja GDO		ERASURE, FIXTURE	16/571 (3)	3/574 (1)	4,83 (1,52; 15,36)
Biegunka		FIXTURE, FEATURE	22/385 (6)	7/386 (2)	3,28 (1,38; 7,77)
MACE [^]		FEATURE, JUNCTURE	2/119 (2)	0/120 (0)	3,07 (0,32; 29,87)

* wyniki podano jako liczbę pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy oraz liczbę chorych poddanych analizie w danym ramieniu, sumując liczebności powyższych podgrup dla wszystkich metaanalizowanych badań;

** zgodnie z informacjami zawartymi w rozdziale 17.5 AKL wnioskodawcy, powyższe wyniki uzyskano przy zastosowaniu modelu efektów stałych (*fixed-effect model*);

[^] ang. *major adverse cardiovascular events*; w jednym z przypadków - ostry zawał mięśnia sercowego, w drugim – udar mózgu.

• Długookresowa ocena bezpieczeństwa

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w badaniu FIXTURE, przez cały okres trwania terapii SEC (maksymalnie 52 tyg.) do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: zapalenie nosogardzieli, ból głowy oraz biegunka.

Zestawienie wyników uzyskanych w grupach SEC(300) i PLC dla rocznego okresu obserwacji zostało zamieszczone w rozdziale 3.2 w Aneksie do AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W AKL wnioskodawcy, jako dodatkowe dane dot. skuteczności i bezpieczeństwa zaprezentowano m.in. wyniki badań uzyskane dla określonych podgrup pacjentów. Ze względu na zapisy przedłożonego wraz z wnioskiem projektu programu lekowego (kryteria kwalifikacji obejmują m.in. pacjentów, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu ogólnym) poniżej zaprezentowano wynik dla podgrup pacjentów wcześniej leczonych systemowo, a także dla tych, u których obserwowano niepowodzenie co najmniej dwóch terapii systemowych.

Dla wszystkich podgrup pacjentów (wcześniej leczeni systemowo, po niepowodzeniu terapii systemowych, po niepowodzeniu ≥ 2 klasycznych terapii systemowych) oraz wszystkich punktów końcowych (PASI75, PASI90, mIGA 0–1) wykazano [] szanse ich wystąpienia w grupie SEC niż UST.

Tabela 20. Analiza skuteczności SEC vs UST - wyniki uzyskane w podgrupach pacjentów (badanie CLEAR)

Podgrupa	n/N (%)		OR (95% CI)
	SEC	UST(45)	
PASI75			
Pacjenci wcześniej leczeni systemowo	[]	[]	[]
Po niepowodzeniu terapii systemowych	[]	[]	[]
Po niepowodzeniu ≥ 2 klasycznych terapii systemowych	[]	[]	[]
PASI90			
Pacjenci wcześniej leczeni systemowo	[]	[]	[]
Po niepowodzeniu terapii systemowych	[]	[]	[]
Po niepowodzeniu ≥ 2 klasycznych terapii systemowych	[]	[]	[]
mIGA 0–1			
Pacjenci wcześniej leczeni systemowo	[]	[]	[]
Po niepowodzeniu terapii systemowych	[]	[]	[]
Po niepowodzeniu ≥ 2 klasycznych terapii systemowych	[]	[]	[]

Dla wszystkich podgrup pacjentów (wcześniej leczeni systemowo, po niepowodzeniu terapii systemowych, po niepowodzeniu ≥ 2 klasycznych terapii systemowych) oraz wszystkich punktów końcowych (PASI75, PASI90, mIGA 0–1) wykazano [] szanse ich wystąpienia w grupie SEC niż ETA(100).

Tabela 21. Analiza skuteczności SEC vs ETA(100) - wyniki uzyskane w podgrupach pacjentów

Podgrupa	n/N (%)		OR (95% CI)
	SEC	ETA(100)	
PASI75			
Pacjenci wcześniej leczeni systemowo	[]	[]	[]
Po niepowodzeniu terapii systemowych	[]	[]	[]
Po niepowodzeniu ≥ 2 klasycznych terapii systemowych	[]	[]	[]
PASI90			
Pacjenci wcześniej leczeni systemowo	[]	[]	[]
Po niepowodzeniu terapii systemowych	[]	[]	[]
Po niepowodzeniu ≥ 2 klasycznych terapii systemowych	[]	[]	[]
mIGA 0–1			
Pacjenci wcześniej leczeni systemowo	[]	[]	[]
Po niepowodzeniu terapii systemowych	[]	[]	[]
Po niepowodzeniu ≥ 2 klasycznych terapii systemowych	[]	[]	[]

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

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Cosentyx (data ostatniej aktualizacji: 07.01.2016 r.)

Zgodnie z informacją przedstawioną w ChPL Cosentyx do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych wśród pacjentów z łuszczycą plackowatą, należały zakażenia górnych dróg oddechowych (najczęściej zapalenia nosa i gardła, nieżyt nosa). Większość działań miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

W powyższym dokumencie wymienia się następujące specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dot. stosowania:

- zakażenia – produkt leczniczy Cosentyx może zwiększać ryzyko zakażeń. W badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Cosentyx obserwowano zakażenia. Większość stanowiły łagodne lub umiarkowane zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak zapalenie nosa i gardła, niewymagające przerwania leczenia;
- choroba Crohna – należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Cosentyx pacjentom z chorobą Crohna, ponieważ w badaniach klinicznych, zarówno w grupie otrzymującej produkt leczniczy Cosentyx, jak i w grupie placebo, obserwowano zaostrzenia choroby Crohna, które w niektórych przypadkach były poważne;
- reakcje nadwrażliwości – w badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cosentyx obserwowano rzadkie przypadki reakcji anafilaktycznych;
- szczepienia – nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem leczniczym Cosentyx;

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w celu identyfikacji alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Cosentyx w leczeniu łuszczycy plackowatej, w analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie (dn. 20.01.2015 r.) na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA). W dniu 22.03.2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne, w wyniku którego nie odnaleziono żadnych komunikatów dot. bezpieczeństwa.

Wnioskodawca wskazuje jedynie na komunikaty dot. przyjętych w analizie komparatorów, których zapisy znalazły odzwierciedlenie w treści aktualnych ChPL.

Zgodnie z Dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r., produkt leczniczy Cosentyx objęty jest dodatkowym monitorowaniem bezpieczeństwa, podobnie jak wszystkie leki zawierające nową substancję czynną, dopuszczone do obrotu po wprowadzeniu ww. aktu prawnego.

4.3. Komentarz Agencji

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem SEC ma być stosowany w populacji pacjentów z PASI>10. Jedynym lekiem stosowanym w ramach przedmiotowego PL, którego wskazanie również obejmuje populację pacjentów z takim wskaźnikiem PASI jest INF. W związku z tym, stanowi on technologię, która najprawdopodobniej w największym stopniu zostanie zastąpiona przez SEC. Należy zauważyć, że w AKL wnioskodawca przedstawił jedynie wyniki porównania pośredniego w odniesieniu do powyższej technologii alternatywnej. Ponadto różnice uzyskane pomiędzy analizowanymi grupami nie osiągnęły IS, a uzyskiwane odsetki dla poszczególnych grup w większości wskazywały na niekorzyść wnioskowanej technologii. W przypadku pozostałych komparatorów wnioskodawca przedstawił wyniki (zarówno porównania H2H – dla UST, ETA(100), PLC jak i porównania pośredniego – wszystkie komparatory), które wskazywały na istotnie wyższą skuteczność wnioskowanej technologii. Zarówno wnioskodawca jak i analitycy Agencji wykonali analizę badań włączonych do porównania pośredniego SEC vs INF pod kątem charakterystyki populacji oraz metodologii przeprowadzania badań. Celem powyższego było zidentyfikowanie ewentualnych przyczyn braku IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami uzyskiwanymi dla tego porównania. Jedynym aspektem, który mógłby mieć wpływ na heterogeniczność badań, a w konsekwencji na uzyskiwane wyniki było przeprowadzenie 2 z 6 badań dla porównania INF vs PLC w populacji azjatyckiej (*Torii 2010, Yang 2012*). Jednakże warto podkreślić, że w ChPL na produktach leczniczych zawierających infliksymab oraz sekukinumab nie podano informacji o istotnym wpływie rasy chorego na farmakokinetykę tych leków. W związku z tym pożądane byłoby przeprowadzenie badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię vs INF.

Nie odnaleziono opracowań wtórnych, które umożliwiałyby porównanie wyników przedstawionych w ramach niniejszej AWA z niezależnymi analizami. Szczególnie istotne byłoby zweryfikowanie wnioskowania przeprowadzonego na podstawie porównania pośredniego w odniesieniu do INF, ponieważ różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie uzyskały IS dla porównania z tym komparatorem.

Należy podkreślić, że brak jest badań klinicznych, które oceniałyby skuteczności i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii dla okresu dłuższego niż jeden rok. Biorąc pod uwagę specyfikę choroby (choroba przewlekła) pożądana jest analiza długofalowych skutków terapii wnioskowaną technologią, szczególnie, że zgodnie z zapisami przedmiotowego PL sekukinumab może być stosowany do 96 tyg. (lub nawet dłużej w uzasadnionych przypadkach). Warto zwrócić uwagę na fakt, że autorzy badań uwzględnionych dla porównań bezpośrednich (vs UST i ETA(100)) podają, iż aktualnie dostępne są wyniki jedynie początkowych faz badań. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa w dłuższym okresie obserwacji dostępna będzie w momencie zakończenia kolejnych faz. Tym niemniej wyniki wskazują, że dla okresu leczenia od 12 do 52 tyg. PASI75 utrzymano u 80,5 – 84,3% pacjentów. W przypadku oceny mIGA 0-1 wynik udało się utrzymać u 74,4 – 79,7 % chorych. Natomiast wyniki badania FIXTURE uzyskane dla 52 tyg. okresu obserwacji wskazują na odpowiednio 2 i 3 krotnie większą szansę utrzymania PASI 75 oraz mIGA 0-1 w grupie SEC niż w grupie ETA(100).

Analitycy Agencji poddali analizie wyniki uzyskane dla porównania SEC vs PLC, UST oraz ETA(100) poprzez porównanie pośrednie oraz bezpośrednie. [redacted]

[redacted]. W przypadku wszystkich pozostałych komparatorów i punktów końcowych wnioskowanie było zgodne bez względu na porównanie (pośrednie i H2H), zarówno pod kątem wykazania wyższości jednej z interwencji jak i osiągnięcia istotności statystycznej przez wykazane różnice.

Wnioskodawca zaprezentował również wyniki uzyskane w podgrupach chorych, wcześniej leczonych systemowo, w tym po niepowodzeniu min. 2 klasycznych terapii systemowych, co stanowi jedno z kryteriów włączenia do przedmiotowego PL. Analiza wyników pokazała, że wnioskowanie na ich podstawie jest [redacted]

Zgodnie z zapisami przedmiotowego PL minimalna różnica w skali DLQI stanowiąca o skuteczności leczenia wynosi 5 pkt. W przypadku, gdy m. in. różnica wyniku w przedmiotowej skali nie osiągnęła tej wartości, pacjent ma być wyłączany z programu (jest to jedno z kryteriów zakończenia udziału w programie). Warto podkreślić, że wyniki dla porównań bezpośrednich SEC vs PLC oraz ADA i INF vs PLC [redacted], jednakże wyniki porównania pośredniego wskazują na [redacted].

[redacted]. Równocześnie wyniki dla porównań bezpośrednich SEC vs ETA(100) oraz vs UST [redacted]. Zgodnie z informacjami literaturowymi odnalezionymi przez analityków Agencji ogólnie przyjęta minimalna istotna klinicznie różnica (MCID) dla skali DLQI wynosi 5 pkt, jednakże w zależności od badanego stanu chorobowego wartość ta może wynosić od 3 do 5 pkt (ok. 3 pkt uzyskiwano dla łuszczycy, a 5 pkt dla innych chorób skóry) [Basra 2015]. Analitycy Agencji nie odnaleźli informacji dot. MCID dla kwestionariusza EQ-5D dla oceny jakości życia u chorych z łuszczycą oraz dla skali NRS oceniającej nasilenie objawów choroby.

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

W pierwotnej wersji analizy przedstawiono jedynie wyniki porównania SEC vs. UST. W związku z nieuwzględnieniem w przedłożonych wraz z wnioskiem analiz dowodów naukowych dla populacji chorych z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej, a także brakiem badań dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem ww. subpopulacji pacjentów (dot. zapisów art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji), wnioskodawca został wezwany do uzupełniania analiz względem wymagań minimalnych. W ramach przesłanego uzupełnienia wnioskodawca przekazał analizy zawierające porównanie SEC ze wszystkimi komparatorami refundowanymi obecnie we wskazaniu: łuszczycy plackowata tj. UST, INF, ADA oraz ETA. W niniejszej AWA jako główny komparator przyjęto INF, gdyż jest to jedyny komparator refundowany zarówno w umiarkowanej jak i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, a co za tym idzie komparator ten odpowiada w pełni wnioskowanej populacji. Jako drugi komparator przedstawiono UST, który został przedstawiony w pierwotnej wersji AE. Dla pozostałych porównań tj. SEC vs. ADA oraz vs. ETA przedstawiono jedynie wyniki w rozdziale 5.2.1 niniejszej AWA. Nie opisano natomiast szczegółów przyjętych dla tych porównań założeń. Ich opis znajduje się w analizie wnioskodawcy w rozdz. 2 i 3.

5.2. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem przeprowadzonej przez wnioskodawcę AE była ocena opłacalności terapii sekukinumabem finansowanego w ramach programu lekowego „*Leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (ICD-10: L40.0)*” w porównaniu z terapią ustekinumabem, adalimumabem, etanerceptem oraz infliksymabem finansowanymi obecnie w ramach programu lekowego „*Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)*”.

Technika analityczna

W ocenie ekonomicznej zastosowano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA).

Porównywane interwencje

Cosentyx (sekukinumab) vs. Remsima (infliksymab) - komparator główny, vs. Stelara (ustekinumab) oraz dodatkowo vs. Enbrel (etanercept) oraz vs. Humira (adalimumab)

Perspektywa

Oszacowane wyniki zaprezentowano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (pacjenta i NFZ).

Horyzont czasowy

W AE przyjęto 5-cio letni horyzont czasowy.

Model

Model został wykonany w programie MS Excel 2010. Jest to model kohortowy, w którym wyróżniono następujące stany:

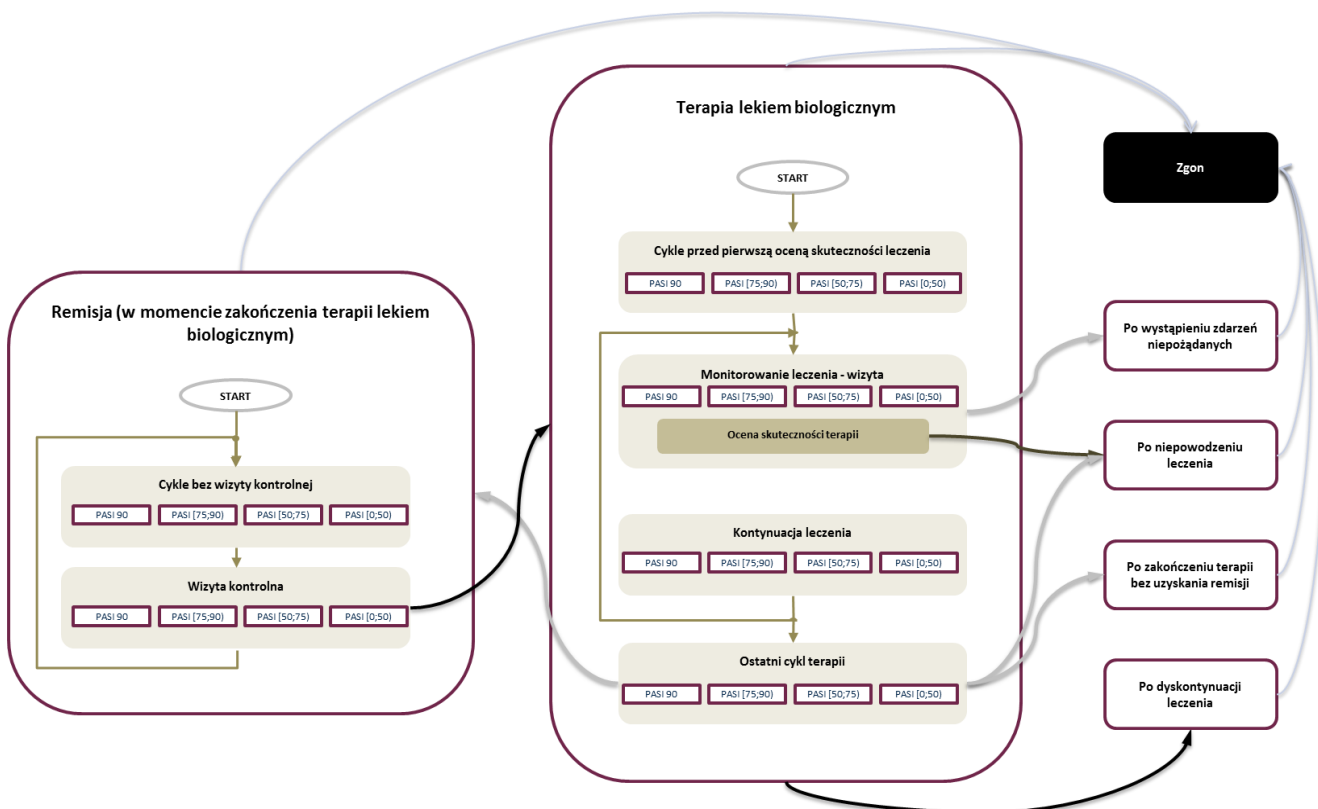
- terapia lekiem biologicznym,
- remisja,

- po niepowodzeniu leczenia,
- po wystąpieniu działań niepożądanych,
- po dyskontynuacji leczenia,
- po zakończeniu leczenia lekiem biologicznym bez uzyskania remisji,
- zgon.

Przy czym, dwa pierwsze stany zostały podzielone zgodnie z odpowiedzią na leczenie wyrażoną stopniem redukcji wartości PASI mierzonej w momencie rozpoczęcia terapii:

- redukcja o co najmniej 90% – PASI90,
- redukcja o 75-90% – PASI [75;90),
- redukcja o 50-75% – PASI [50;75),
- redukcja poniżej 50% – PASI [0;50).

Rysunek 2. Schemat modelu



5.2.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność ocenianej interwencji modelowano na podstawie przekazanych przez wnioskodawcę danych poufnych.

Pierwszorzędownym punktem końcowym we włączonych badaniach był odsetek pacjentów uzyskujących PASI75 po zakończeniu fazy indukcji (12 tyg.) PASI75 oznacza redukcję objawów łuszczycy o 75% i uznana jest za klinicznie istotną. W badaniach FIXTURE i ERASURE interwał dostępnych danych wynosił 4 tyg. W związku z powyższym, a także z uwagi na fakt, iż pierwsza ocena skuteczności wg. zapisów projektu PL terapii ma miejsce po 16 tyg., wnioskodawca zdecydował o wykorzystaniu danych obejmujących okres od 20 do 52 tyg. W ramach analizy podstawowej wykorzystano średni odsetek pacjentów z PASI75. Natomiast w ramach analizy wrażliwości wykorzystano wartości z poszczególnych badań

Tabela 22. Liczba pacjentów z odpowiedzią PASI75 w kolejnych tyg. terapii SEC (spośród pacjentów z odpowiedzią PASI75 w 12 tyg.)

Czas od rozpoczęcia terapii SEC	Liczba osób z PASI75		Średni odsetek osób z PASI75
	FIXTURE (Liczba osób z PASI75 w 12 tyg. – █████)	ERASURE (Liczba osób z PASI75 w 12 tyg. – █████)	
Tydzień 20	█████	█████	█████
Tydzień 24	█████	█████	█████
Tydzień 28	█████	█████	█████
Tydzień 32	█████	█████	█████
Tydzień 36	█████	█████	█████
Tydzień 40	█████	█████	█████
Tydzień 44	█████	█████	█████
Tydzień 48	█████	█████	█████
Tydzień 52	█████	█████	█████

Na podstawie powyższych danych w analizie wnioskodawcy utworzono macierz przejścia pomiędzy 12 tyg. a n -tym tyg. między stanami: PASI [0; 75) oraz PASI75.

Tabela 23. Macierz przejść pomiędzy stanami PASI75 i PASI[0;75) dla pacjentów leczonych SEC

Stan w cyklu $n+1$ \ Stan w cyklu n	PASI75	PASI <75
PASI75	█████	█████
PASI <75	█████	█████

W przypadku UST nie było dostępnych analogicznych pierwotnych danych jak dla SEC, w związku z powyższym przyjęto założenie, iż odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI75 zarówno w tygodniu 12., jak i w kolejnych będzie się kształtował tak samo, jak dla SEC.

Tabela 24. Macierz przejść pomiędzy stanami PASI75 i PASI[0;75) dla pacjentów leczonych UST 45 mg

Stan w cyklu $n+1$ \ Stan w cyklu n	PASI75	PASI <75
PASI75	█████	█████
PASI <75	█████	█████

Tabela 25. Macierz przejść pomiędzy stanami PASI75 i PASI[0;75) dla pacjentów leczonych UST 90 mg

Stan w cyklu $n+1$ \ Stan w cyklu n	PASI75	PASI <75
PASI75	█████	█████
PASI <75	█████	█████

Prawdopodobieństwo nawrotu po ostatnim podaniu SEC w wariacie podstawowym AE przyjęto w oparciu o średnią z wyników badań FIXTURE i ERASURE (dane niepublikowane), natomiast w ramach przeprowadzonej AW przetestowano scenariusze w których zaimplementowano wyniki z poszczególnych badań. W przedmiotowych badaniach raportowano liczbę osób doświadczających nawrotu łuszczycy plackowatej (zdefiniowanego jako zmniejszenie maksymalnej poprawy wartości PASI o co najmniej 50%) oraz czas od podania ostatniej dawki SEC do wystąpienia nawrotu.

Tabela 26. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby po zakończeniu terapii SEC – dane z badania FIXTURE i ERASURE

Czas od ostatniego podania SEC	FIXTURE			ERASURE		
	Liczba osób w grupie ryzyka	Liczba osób ze zdarzeniem	Skumulowane prawdopodobieństwo zdarzenia	Liczba osób w grupie ryzyka	Liczba osób ze zdarzeniem	Skumulowane prawdopodobieństwo zdarzenia
0-4 tygodni	█████	█████	█████	█████	█████	█████
4-8 tygodni	█████	█████	█████	█████	█████	█████
8-12 tygodni	█████	█████	█████	█████	█████	█████
12-16 tygodni	█████	█████	█████	█████	█████	█████

Użyteczności stanów zdrowia

Dane obrazujące użyteczności stanów zdrowia zaimplementowanych do modelu w wariacie podstawowym pochodzą z badań III fazy przeprowadzonych dla SEC. W ramach AE przeprowadzono także systematyczny przegląd wartości użyteczności stanów zdrowia. Wartości z odnalezionych publikacji zaimplementowano do scenariuszy testowanych w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 27. Użyteczności stanów zdrowia

Analiza podstawowa						
Odpowiedź PASI	Wartość użyteczności					Źródło
PASI>90						Dane niepublikowane z badań ERASURE oraz FIXTURE, będące własnością wnioskodawcy.
PASI 75-90						
PASI 50-75						
PASI≤50						
SoC						
Analiza wrażliwości						
Źródło	Shikhar 2006	Knight 2012	Revicki 2008	Lebwohl 2010	Feldman 2005	Poulin 2014
Odp. PASI						
PASI>90	0,91	0,89	0,93	0,88	0,84	0,88
PASI 75-90	0,91	0,89	0,93	0,88	0,84	0,82
PASI 50-75	0,86	0,86	0,90	0,85	0,79	0,78
PASI≤50	0,70	0,66	0,87	0,80	0,67	0,70
SoC	0,66	0,66	0,67	0,66	0,63	0,66

Uwzględnione koszty

W przedłożonej AE uwzględniono: koszt leczenia lekami biologicznymi wraz z kosztami świadczeń realizowanych w ramach przedmiotowego PL; koszty leczenia działań niepożądanych; a także koszty standardowej terapii (ang. *standard of care*, SoC). Koszty SoC dotyczą pacjentów, u których stwierdzono remisję choroby i/lub przekroczenie dopuszczalnego czasu leczenia w PL, u których stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie lekami biologicznymi lub którzy zostali wyłączeni z PL ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. W skład kosztów leczenia SoC pacjentów, u których stwierdzono remisję choroby i przekroczenie dopuszczalnego czasu leczenia w PL wliczono koszt metotreksatu oraz wizyty kontrolnej. Dla pacjentów, u których stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie lekami biologicznymi uwzględniono koszty fototerapii oraz ambulatoryjnej wizyty specjalistycznej. Koszty świadczeń oszacowano na podstawie wyceny punktowej.

Tabela 28. Koszty uwzględnione w modelu [zł]

Produkt leczniczy/świadczenie	Koszt	Źródło
<i>Koszty produktów leczniczych [UCZ]</i>		
Sekukinumab		Wniosek o objęcie refundacją
Ustekinumab	13 932,00	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r.
Inflixymab	1 436,40	
Adalimumab	4 155,84	
Etanercept	3 996,00	
Metotreksat	12,79	
<i>Koszty świadczeń</i>		
Koszty podania SEC oraz UST: świadczenie „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”*	104,00	Zarządzenie nr 21/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne.
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej*	325,00	
Diagnostyka w programie leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej*	748,80	
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu*	468,00	
Koszt wizyty kontrolnej wykonywanej u pacjentów u których stwierdzono remisję choroby: świadczenie „Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”**	35,00	Zarządzenie nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna

Produkt leczniczy/świadczenie	Koszt	Źródło
Fototerapia – grupa Z25 **	10,00	opieka specjalistyczna.
Koszt ambulatoryjnej wizyty specjalistycznej**	35,00	
Koszt hospitalizacji: świadczenie „J39 – Duże choroby dermatologiczne”*	1716,00	Zarządzenie nr 81/2014/DSOZ NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
<i>Koszty leczenia działań niepożądanych</i>		
uszkodzenie wątroby	3016,00	Zarządzenie nr 81/2014/DSOZ NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
łuszczykowa erytrodermia^	2337,08	
łysienie^	1404,00	
zakrzepica aorty/tętniak	2080,00	
udar mózgu	1924,00	

* wycena 1 punktu rozliczeniowego: 52 zł

** wycena 1 punktu rozliczeniowego: 10 zł

^ Poziom szczegółowości opisu źródła danych wejściowych w analizie wnioskodawcy nie pozwala na dokładne zweryfikowanie przedstawionego kosztu.

Dyskontowanie

Przyjęto stopy dyskontowe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

5.3. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.3.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki wszystkich porównań jakie zostały wykonane przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia analiz względem Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych. Wszystkie wyniki odniesiono do progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, równego 125 955 zł/QALYG.

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej SEC vs. INF

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	SEC	INF	SEC	INF
Koszt leczenia bez RSS [zł]	161 669,02	106 583,42	161 673,09	106 587,32
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]	55 085,60		55 085,77	
Koszt leczenia z RSS [zł]		106 583,42		106 587,32
Koszt inkrementalny z RSS [zł]				
Efekt [QALY]	3,4520	3,4896	3,4520	3,4896
Efekt inkrementalny [QALYG]	-0,0377		-0,0377	
ICUR bez RSS [zł/QALYG]	-1 461 157		-1 461 161	
ICUR z RSS [zł/QALYG]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie SEC w miejsce INF jest droższe i mniej skuteczne – SEC jest zdominowany przez INF. Oszacowany ICUR dla porównania SEC vs INF

z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Przy czym należy zwrócić uwagę, iż powyższa wartość wynika z ujemnej wartości QALY, co oznacza, że wnioskowana technologia jest gorsza od komparatora tj. INF.

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej SEC vs. UST

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	SEC	UST	SEC	UST
Koszt leczenia bez RSS [zł]	161 669,02	141 823,94	161 673,09	141 828,74
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]	19 845,08		19 844,35	

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	SEC	UST	SEC	UST
Koszt leczenia z RSS [zł]		141 823,94		141 828,74
Koszt inkrementalny z RSS [zł]				
Efekt [QALY]	3,4520	3,4040	3,4520	3,4040
Efekt inkrementalny [QALYG]	0,0479		0,0479	
ICUR bez RSS [zł/QALYG]	413 970		413 955	
ICUR z RSS [zł/QALYG]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie SEC w miejsce UST jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania SEC vs UST [redacted]. Wartość ta z obu perspektyw znajduje się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej SEC vs. ETA oraz SEC vs. ADA

Parametr	SEC vs. ETA		SEC vs. ADA	
	SEC	ETA	SEC	ADA
Koszt leczenia bez RSS [zł]	161 669,02	39 857,50	161 669,02	77 880,51
Koszt inkrementalny bez RSS [zł]	121 811,52		83 788,51	
Koszt leczenia z RSS [zł]		39 857,50		77 880,51
Koszt inkrementalny z RSS [zł]				
Efekt [QALY]	3,4520	2,9657	3,4520	3,3806
Efekt inkrementalny [QALYG]	0,4863		0,0714	
ICUR bez RSS [zł/QALYG]	250 487		1 173 442	
ICUR z RSS [zł/QALYG]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie SEC w miejsce zarówno ETA jak i ADA jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania SEC vs ETA [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania SEC vs ADA [redacted]. Wartości dla obu porównań znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.3.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorem w porównaniu SEC vs. INF oraz SEC vs. ADA w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. W związku z powyższym wnioskodawca przedstawił oszacowania wynikające z zapisów przedmiotowego artykułu.

Tabela 32. Oszacowanie ceny progowej oraz ceny zgodnej z zapisami art. 13 Ustawy o refundacji dla porównania SEC vs INF i vs ADA

	SEC	INF	ADA
CUR [zł/QALY]		30 543	23 038
Cena zgodna z art. 13 Ustawy o refundacji [zł]	-		
Cena progowa [zł]			

Zgodnie z przedstawionymi powyżej oszacowaniami wnioskodawcy, spośród porównania z technologiami, dla których nie przedstawiono badań RCT dowodzących wyższości technologii wnioskowanej, najkorzystniejszy współczynnik kosztów do uzyskanych efektów szacowano dla ADA. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Cosentyx, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania ADA wynosi [redacted].

Dla porównania SEC vs. UST przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia

skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

W związku z przedstawieniem badań dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad UST oraz ETA w populacji dorosłych pacjentów o ciężkim nasileniu łuszczycy plackowatej w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Dla porównania SEC vs. ETA przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, . Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto,

5.3.3. Wyniki analiz wrażliwości

W przedłożonej AE przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach jednokierunkowej AW testowano następujące scenariusze:

- 1a - horyzont czasowy równy 3 lata
- 1b - horyzont czasowy równy 10 lat
- 1c - horyzont czasowy równy 96 tygodni
- 1d - horyzont czasowy dożywotni
- 2a - stopy dyskontowe 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 2b - stopy dyskontowe 0% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych
- 2c - stopy dyskontowe 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych
- 3a - Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na terapię SEC* w kolejnych cyklach modelu na podstawie wyników badania FIXTURE
- 3b - Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na terapię SEC* w kolejnych cyklach modelu na podstawie wyników badania ERASURE
- 4 - Zaimplementowane dane dot. efektywności ETA oraz czasu do nawrotu choroby na podstawie badania FIXTURE
- 5 – określenie remisji oraz odpowiedzi na leczenie jako PASI50
- 6a - Wartości użyteczności stanów zdrowia z publikacji Shikiar 2006
- 6b - Wartości użyteczności stanów zdrowia z publikacji Knight 2012
- 6c - Wartości użyteczności stanów zdrowia z publikacji Revicki 2008
- 6d - Wartości użyteczności stanów zdrowia z publikacji Lebwohl 2010
- 6e - Wartości użyteczności stanów zdrowia z publikacji Feldman 2005
- 6f - Wartości użyteczności stanów zdrowia z publikacji Poulin 2014
- 7a - Wejściowe wartości użyteczności z publikacji Barker 2011
- 7b - Wejściowe wartości użyteczności z publikacji Revicki 2008
- 8a - Przyjęto schematów dawkowania ETA: 100% pacjentów 25 mg 2x/tydzień
- 8b - Przyjęto schematów dawkowania ETA: 100% pacjentów 50 mg 1x/tydzień

³ 125 955 zł/QALYG

- 8c - Przyjęto schematów dawkowania ETA: 100% pacjentów 50 mg 2x/tydzień przez 12 tyg., następnie 25 mg 2x/tydzień
- 8d - Przyjęto schematów dawkowania ETA: 100% pacjentów 50 mg 2x/tydzień przez 12 tyg., następnie 50 mg 1x/tydzień
- 9 - uwzględnienie kosztów „rzeczywistych” oszacowanych na podstawie danych historycznych, dotyczących liczby zrefundowanych opakowań komparatora oraz kwoty refundacji przypadającej na poszczególne opakowanie za okres styczeń-grudzień 2014 r.
- 10a - pacjenci są dodatkowo hospitalizowani jeden raz w ciągu kwartału, co ma związek z przeprowadzonymi w trakcie hospitalizacji szczegółowymi badaniami
- 10b - pominięto całkowicie koszty standardowej terapii pacjentów
- 11 - przyjęto, iż 70% pacjentów leczonych w ramach PL odbywa co trzy miesiące jednodniową hospitalizację związaną z wykonaniem programu podczas której u pacjentów wykonywane są szczegółowe badania, a dodatkowo, u 10% pacjentów stosowany jest metotreksat
- 12 - pominięto koszty działań niepożądanych
- 13a - implementacja danych o śmiertelności pacjentów z łuszczycą z publikacji *Boffetta 2001*
- 13b - implementacja danych o śmiertelności pacjentów z łuszczycą z publikacji *Stern 2011*
- 13c - implementacja danych o śmiertelności pacjentów z łuszczycą z publikacji *Svedbom 2015*
- 14a - przyjęty odsetek podań INF w ramach wizyty ambulatoryjnej równy 100%
- 14b - przyjęty odsetek podań INF w ramach wizyty ambulatoryjnej równy 0%
- 15- schemat dawkowania SEC ustalono w oparciu o zapis proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego, redukując liczbę dawek podanych pacjentom w ciągu pełnego (z odstępu 4-tygodniowego), do podania w odstępach miesięcznych

Analiza wrażliwości dla porównania SEC vs. INF

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości dla porównania SEC vs. INF z perspektywy NFZ z uwzględnieniem zaproponowanego RSS, wyniki z perspektywy wspólnej znajdują się w analizie wnioskodawcy na str. 121, natomiast wyniki nie uwzględniające zaproponowanego RSS znajdują się w AE wnioskodawcy w rozdz. 7.4.3.

Tabela 33. Wyniki jednokierunkowej AW dla porównania SEC vs. INF z perspektywy NFZ

Scenariusz	SEC			INF			Wartości inkrementalne			Zmiana ICUR
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR [zł/QALYG]	
Scenariusz podstaw.	3,4520			3,4896	106 583,42	30 543	-0,0377			-
Scen. 1a	2,2398			2,2595	86 603,03	38 329	-0,0196			-69%
Scen. 1b	5,9109			5,9763	125 931,17	21 072	-0,0654			+38%
Scen. 1c	1,4565			1,4658	75 484,65	51 498	-0,0092			-217%
Scen. 1d	12,534			12,614	135 794,14	10 765	-0,0800			+49%
Scen. 2a	3,3384			3,3744	106 583,42	31 586	-0,0361			-4%
Scen. 2b	3,7461			3,7879	114 974,71	30 353	-0,0418			4%
Scen. 2c	3,7461			3,7879	106 583,42	28 138	-0,0418			+10%
Scen. 3a	3,4667			3,5075	101 539,53	28 949	-0,0409			+11%
Scen. 3b	3,4039			3,4905	111 727,59	32 009	-0,0865			+66%
Scen. 4	3,4520			3,4896	106 583,42	30 543	-0,0377			0%
Scen. 5	3,5201			3,5645	117 809,38	33 050	-0,0445			8%
Scen. 6a	3,5466			3,5771	106 583,42	29 796	-0,0304			-24%
Scen. 6b	3,5037			3,5308	106 583,42	30 187	-0,0271			-39%
Scen. 6c	3,6474			3,6880	106 583,42	28 900	-0,0405			7%
Scen. 6d	3,5060			3,5373	106 583,42	30 131	-0,0313			-20%
Scen. 6e	3,3432			3,3687	106 583,42	31 640	-0,0255			-48%
Scen. 6f	3,4525			3,4768	106 583,42	30 656	-0,0243			-55%
Scen. 7a	3,4488			3,4867	106 583,42	30 569	-0,0379			1%
Scen. 7b	3,5498			3,5800	106 583,42	29 772	-0,0302			-25%
Scen. 9	3,4520			3,4896	92 392,16	26 476	-0,0377			-36%
Scen. 10a	3,4520			3,4896	119 839,84	34 342	-0,0377			-3%
Scen. 10b	3,4520			3,4896	105 082,28	30 113	-0,0377			0%

Scenariusz	SEC			INF			Wartości inkrementalne			Zmiana ICUR
	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	CUR	QALY	Koszty [zł]	ICUR [zł/QALYG]	
Scen. 11	3,4520			3,4896	109 104,17	31 265	-0,0377			0%
Scen. 12	3,4520			3,4896	106 558,99	30 536	-0,0377			0%
Scen. 13a	3,4355			3,4730	106 263,73	30 597	-0,0374			-1%
Scen. 13b	3,4487			3,4864	106 520,51	30 554	-0,0376			0%
Scen. 13c	3,4356			3,4730	106 264,75	30 597	-0,0374			-1%
Scen. 14a	3,4520			3,4896	102 947,19	29 501	-0,0377			-9%
Scen. 14b	3,4520			3,4896	108 401,53	31 064	-0,0377			+5%
Scen. 15	3,4520			3,4896	106 583,42	30 543	-0,0377			+23%

Zgodnie z przedstawionymi powyżej wynikami największy wpływ, zarówno dodatni jak i ujemny, miały scenariusze związane ze zmianą długości przyjętego horyzontu czasowego (scenariusze 1a-1d). Nawet stosunkowo niewielkie zmiany wartości przedmiotowego parametru powodują znaczne zmiany wartości będących wynikiem z analizy tj. QALY oraz oszacowanych kosztów, jednak w żadnym z rozważanych scenariuszy wnioskowanie z analizy nie uległo zmianie.

Znaczną zmianę wyniku analizy spowodowała również zmiana prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na terapię SEC w kolejnych cyklach modelu z wartości średniej z 2 badań (analiza podstawowa) na parametr z badania ERASURE (scenariusz 3b).

Kolejnym parametrem, który w znaczny sposób wpływa na oszacowane wyniki jest wartość użyteczności przyjętych stanów zdrowia (scenariusze 6a-6f), przy czym największe odchylenie od wartości z analizy podstawowej oszacowano w scenariuszach uwzględniających wartości z publikacji *Feldman 2005* i *Poulin 2014*.

Analiza wrażliwości dla porównania SEC vs. UST

Poniżej zaprezentowano wyniki analizy wrażliwości dla porównania SEC vs. UST z perspektywy NFZ z uwzględnieniem zaproponowanego RSS, wyniki z perspektywy wspólnej znajdują się w analizie wnioskodawcy na str. 85, natomiast wyniki nie uwzględniające zaproponowanego RSS znajdują się w AE wnioskodawcy w rozdz. 7.1.3.

Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej AW dla porównania SEC vs. UST z perspektywy NFZ

Scenariusz	SEC		UST		Wartości inkrementalne			Zmiana ICUR
	QALY	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	ICUR [zł/QALYG]	
Scenariusz podstawowy	3,4520		3,4040	141 823,94	0,0479			-
Scenariusz 1a	2,2398		2,2053	119 847,22	0,0345			-67%
Scenariusz 1b	5,9109		5,8475	161 917,62	0,0633			+20%
Scenariusz 1c	1,4565		1,4281	98 894,85	0,0284			+204%
Scenariusz 1d	12,5341		12,4648	170 986,52	0,0693			+25%
Scenariusz 2a	3,3384		3,2918	141 823,94	0,0466			+3%
Scenariusz 2b	3,7461		3,6947	151 576,10	0,0514			+23%
Scenariusz 2c	3,7461		3,6947	141 823,94	0,0514			-7%
Scenariusz 3a	3,4667		3,4353	135 216,05	0,0314			+59%
Scenariusz 3b	3,4039		3,3806	146 397,84	0,0233			-344%
Scenariusz 4	3,4520		3,4040	141 823,94	0,0479			0%
Scenariusz 5	3,5201		3,5475	174 723,24	-0,0274			-
Scenariusz 6a	3,5466		3,5067	141 823,94	0,0400			+20%
Scenariusz 6b	3,5037		3,4654	141 823,94	0,0382			+25%
Scenariusz 6c	3,6474		3,6197	141 823,94	0,0277			+73%
Scenariusz 6d	3,5060		3,4813	141 823,94	0,0247			+94%
Scenariusz 6e	3,3432		3,3089	141 823,94	0,0342			+40%
Scenariusz 6f	3,4525		3,4030	141 823,94	0,0496			-3%
Scenariusz 7a	3,4488		3,4008	141 823,94	0,0480			0%
Scenariusz 7b	3,5498		3,5051	141 823,94	0,0447			+7%
Scenariusz 9	3,4520		3,4040	110 984,89	0,0479			+835%

Scenariusz	SEC		UST		Wartości inkrementalne			Zmiana ICUR
	QALY	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	ICUR [zł/QALYG]	
Scenariusz 10a	3,4520		3,4040	156 619,41	0,0479			-12%
Scenariusz 10b	3,4520		3,4040	140 013,45	0,0479			+6%
Scenariusz 11	3,4520		3,4040	143 580,36	0,0479			+17%
Scenariusz 12	3,4520		3,4040	141 796,90	0,0479			0%
Scenariusz 13a	3,4355		3,3878	141 452,06	0,0477			-1%
Scenariusz 13b	3,4487		3,4008	141 750,76	0,0479			0%
Scenariusz 13c	3,4356		3,3878	141 453,24	0,0477			-1%
Scenariusz 15	3,4520		3,4040	141 823,94	0,0479			-239%

W przeprowadzonych oszacowaniach największy wpływ na zwiększenie poziomu wartości wskaźnika ICUR (+835%) miał scenariusz 9, w którym uwzględniono rzeczywiste koszty oszacowane na podstawie danych historycznych, dotyczących liczby zrefundowanych opakowań UST oraz kwoty refundacji przypadającej na poszczególne opakowanie za okres styczeń-grudzień 2014 r., w związku z powyższym przy takim samym oszacowanym efekcie obniżeniu uległ koszt przyjętego komparatora. Na powyższe z pewnością warto zwrócić uwagę, gdyż oszacowania zostały wykonane na podstawie komunikatu NFZ, a co za tym idzie realnie poniesionych nakładów finansowych.

Drugim co do wielkości zmiany oszacowanej wartości ICUR (+204%) istotnym scenariuszem jest scenariusz 1d, w którym uwzględniono dożywotni horyzont czasowy analizy. Z uwagi na fakt, iż łuszczyca plackowata jest chorobą przewlekłą z pewnością należy zwrócić uwagę na niniejszy wynik.

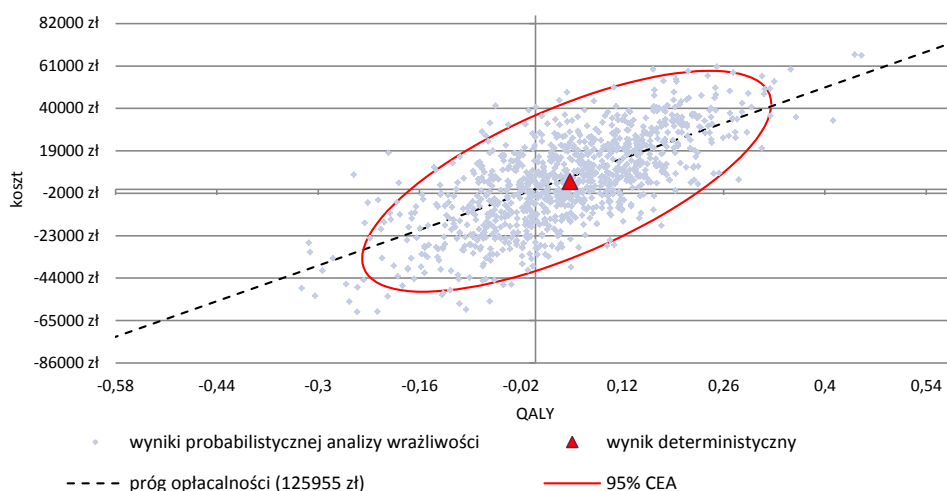
Kolejnym co do wielkości zmiany oszacowanej wartości ICUR (+94%) istotnym scenariuszem jest scenariusz 6d, w którym wartości użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z publikacji *Lebwohl 2010*. W wyniku wprowadzonej zmiany danych wejściowych zniwelowana została różnica QALY interwencji oraz komparatora, która wyniosła 0,0247 QALY.

Największy wpływ na obniżenie oszacowanej wartości wskaźnika ICUR (-344%) miał scenariusz 3b, w którym prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na terapię SEC w kolejnych cyklach modelu przyjęto na podstawie wyników badania ERASURE.

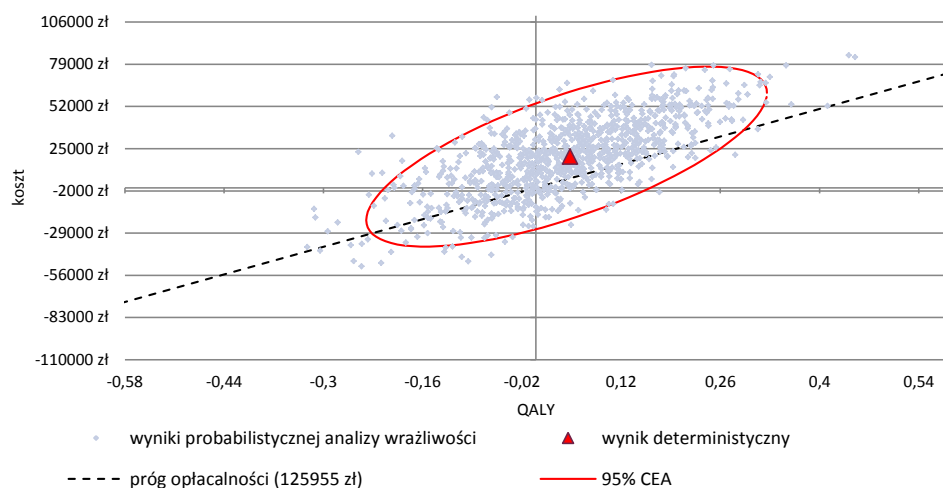
Drugim co do wielkości zmiany oszacowanej wartości ICUR (-239%) był scenariusz 3b, w którym zaimplementowano zmianę schematu dawkowania SEC ustalonego w oparciu o zapis proponowanego przez wnioskodawcę PL, redukując odpowiednio liczbę dawek podanych pacjentom w ciągu pełnego, 96-tygodniowego, cyklu leczenia o zawyżone dawki. W związku z oszacowanym ujemnym kosztem inkrementalnym tj. oszczędnością, w scenariuszu tym wystąpiła dominacja interwencji wnioskowanej nad komparatorem.

Kolejną znaczącą zmianę oszacowano w scenariuszu 1a, którego założeniem była zmiana horyzontu czasowego analizy z 5 do 3 lat, w wyniku czego wartość wskaźnika ICUR obniżyła się o 67%. Powyższe wynika z faktu, iż skrócenie horyzontu czasowego płynęło w większym stopniu na obniżenie kosztów, niż obniżenie wartości QALY.

W przedłożonej wraz z wnioskiem o objęcie refundacją AE przedstawiono także wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, z której wynika, iż 48,5% wyników znalazło się w I ćwiartce układu współrzędnych (48,5% wyników wykazało, iż oceniana interwencja jest lepsza i droższa), 9,7% w II ćwiartce (co oznacza, iż 9,7% wyników oszacowano niższe inkrementalne QALY i wyższy inkrementalny koszt, oceniana interwencja została zdominowana), 25,5% w III ćwiartce (co oznacza iż oszacowano niższy wynik QALY ocenianej interwencji w stosunku do komparatora, jednocześnie przy niższym koszcie SEC) oraz 16,3% w IV ćwiartce (dominacja ocenianej interwencji w stosunku do komparatora).

Wykres 1. Wyniki analizy PSA SEC vs. UST z perspektywy NFZ, przy uwzględnionym RSS

W wariancie nie uwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka w pierwszej ćwiartce układu współrzędnych (wskazującej, iż oceniana interwencja jest lepsza i droższa) znajduje się 60,9% wyników, w drugiej znajduje się 19,7% (interwencja została zdominowana), w trzeciej 15,5% (niższy efekt oraz koszt wnioskowanej technologii w stosunku do komparatora), natomiast w czwartej 3,9% (dominacja wnioskowanej interwencji nad komparatorem).

Rysunek 3. Wyniki analizy PSA SEC vs. UST z perspektywy NFZ, bez uwzględnienia RSS

W przeprowadzonej z perspektywy wspólnej analizie PSA wyniki są takie same jak z perspektywy NFZ.

5.4. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W pierwotnej wersji analiz przedstawiono porównanie z komparatorem refundowanym jedynie w ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, jednak w ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych przełożono porównanie ze wszystkimi produktami leczniczymi dostępnymi we wskazaniu leczenia łuszczycy plackowatej, w tym z INF, który ze względu na warunki refundacyjne został uznany przez Agencję jako komparator podstawowy.
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?	NIE	Zaimplementowana do AE skuteczność wnioskowanej technologii została określona na podstawie wyników niepublikowanych badań.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Przyjęto 5-cio letni horyzont czasowy, przyjęty horyzont ze względu na nawracającą postać choroby wzbudził wątpliwości.
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	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analiz włączono dane niepublikowane uzyskane od wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE?	W analizach wnioskodawcy nie przedstawiono uzasadnienia dla wyboru konkretnego zestawu użyteczności spośród odnalezionych
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.4.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Przedłożony model uwzględnia stany PASI [0; 50), PASI [50; 75), PASI [75; 90), PASI90. Natomiast w zaakceptowanym projekcie PL wg. kryterium kwalifikacji do programu leczenia może zostać włączony pacjent z wartością wskaźnika PASI >10. Co za tym idzie budowa modelu nie pozwala na dokładne odzwierciedlenie kryteriów określonych w PL. Dodatkowa warto zauważyć, iż zgodnie ze wskazaniem z wniosku o objęcie refundacją produkt leczniczy Cosentyx ma być stosowany u pacjentów ze średnią oraz ciężką postacią łuszczycy plackowatej. Populacja o postaci umiarkowanej choroby charakteryzuje się wartością wskaźnika PASI na poziomie >10 i ≤18. Struktura modelu nie pozwala na ścisłe określenie wyników w podziale na 2 stadia zaawansowania łuszczycy plackowatej. Dodatkowo w celu wyznaczenia prawdopodobieństwa zgonu pacjentów z łuszczycą plackowatą w każdym cyklu modelu, przyjęto założenie o stałym w ciągu roku ryzyku zgonu. Nie uwzględniono różnicowania prawdopodobieństwa zgonu zależnie od postaci ciężkiej i umiarkowanej.

W przedłożonej analizie przyjęto 5-cio letni horyzont czasowy, z przeprowadzonej przez wnioskodawcę AW wynika, iż przedłożony model wykazuje znaczną wrażliwość na wartość przedmiotowego parametru. W związku z powyższym przyjęty horyzont czasowy wzbudził wątpliwości analityków Agencji. W modelu ocenianym przez SMC analogicznie jak w ocenianej AE przyjęto 5-cio letni horyzont czasowy, co również wzbudziło wątpliwości analityków SMC, jednak ostatecznie horyzont uznano za prawidłowy. Warto jednak zauważyć, iż w rekomendacji *NICE 2015* przyjęty horyzont czasowy wynosił 10 lat i został on oceniony jako zbyt krótki w stosunku do przedmiotowego problemu decyzyjnego, gdyż łuszczycy plackowata jest chorobą trwającą całe życie. Przedstawione rozważania dotyczące długości horyzontu czasowego AE dla SEC, odnalezione w rekomendacjach zagranicznych Agencji HTA, dodatkowo potwierdziły wątpliwości analityków AOTMiT.

5.4.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Istotnym ograniczeniem wiarygodności ocenianej AE jest fakt, iż dane dotyczące skuteczności INF pochodzą z porównania pośredniego wykonanego za pomocą metaanalizy sieciowej, nie zaś porównania bezpośredniego.

W ramach AW przedstawiono wyniki scenariusza, w którym zamiast oszacowań opartych na cenie z obwieszczenia MZ wnioskodawca uwzględnił koszty poniesione na UST według komunikatu NFZ. Z uwagi na fakt, iż komunikat NFZ uwzględnia koszty faktycznie poniesione przez system opieki zdrowotnej, powyższe oszacowania wykonane na podstawie danych DGL, pozwalają na odzwierciedlenie rzeczywistej efektywności kosztowej SEC vs UST. Z pewnością warto zwrócić uwagę na wynik wspomnianego oszacowania (scenariusz 9 AW), który to znacząco różni się od wyniku analizy podstawowej – zmieniając wnioskowanie na niekorzyść SEC. Wnioskowany lek staje się bowiem kosztowo nieefektywny w porównaniu z UST, pomimo uwzględnienia proponowanego dla SEC RSS. W stosunku do porównania vs. INF wnioskowanie nie uległo zmianie, przy zaimplementowaniu cen za mg INF pochodzących z danych DGL. Warto jednak zauważyć, iż INF, ETA i ADA stosowane są także w innych PL, nie dotyczących przedmiotowego wskazania, a Agencja nie ma dostępu do danych dotyczących funkcjonujących RSS w związku z powyższym Agencja nie ma możliwości zweryfikowania którego z PL dotyczą potencjalnie funkcjonujące RSS, a jaki jest kształt RSS dla PL łuszczycy. Niemniej jednak ceny za mg tych substancji czynnych, określonych na podstawie danych DGL, były zgodne z danymi przekazanymi Agencji przez NFZ (ceny za mg przedstawiono w rozdz. 3.5. niniejszej AWA). Ponadto należy zauważyć, iż zgodnie z tymi danymi cena z mg UST wyniosła w 2015 r. 208,21 zł (uwzględniona w AE wnioskodawcy wynosiła: 252,03 zł), co oznacza, iż w przypadku uwzględnienia kosztów za mg UST przekazanych przez NFZ, koszty terapii UST uległyby dalszemu obniżeniu, co skutkowałoby dodatkowym zwiększeniem wskaźnika ICUR względem wartości ze scenariusza 9 AW.

Należy także zwrócić uwagę, iż wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia określono na podstawie niepublikowanych danych wnioskodawcy. Dodatkowo podczas prowadzonej weryfikacji zwrócono uwagę na niewystarczający opis źródła i oszacowania wartości danych wejściowych dotyczących leczenia działań niepożądanych takich jak łuszczycowa erythrodermia oraz łysienie.

5.4.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku prowadzonej weryfikacji zidentyfikowano rozbieżność przedłożonych analiz z zaakceptowanym projektem PL. W przedłożonym modelu pacjenci przechodzą na terapię standardową bez możliwości ponownego leczenia w ramach PL, natomiast zgodnie z kryteriami przedmiotowego programu pacjent może zostać ponownie włączony do PL jeżeli podczas badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby definiowany jako wzrost PASI, DLQI oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 7. Do PL mogą zostać także ponownie włączeni pacjenci, u których zaprzestano podawania substancji czynnej z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu lub z powodu planowanej przerwy w leczeniu.

Wnioskodawca w ramach przeprowadzonej AE wykonał walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz walidację konwergencji. W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca przeanalizował wyniki symulacji przy założeniu różnych wartości parametrów wejściowych. W ramach walidacji zewnętrznej wykonał niesystematyczny przegląd badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. Odnaleziono 2 publikacje: *Laws 2012* oraz *Ruiz Salas 2011*. W badaniu *Laws 2012* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania UST. Po 16 tygodniach terapii poprawę wskaźnika PASI o przynajmniej 75% osiągnęło 61,3% (45 mg) oraz 61,5% (90 mg), natomiast w analizie wnioskodawcy uzyskano wynik 69,8% (45 mg) oraz 73,6% (90 mg). Uzyskane w ramach niniejszej analizy odsetki pacjentów z poprawą wskaźnika PASI o 75% są wyższe niż w przypadku wyznaczonych w ramach publikacji *Laws 2012*. Wnioskodawca rozbieżności te tłumaczy różnicą charakterystyk wejściowych. Głównym celem badania *Ruiz Salas 2011* była ocena efektywności leczenia UST łuszczycy w stopniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI \geq 10 lub BSA \geq 10%) zgodnie z zaleceniem Europejskiej Agencji Leków. Wyniki z publikacji wynosiły dla PASI 50: 89,66% (45 mg), 85,71% (90 mg), PASI75: 79,31% (45 mg), 57,14% (90 mg), PASI90: 65,52% (45 mg), 28,57% (90 mg). Natomiast oszacowania wnioskodawcy wyniosły dla PASI50: 84,35% (45 mg), 86,49% (90 mg), PASI75: 69,45% (45 mg), 71,44% (90 mg), PASI90: 42,83% (45 mg), 44,49% (90 mg). Rozbieżność powyższych wyników została wytłumaczona następująco „Różnice w oszacowaniach mogą wynikać z odmiennych charakterystyk początkowych pacjentów. W publikacji *Ruiz Salas 2011* średnie PASI wynosiło 13,3, podczas gdy w niniejszej analizie wynosi 22,3. Ponadto populacja z badania liczy zaledwie 36 osób, przy czym odsetek pacjentów otrzymujących UST 90 mg wynosi niecałe 20%. Tak małe liczebności grup sprawiają, że wyniki obarczone są dużą niepewnością.”

Wnioskodawca przeprowadził także walidację konwergencji w ramach, której wykonał systematyczny przegląd bazy MEDLINE w celu odnalezienia analiz ekonomicznych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami modelu. W wyniku powyższego nie odnaleziono publikacji odnoszącej się do SEC, w związku z powyższym przeanalizowano publikacje odnoszące się do komparatorów tj. *Colombo 2009* (ETA), *Knight 2012* (ETA i ADA) i *Villacorta 2013* (ETA i UST). W publikacji *Colombo 2009* przyjęty horyzont czasowy to 10 lat, natomiast w ocenianej AE przyjęto 5 lat, natomiast oszacowane QALY dla ETA wyniosło 6,778 w odnalezionej publikacji i 5,294 w ocenianej AE. Jako przyczynę rozbieżności wyniku QALY wnioskodawca podał inne przyjęte wartości użyteczności dla poszczególnych stanów modeli. W publikacji *Knight 2012* również przyjęto 10 letni horyzont czasowy. W celu dokonania porównania wyników z publikacją *Knight 2012* wnioskodawca przyjął założenie o 3% stopie dyskontowej, gdyż taka została przyjęta w analizowanej publikacji, jako horyzont czasowy przyjęto 10 lat, użyto również takiego samego zestawu użyteczności jak w artykule *Knight 2012*. Oszacowane QALY dla ETA wyniosło 6,56, natomiast w analizie wnioskodawcy w zależności od definicji odpowiedzi 5,4139 (przy definicji odpowiedzi jako PASI75) oraz 5,4740 (przy definicji PASI50). Natomiast wyniki dla ADA w publikacji *Knight 2012* wyniosły 6,74 QALY, w ocenianej AE 5,9594 QALY. Wnioskodawca wyjaśnił, iż *zaistniałe rozbieżności mogą wynikać z różnic w schematach stosowania terapii: w niniejszym modelu w przypadku terapii ETA, jeśli pacjent nie uzyskał odpowiedzi PASI75 w 12 tygodniu, przerywano leczenie bez możliwości powtórnej terapii, natomiast w modelu Knight 2012 w 12 tygodniu leczenie przerywali jedynie pacjenci, którzy nie uzyskali PASI 14. Natomiast w przypadku terapii ADA w modelu wnioskodawcy terapia trwała maksymalnie 48 tygodni, a pacjenci którzy uzyskali odpowiedź byli powtórnie leczeni tylko w przypadku nawrotu, podczas gdy w modelu Knight 2012 pacjenci byli leczeni stale aż do momentu gdy ich odpowiedź PASI była niższa niż 50. W odnalezionej analizie ekonomicznej Villacorta 2013 porównywano skuteczność terapii UST 45 mg, UST 90 mg oraz ETA u pacjentów z ciężkim przebiegiem łuszczycy. W analizie Villacorta 2013 przyjęto 3 letni horyzont czasowy oraz stopę dyskontową równą 3%, w związku z powyższym w celu porównania wyników przyjęto założenie o zaimplementowaniu parametrów tożsamych z porównywaną AE. Oszacowany wynik QALY dla ETA w publikacji Villacorta 2013 wyniósł 2,109, natomiast w AE wnioskodawcy 1,906 QALY, natomiast dla UST wynik z publikacji to 2,149 (45mg), 2,180 (90mg), a z ocenianej AE: 2,210 (45mg), 2,236 (90mg). W przypadku UST oszacowane wartości można uznać za zbliżone, natomiast dla porównania wyników dla ETA różnica jest znaczna. Powyższą różnicę wnioskodawca tłumaczy, iż rozbieżność może wynikać z odmiennych sposobów modelowania, w modelu Villacorta 2013, pacjenci z odpowiedzią PASI75 nadal otrzymywali terapię ETA, natomiast w niniejszym modelu po 24 tygodniach zaprzestawano terapii ETA i pacjenci, którzy w tym czasie uzyskali odpowiedź byli leczeni powtórnie w przypadku nawrotu.*

Przyjęty w analizie horyzont czasowy znacznie różni się od horyzontu innych ocenianych przez Agencję produktów leczniczych w leczeniu łuszczycy plackowatej. W przypadku ocenianego w 2015 r. leku Stelara (UST), przyjęto horyzont dożywotni, natomiast w przypadku leku Humira (ADA) również we wskazaniu leczenia umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej przyjęty horyzont wynosił 10 lat. Zatem przyjęty w analizie wnioskodawcy horyzont jest krótszy od obu przytoczonych analiz produktów konkurencyjnych. Może to budzić wątpliwości czy tak krótki horyzont jak przyjęty 5-cio letni nie wpłynie na obniżenie oszacowanych kosztów, zwłaszcza, iż rozważany problem zdrowotny dotyczy choroby przewlekłej. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przetestował wariant, w którym przyjęto: 10-cio letni horyzont czasowy, w wyniku czego wartość współczynnika ICUR wzrosła o 20% (dla porównania z UST) w stosunku do ICUR określonego w analizie podstawowej, 3 letni (-67% vs. UST), równy 96 tygodni (+204% vs. UST) oraz dożywotni (+25% vs. UST). Jednak jedynie w przypadku scenariusza, w którym horyzont czasowy równy był 96 tygodni zmiana uległa wnioskowanie z analizy. Dla porównania z INF, żaden ze scenariuszy nie zmienił wnioskowania z analizy, jednak oszacowane wartości również znacznie odbiegały od wartości z analizy podstawowej. W związku z powyższym można przyjąć, iż model wykazuje znaczną wrażliwość na wartość parametru „horyzont czasowy”.

W odnalezionej rekomendacji SMC oceniano model, w którym uwzględniono porównanie SEC vs. ETA, ADA, UST oraz INF, przy zastosowaniu techniki minimalizacji kosztów. Również w rekomendacji PBAC oceniana AE wykonana została techniką minimalizacji kosztów, natomiast w przedłożonej wraz z wnioskiem AE przedstawiono analizę kosztów-użyteczności, w związku z powyższym niemożliwe było porównanie ocenianej przez AOTMiT AE z ocenianą przez PBAC. Jednak wybrana w analizie technika kosztów-użyteczności została uznana za prawidłową, gdyż przedstawia ona różnice efektu QALY oszacowanego na podstawie użyteczności stanów zdrowia oraz efektywności klinicznej, dla której wykazano różnicę dla porównania SEC względem poszczególnych komparatorów.

5.4.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wnioskowanie z przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z powyższym nie wykonano obliczeń własnych.

5.5. Komentarz Agencji

W niniejszej AWA przedstawiono założenia jedynie dla porównania SEC vs INF oraz SEC vs. UST. W pierwotnej wersji analizy wnioskodawcy jedynym przedstawionym komparatorem był UST. W związku z niezgodnością analizy względem wymagań minimalnych tj. brakiem przedstawienia badań oraz analiz dla wnioskowanej populacji chorych na łuszczycę plackowatą o postaci umiarkowanej, wnioskodawca przekazał uzupełnienie do analiz, w którym zaprezentowano porównanie ze wszystkimi komparatorami refundowanymi w leczeniu łuszczycy plackowatej. W niniejszej analizie jako główny komparator zaprezentowano INF, gdyż jest to jedyny komparator refundowany w całej wnioskowanej populacji.

Analizując przedłożoną AE należy przede wszystkim zauważyć, iż zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami SEC jest terapią zdominowaną przez INF (SEC jest gorszy i droższy niż INF) – niezależnie od uwzględnienia w oszacowaniach zaproponowanego dla SEC RSS. Powyższe wynika z faktu, iż wyniki badań klinicznych zaprezentowanych w AKL wskazują na niższą jakość życia pacjentów stosujących SEC w stosunku do pacjentów leczonych INF, jednak uzyskana różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej, a wyniki dla tego porównania pochodzą z porównania pośredniego, co ogranicza ich wiarygodność.

Kolejne wątpliwości wzbudził przyjęty horyzont czasowy, który to jest krótszy od horyzontu przyjętego w innych ocenianych analizach. Powyższe może stanowić ograniczenie wnioskowania z ocenianej AE, warto jednak zauważyć, iż wnioskodawca testował inne długości horyzontu czasowego w ramach AW. Przetestowane scenariusze nie wykazały zmiany wnioskowania dla INF, natomiast dla UST w scenariuszu 1c, w którym to przyjęto długość 96 tyg. tj. zgodną z maksymalnym czasem przebywania w PL wnioskowanie z analizy uległo zmianie na korzyść komparatora.

Podczas prowadzonej weryfikacji zwrócono także uwagę, iż przekazany model nie został dostosowany do wyodrębnienia stopnia zaawansowania łuszczycy plackowatej tj. postaci umiarkowanej lub ciężkiej. Jedynym komparatorem, który refundowany jest w obu postaciach łuszczycy plackowatej jest INF. Tymczasem UST, ETA oraz ADA refundowane są jedynie w postaci ciężkiej, przedstawione porównanie nie odzwierciedla rzeczywistej sytuacji, gdyż w modelu nie ma możliwości wyodrębnienia wyników jedynie dla populacji, w której powyższe komparatory rzeczywiście są refundowane. W związku z powyższym zdaniem AOTMiT zasadnym byłoby przedstawienie wyodrębnionych wyników dla wnioskowanego wskazania w postaci ciężkiej i umiarkowanej.

Warto podkreślić, iż jedynym komparatorem względem którego wykazano efektywność kosztową SEC jest UST (pod warunkiem uwzględnienia zaproponowanego RSS), niemniej jednak w przypadku uwzględnienia rzeczywistych kosztów ponoszonych przez NFZ na podstawie danych DGL wnioskowanie to ulega zmianie (SEC przestaje być kosztowo-efektywny względem UST). Należy podkreślić, iż zgodnie z nadesłanymi przez NFZ do Agencji danymi cena za 1 mg UST (w 2015 r.) jest jeszcze niższa niż ta uwzględniona w scenariuszu 9 AW. Mając na uwadze powyższe, przy uwzględnieniu przedmiotowych danych ICUR będzie jeszcze wyższy, co implikuje fakt, iż SEC jest jeszcze bardziej kosztowo-nieefektywna również w odniesieniu do tego komparatora.

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 i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej analizy wpływu na budżet (AWB) jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, w ramach wykazu leków refundowanych części B (leki dostępne w ramach programu lekowego), preparatu Cosentyx (sekukinumab) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej.

Analiza została przeprowadzona zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta) ze względu na współpłacenie pacjentów względem metotreksatu (przyjmowanego przez pacjentów w przypadku braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie biologiczne).

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, rozpoczynającym się od 1 stycznia 2016 r. W związku z powyższym w dalszej części niniejszego rozdziału I rok oznacza 2016 r. zaś II rok określa 2017 r.

W ramach scenariusza istniejącego założono, iż w ramach obowiązującego obecnie PL będzie refundowana terapia: adalimumabem, etanerceptem oraz ustekinumabem (subpopulacja: PASI >18 oraz DLQI >10 oraz BSA >10) oraz infliksymabem (subpopulacja: PASI >10 oraz DLQI >10 oraz BSA >10), przy założeniu stałości cen ww. leków (zaczepniętych z Obwieszczenia MZ z dnia 24 czerwca 2015 r.⁴). Założono również, iż leczenie INF oraz żadnym innym lekiem biologicznym nie będzie mogło być rozliczane w ramach JGP. Udziały poszczególnych leków określono na podstawie analizy weryfikacyjnej Agencji dot. leku Remsima – AWA nr AOTMiT-OT-4351-4/2015 – ocenianej w Agencji w 2015 r. (ETA), opinii eksperta (zgodnie z którą udziały INF w subpopulacji pacjentów z PASI>18 będą wynosić 35%) oraz danych z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej (ADA i UST). Dla ADA i UST przyjęto dodatkowo, iż ich udziały w rynku będą dążyć w stosunku do siebie wykładniczo do 50% (założenie to przyjęto na podstawie AWA nr AOTMiT-OT-4351-4/2015).

W scenariuszu nowym przyjęto natomiast, że sekukinumab zostanie objęty refundacją w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego dla subpopulacji: PASI >10 oraz DLQI >10 oraz BSA >10 (szczegółowe zapisy programu lekowego zostały przedstawione wcześniej w niniejszej AWA). Założono, iż SEC uzyska ok. 17,5% udziałów wśród leczonych pacjentów z subpopulacji PASI>18 (odbierając je proporcjonalnie wszystkim lekom finansowanym w ramach przedmiotowego PL). Ponadto przyjęto, że przejmie 50% udziałów w rynku chorych z PASI pomiędzy 10 a 18, którzy w scenariuszu aktualnym mogliby otrzymać jedynie INF.

W scenariuszu nowym założono również, iż dla wnioskowanego leku zostanie utworzona nowa grupa limitowa, co uzasadniono w następujący sposób: „obecnie w ramach WLR nie jest refundowany żaden lek biologiczny w całej populacji osób z PASI>10 i (DLQI>10 lub BSA>10) (zatem wskazania nowego preparatu są szersze), zgodnie z ustawą należy utworzyć odrębną grupę limitową, w ramach której finansowany będzie produkt Cosentyx”.

Komentarz Agencji:

Należy zauważyć, iż powyższy argument był aktualny na dzień złożenia wniosku, gdyż z pierwotnie przedłożonym projektem programu lekowego początkowo wnioskowano o objęcie refundacją w populacji chorych z PASI>10 i (DLQI>10 lub BSA>10), nie zaś w populacji z PASI>10 oraz DLQI>10 oraz BSA>10, jak to zastało zapisane w uzgodnionym projekcie PL. Niemniej jednak ze względu na wnioskowaną kategorię

⁴ Ceny przyjęte w analizie dla poszczególnych leków biologicznych nie uległy zmianie względem aktualnie obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 27)

dostępności refundacyjnej (program lekowy) oraz dotychczasową praktykę tworzenia odrębnej grupy limitowej dla każdego z leków finansowanych w ramach przedmiotowego PL i wykazanie odmiennej skuteczności SEC niżeli ADA, ETA, czy UST, wnioskowanie o utworzenie odrębnej grupy limitowej jest uzasadnione.

W ramach przedłożonej AWB wnioskodawca przedstawił, oprócz analizy podstawowej, również jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testował wpływ zmiany 7 czynników na wyniki analizy (szczegółowo przedstawia tabela 42). Na podstawie uzyskanych w analizie wrażliwości wyników wnioskodawca wskazał wariant minimalny (wariant B1 – udział SEC w subpopulacji pacjentów z $10 < \text{PASI} \leq 18$: 40%) oraz maksymalny (wariant C1 – udział SEC w subpopulacji pacjentów z $\text{PASI} > 18$: 10%) dla całkowitych wydatków inkrementalnych oszacowanych w przedłożonej AWB.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową dla SEC stanowią pacjenci spełniający szczegółowe kryteria włączenia określone w uzgodnionym projekcie PL (przedstawione w tabeli w rozdz. 3.1.2.1.) Zgodnie z nimi SEC byłby drugim po INF lekiem, który mógłby być stosowany u dorosłych chorych z nasileniem procesu łuszczycowego określonego jako: $\text{PASI} > 10$ oraz $\text{DLQI} > 10$ oraz $\text{BSA} > 10$ oraz maksymalnych czasem trwania terapii równym 96 tyg.

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał dane określone dla populacji Polski jak i dane zagraniczne. Wykorzystał on dane GUS dot. liczby dorosłych Polaków. Następnie na podstawie odsetka występowania łuszczycy w populacji osób dorosłych oraz odsetka jaki stanowi łuszczycyca plackowata określono liczbę chorych z łuszczycą plackowatą (na podstawie publikacji zagranicznych). Kolejnym krokiem było oszacowanie odsetka osób z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy, którzy pozostają pod kontrolą dermatologa. Następnie spośród tych chorych wyłoniono subpopulację spełniającą kryteria włączenia do terapii SEC, zgodnie z uzgodnionym projektem PL (na podstawie odsetka pacjentów z PASI , BSA i $\text{DLQI} > 10$, odsetka chorych poddawanych terapii systemowej⁵ oraz odsetka chorych u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej 2 metod terapii ogólnej).

Szczegółowe dane wykorzystane w ramach oszacowania wielkości populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36 Liczebność populacji docelowej – etapy oszacowania

Parametr	Wykorzystana wartość	Źródło
Populacja dorosłych w Polsce	31 517 506	GUS
Chorobowość łuszczycy	1,87–2,53%	<i>Seminara 2011 – Augustin 2010</i>
Chorobowość łuszczycy plackowatej	75,00%	<i>Dubertret 2006</i>
Chorzy będący pod opieką dermatologa w ciągu ostatnich 12 miesięcy	27,00% (55% z 49%)	<i>Lebwohl 2014</i>
Chorzy z ciężką i umiarkowaną postacią łuszczycy spełniający kryterium: PASI oraz BSA oraz $\text{DLQI} > 10$	34,08%*	Na podstawie <i>Palotai 2010</i>
Pacjenci z ciężką łuszczycą objęci leczeniem systemowym	58,00%	<i>Palotai 2010</i>
Pacjenci, u których stwierdzono niepowodzenie leczenia systemowego	19,80%	<i>Feldman 2005</i>

* **Komentarz Agencji:** Na str. 23 AWB wnioskodawcy (tabl. 6 oraz tabl. 7) podano, iż odsetek pacjentów spełniających kryterium nasilenia łuszczycy plackowatej określony na PASI oraz BSA oraz DLQI powyżej 10 wynosi 40,2%. Tym czasem w rozdz. 12.2.3. AWB, gdzie wnioskodawca przedstawił szczegółowy opis metodyki oszacowania tegoż odsetka (na podstawie danych z badania *Palotai 2010* określonych dla Polski) w tabeli 60 podano, iż odsetek ten w wariantcie podstawowym analizy wynosi 34,08%, zaś wartość 40,2% została określona jako wykorzystana w ramach wariantu dodatkowego analizy. Niemniej jednak zgodnie z załączonym do AWB modelem w oszacowaniach wielkości populacji został wykorzystany odsetek równy 34,08%, co w świetle oszacowań wnioskodawcy przedstawionych w rozdz. 12.2.3. jest prawidłowe. W związku z powyższym w tabeli przedstawiono faktycznie uwzględniony w oszacowaniach odsetek.

Komentarz Agencji:

⁵ Uwzględnienie tego odsetka jest związane z kryterium kwalifikacji do przedmiotowego PL dot. stwierdzenia braku skuteczności lub przeciwwskazań, bądź wystąpieniem nietolerancji na terapię systemową.

Należy zauważyć, iż zgodnie z treścią badania *Palotai 2010* odsetek pacjentów objętych systemowym leczeniem dot. pacjentów z ciężką łuszczycą (ang. *severe disease*). Niemniej jednak zgodnie z przedstawioną w tym badaniu definicją ciężkiej choroby (PASI ≥ 10 i DLQI > 10) oraz faktem, iż mediana wyniku w BSA była większa od 20 dla większości krajów, można stwierdzić, iż odpowiada ona w rzeczywistości populacji chorych na umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy określonej zgodnie z programem lekowym (PASI > 10 oraz DLQI > 10 oraz BSA > 10). Natomiast odsetek pacjentów, u których stwierdzono niepowodzenie leczenia systemowego, dot. pacjentów, którzy byli poddani jedynie jednej metodzie leczenia systemowego (leczeniu acitretyną, metotreksatem, cyklosporyną bądź fototerapii). Zostało to również wskazane przez wnioskodawcę w rozdz. 7 przedłożonej AWB. Wnioskodawca wskazał tam, iż przyjęcie tegoż odsetka w odniesieniu do liczby pacjentów, u których nie uzyskano poprawy po zastosowaniu co najmniej 2 różnych metod terapii, jest podejściem konserwatywnym. Analitycy Agencji w świetle braku danych umożliwiających przyjęcie alternatywnego odsetka zgadzają się z powyższym stwierdzeniem.

Ze względu na stwierdzoną rozbieżność pomiędzy oszacowaną na podstawie danych epidemiologicznych liczbą pacjentów, którzy powinni się kwalifikować do przedmiotowego PL, a rzeczywistą liczbą osób w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy wykorzystano wielkości populacji docelowej, określonej na podstawie protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej z okresu czerwiec 2013 r. – czerwiec 2014 r. Na podstawie danych z tychże protokołów określono średnią miesięczną oraz tygodniową liczbę osób kwalifikowanych do PL (w podziale na subpopulacje pacjentów z PASI > 18 oraz pacjentów z $10 < \text{PASI} \leq 18$), na podstawie której określono łączną liczbę pacjentów leczonych we wnioskowanym PL w roku 2016 oraz 2017. Na ich podstawie oszacowano również liczbę pacjentów leczonych SEC w każdym roku przyjętego horyzontu (przy uwzględnieniu udziałów w rynku SEC w każdej z subpopulacji). Udziały w rynku dla ETA zostały natomiast oszacowane na podstawie AWA dla infliksymabu (nr: AOTMiT-OT-4351-4/2015), zaś udziały INF określono na podstawie opinii eksperta wnioskodawcy (szczegóły przedstawiono w rozdz. 6.3.1.) Udziały pozostałych dwóch leków (UST i ADA) dostępnych w PL zostały oszacowane na podstawie udziałów przyjętych dla INF, ETA oraz SEC (w sc. nowym) oraz założenia o dążeniu do równego podziału pozostałej części rynku pomiędzy te dwa leki. W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dot. udziałów w rynku dla poszczególnych leków (udziały zostały zaokrąglone do całości).

Tabela 37 Udziały dla pacjentów leczonych w ramach obowiązującego PL w latach 2016-2017

Substancja czynna dostępna w ramach przedmiotowego PL	Sc. istniejący		Sc. nowy	
	I rok	I rok	I rok	II rok
Adalimumab (Humira)	28%	29%	23%	24%
Etanercept (Enbrel)	7%	6%	6%	5%
Ustekinumab (Stelara)	30%	30%	25%	25%
Sekukinumab (Cosentyx)	0%	0%	18%	18%
Infliksimab (Remsima)	35%	35%	29%	29%

W przedłożonej AWB uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt kwalifikacji do programu lekowego,
- koszt podania leku i hospitalizacji związanych z PL,
- koszt diagnostyki pacjentów w programie lekowym,
- koszt leków:
 - sekukinumab (Cosentyx),
 - finansowanych w ramach programu lekowego *B.47. Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej*, tj. adalimumabu (Humira), etanerceptu (Enbrel), ustekinumabu (Stelara) i infliksymabu (Remsima);
 - metotreksatu – w ramach leczenia pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie biologiczne (określony jako koszt niezwiązany z PL)
- koszt wizyty kontrolnej pacjentów poza PL, określonego jako świadczenie specjalistyczne 1-go typu (dot. pacjentów z remisją, którzy przekroczyli czas leczenia. Założono, iż są wykonywane 1x/miesiąc).

Szczegółowy opis wartości przyjętych kategorii kosztowych przedstawiono w niniejszej AWA w rozdz. 5.1.2. *Dane wejściowe do modelu*, przy czym w ramach AWB uwzględniono koszty za 1 mg substancji czynnej, dlatego też przedstawiono je ponownie w poniższej tabeli w takiej formie.

Tabela 38 Koszty leków uwzględnione w modelu do AWB

Substancja czynna	Koszt [zł]	Źródło
-------------------	------------	--------

Substancja czynna	Koszt [zł]		Źródło
Sekukinumab			Wniosek o objęcie refundacją
Ustekinumab	325,08		Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r.* ^
Inflixymab	15,08		
Adalimumab	54,55		
Etanercept	20,98		
Metotreksat	NFZ: 0,45	Pacjent: 0,05	

* Zgodnie z dokonaną przez Agencję weryfikacją ceny leków biologicznych wykorzystanych w przedłożonej AWB są zgodne z obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień zakończenia prac nad AWA.

^ **Komentarz Agencji:** w ramach analizy wrażliwości do AWB, wnioskodawca nie przedstawił wariantu analizy z uwzględnieniem cen za 1 mg substancji określonych na podstawie danych DGL. Tym niemniej na podstawie porównania kosztów za 1 mg przyjętych w przedłożonej analizie oraz tych określonych na podstawie danych otrzymanych przez Agencję z NFZ, można stwierdzić, iż ich zaimplementowanie spowodowałoby dalsze zwiększenie inkrementalnych kosztów płatnika publicznego ponoszonych z tytułu pozytywnej decyzji refundacyjnej (koszt za 1 mg substancji czynnych, oszacowany na podstawie danych NFZ, został przedstawiony w rozdz. 3.5. niniejszej AWA).

Komentarz Agencji:

Mając na uwadze fakt, iż koszt metotreksatu był jedynym kosztem uwzględnionym w analizie, w przypadku którego dochodzi do współpłacenia płatnika publicznego i pacjentów oraz niski koszt terapii metotreksatem ponoszony przez pacjenta na cykl w modelu równy 1,41 zł (vs. koszt ponoszony przez NFZ równy 13,49 zł) w niniejszej AWA przedstawiono jedynie wyniki uzyskane przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego. Powyższe uzasadnia dodatkowo fakt, iż uwzględnienie tych wydatków ma znikomy wpływ na wydatki inkrementalne analizy (ich procentowa zmiana przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów oraz przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego wynosi mniej niż 0,01%).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	4 661-6 308*	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	160	160

* **Komentarz Agencji:** W AWB wnioskodawcy nie przedstawiono liczebności populacji pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku w podziale na poszczególne lata przyjętego horyzontu czasowego. Przedstawiony w powyższej tabeli zakres dot. wyników uzyskanych w wyniku przyjęcia skrajnych z odnalezionych odsetków dla chorobowości łuszczycy w populacji osób dorosłych.

W poniższej tabeli przedstawiono strukturę populacji docelowej.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji w rozbiu na poszczególne terapie

Liczba pacjentów	I rok	II rok
Scenariusz aktualny		
SEC	0	0
UST	60	59
ADA	55	57
ETA	14	13
INF	321	321
Razem leczonych biologicznie	449	449
Scenariusz nowy		
SEC	160	160
UST	49	49
ADA	45	47

Liczba pacjentów	I rok	II rok
ETA	11	10
INF	183	183
Razem leczonych biologicznie	449	449

Komentarz Agencji: W powyższej tabeli zaprezentowano zaokrąglone do całości liczby pacjentów przyjmujących poszczególne substancje czynne. W modelu AWB wykorzystano wartości nie zaokrąglone. Z uwagi na powyższe dla scenariusza istniejącego oraz I roku scenariusza nowego wskazane liczebności pacjentów nie sumują się do podanej łącznej liczby pacjentów leczonych biologicznie.

W nadesłanej do Agencji opinii prof. Woźniacka wskazuje, iż początkowo do leczenia SEC w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie się kwalifikować 50 osób. Mając to na uwadze można uznać, iż oszacowanie wnioskodawcy liczby pacjentów, którzy będą stosowali SEC, jest konserwatywne w stosunku do wskazań eksperta, gdyż powoduje wykazanie znacznie wyższych kosztów z perspektywy NFZ, niżeli miałyby to miejsce w przypadku uwzględnienia wielkości populacji wskazanej przez eksperta. Ponadto należy zauważyć, iż wskazana w tej samej opinii, oszacowana przez prof. Woźniacką, liczba osób leczonych w ramach przedmiotowego PL jest zbliżona do tej określonej przez wnioskodawcę (ok. 500 vs 449 osób). Ponadto ekspert podkreślił, iż w rzeczywistości liczba ta może być pomniejszona, np. w wyniku udziału pacjentów w badaniach klinicznych.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty pozostałych leków	36,81	42,24	36,81	42,24
Koszty pozostałe	3,11	3,56	3,11	3,56
Koszty sumaryczne	39,91	45,80	39,91	45,80
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałych leków	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	42,99	52,03	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałych leków	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	3,08	6,23	■	■

W związku z podjęciem pozytywnej decyzji refundacyjnej dla SEC w ramach uzgodnionego projektu PL całkowite wydatki NFZ wzrosną w pierwszym roku refundacji o 3,08 mln zł bez RSS (■) oraz o 6,23 mln zł bez RSS (■) w drugim roku analizowanego horyzontu czasowego.

Komentarz Agencji:

W ramach kategorii kosztowej: *Koszty pozostałych leków*, uwzględniono koszt leków biologicznych finansowanych obecnie w ramach przedmiotowego PL (UST, ADA, ETA i INF) oraz koszty terapii ogólnej z zastosowaniem metotreksatu (u pacjentów, którzy nie osiągnęli adekwatnej odpowiedzi na terapię biologiczną). Natomiast w ramach kategorii: *Koszty pozostałe* uwzględniono koszty związane z PL (wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji, kwalifikacji i monitorowania w PL).

Należy zauważyć, iż w przedłożonej AWB nie wskazano liczby pacjentów, którzy nie przyjmowali leczenia biologicznego lecz otrzymywali metotreksat, jako leczenie wspomagające. Na podstawie analizy przedłożonego

modelu stwierdzono natomiast, iż koszty wskazane dla terapii ogólnej (w której skład wchodzi terapia metotreksatem) zostały oszacowane w oparciu o oszacowania wykonane w ramach analizy ekonomicznej.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

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?	NIE?	Za niewystarczający należy uznać opis na jakiej podstawie oszacowano liczbę pacjentów, którzy będą leczeni SEC, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej. W ramach przedłożonej AWB szczegółowo opisano oszacowania epidemiologiczne, które niemniej jednak nie zostały wykorzystane ostatecznie do oszacowań wyników AWB. Przedstawiony opis dot. liczby nowo włączanych pacjentów do PL, określonych na podstawie protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego nie został bezpośrednio powiązany ze wskazaną liczbą pacjentów leczonych SEC w sc. nowym. Opis przedstawiony w niniejszej AWA został określony na podstawie analizy przedłożonego do AWB modelu.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
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	Przyjęte założenia są również zgodne ze stanem aktualnym na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK?	Założenia dot. zmian w rynku zostały szczegółowo opisane w odniesieniu do liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami biologicznymi. Nie wskazano natomiast założeń na podstawie, których określono wysokość wydatków ponoszonych na terapię metotreksatem.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ (pismo DGL.036.34.2016.W.09442.PD z dnia 19 kwietnia 2016 r.) w 2015 r. w ramach PL leczenia łuszczycy plackowatej leczonych było 451 pacjentów. Ponadto analizując protokół z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia biologicznego łuszczycy plackowatej z dnia 29 marca 2016 r. należy zauważyć, iż liczba osób przebywającym w przedmiotowym PL wynosi 471, przy czym jedynie 273 ma status aktywnie leczonych. Natomiast liczba pacjentów w przedmiotowym PL zgodnie z protokołem z dnia 26 października 2015 r. wynosiła 409. Jak widać oszacowana przez wnioskodawcę łączna liczba pacjentów leczonych w ramach wnioskowanego PL jest bardzo zbliżona do liczby pacjentów leczonych w aktualnie obowiązującym PL (zgodnie z danymi NFZ). Ponadto mieści się ona w zakresie wskazań z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego, co dodatkowo potwierdza prawidłowość oszacowań wnioskodawcy. Wartość ta jest również zbliżona do oszacowania własnego jednego z ekspertów (ok. 500 osób). Niemniej jednak dostępne dane nie pozwalają na zweryfikowanie poprawności oszacowania liczebności populacji leczonej SEC w sc. nowym. Należy podkreślić, iż INF (pomimo refundacji od PASI>10 – łuszczycy o umiarkowanym nasileniu) był stosowany jedynie u 3 pacjentów w 2015 r. (przy czym dostępny był on jedynie w II połowie roku). Na podstawie powyższego można przypuszczać, iż przejście rynku przez SEC, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, nastąpi wolniej niżeli to zostało założone w AWB (osiągnięcie równowagi już w pierwszym roku

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		refundacji). Tym niemniej takie założenie zawyża wydatki inkrementalne prezentowane w analizie.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Należy zauważyć, iż zgodnie z wnioskiem o refundację zadeklarowana liczba opakowań, które wnioskodawca zobowiązał się dostarczyć, jest różna w zależności od roku decyzji (w I roku: 1 480, w II roku: 3 460). Powyższe budzi wątpliwości ze względu na przyjęcie jednakowej liczby pacjentów stosujących SEC w każdym roku horyzontu analizy. Ponadto przy założeniu rozpoczęcia terapii SEC wraz z początkiem roku przez wszystkich 160 pacjentów można oszacować, iż zużytych zostanie 2 720 opakowań, co przekracza zadeklarowaną liczbę opakowań dla I roku obowiązywania decyzji.
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?	TAK	Szczegółowy komentarz został przedstawiony w rozdz. 6.1.1. niniejszej AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Szczegóły analiza wrażliwości. Nie przedstawiono jednak wariantu analizy wrażliwości z wykorzystaniem cen za 1 mg substancji określonych na podstawie danych DGL.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Przedstawiony opis modelu wnioskodawcy nie przedstawia klarownie wszystkich etapów oszacowania wielkości populacji docelowej. Tak jak to zostało opisane w rozdz. 6.1.2. wielkość populacji docelowej została oszacowana na podstawie protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej z okresu od czerwca 2013 r. do czerwca 2014 r. Na podstawie liczby wniosków zakwalifikowanych pozytywnie oraz długości okresów pomiędzy poszczególnymi datami posiedzeń określono średnią miesięczną oraz tygodniową liczbę nowych pacjentów włączanych do PL (w podziale na subpopulacje w zależności od wyniku w PASI). Wykorzystując powyższe wartości określono liczbę pacjentów leczonych w PL w horyzoncie analizy. Tak jak wskazano w tabeli 41 liczebność populacji docelowej jest zbieżna z dostępnymi danymi oraz wskazaniami ekspertów. W celu określenia liczby pacjentów leczonych SEC również wykorzystano średnią liczbę nowych osób w PL w tyg. przy czym skorygowano ją o udziały SEC w każdej z subpopulacji chorych:

- ✓ dla podgrupy z PASI pomiędzy 10 a 18 określono je jako 50% - co stanowiło arbitralne założenie wnioskodawcy wynikające z założenia o równym podziale rynku w tej subpopulacji pomiędzy SEC a INF. Założenie to przetestowano w ramach analizy wrażliwości. Na podstawie uzyskanych w niej wyników widocznym jest, iż przedłożona analiza jest bardzo wrażliwa na to założenie. Ze względu na fakt, iż na stronie 32 wskazano, iż w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze skrajne (0% i 100%), zaś w tabeli 45 wskazano, iż testowano wartości skrajne równe odpowiednio 40 i 60% w ramach oszacowań własnych Agencji wykonano obliczenia własne przy uwzględnieniu najbardziej skrajnych parametrów.
- ✓ dla podgrupy PASI > 18 określono je na 17,5%, co stanowi połowę z udziałów, które zgodnie z opinią [redacted] [redacted].

⁶ **Komentarz Agencji:** Zgodnie z przekazaną notatką ekspert wnioskodawcy wskazał, iż: „ [redacted] Wnioskodawca przyjął, iż ze względu na fakt, iż INF wszedł do PL od lipca 2015 r. przejął on 35% udziałów w rynku leków refundowanych w ramach obecnie obowiązującego PL ([redacted]). Uwzględnienie dla SEC połowy tego odsetka wiąże się z równym podziałem udziałów w rynku w scenariuszu nowym pomiędzy SEC a INF. Jednakże mając na uwadze, iż w ramach przedłożonej AKL nie wykazano, że SEC jest lepszy niż INF (wyniki dla INF wskazywały wręcz na jego przewagę w odniesieniu do skuteczności), jak również uwzględniając przesunięcie w czasie względem wejścia do PL INF, a rozpoczęciem refundacji SEC, przyjmowanie powyższego założenia budzi wątpliwości. Należy również podkreślić, iż INF podawany jest w postaci wlewu dożylnego – co wymaga hospitalizacji pacjenta, zaś SEC jest podawany we wstrzyknięciu podskórnym, które odbywa się w ramach wizyty ambulatoryjnej. Powyższa różnica może potencjalnie wiązać się z preferencją pacjenta w stosunku do przyjmowania SEC względem INF. Z drugiej strony po dawkach początkowych INF jest podawany co 8 tyg., a więc rzadziej niż SEC, co może sugerować, iż z uwagi na rzadsze podanie więcej pacjentów będzie preferować przyjmowanie INF. W związku z powyższym przyjęcie równego podziału rynku pomiędzy INF i SEC jest

Odsetek ten był również testowany w ramach analizy wrażliwości. Wykazała ona, iż przedłożony model jest również wrażliwy na zmiany tego parametru.

Ze względu na fakt, iż od chwili włączenia do przedmiotowego PL INF (od lipca 2015 r.) jest jedynym lekiem, który jest refundowany w populacji pacjentów z PASI>10, oraz żaden z innych produktów leczniczych refundowanych ramach tegoż PL nie otrzymał pozytywnej decyzji refundacyjnej dla poszerzenia populacji docelowej o podgrupę pacjentów z PASI pomiędzy 10 a 18, nie jest możliwe porównanie przyjętych założeń o przejęciu przez SEC rynku pozostałych leków z historycznymi zmianami w rynku. Dlatego też pomimo opisanych wcześniej niepewności należy, uznać, iż nie stanowią one ograniczenia analizy w kontekście zasadności przyjęcia ww. założeń. Niemniej jednak wpływają one na wiarygodność uzyskanych oszacowań. Ponadto przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości potwierdza, iż pomimo dużej wrażliwości modelu na zmiany założeń dot. udziałów w rynku SEC, nie dochodzi do zmiany wnioskowania z przedłożonej analizy (objęcie refundacją SEC wiąże się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego).

Odsetek pacjentów, którzy będą otrzymywać ETA w kolejnych latach przyjętego w analizie horyzontu czasowego oszacowano natomiast na podstawie danych przedstawionym w AWA dla infliksymabu (nr: AOTMiT-OT-4351-4/2015). Przyjęto na jej podstawie, iż w 2016 r. ETA będzie przyjmować 7% pacjentów włączonych do PL, zaś w 2017 r. 6%. Należy niemniej zauważyć, iż wyniki wykorzystane do oszacowania tych odsetków, przedstawione w tabl. 13 AWB wnioskodawcy, zostały nieprawidłowo przeklejone z ww. AWA. Wyniki przedstawione dla 2015 dot. w rzeczywistości liczby pacjentów, którzy będą otrzymywać poszczególne leki w 2017 r. w sc. istniejącym analizie wpływu na budżet, przeprowadzonej dla INF. Natomiast liczebności wskazane w teście tabeli dla 2016 i 2017 r. odpowiadają wartościom wskazanym dla 2015 i 2016 r. sc. nowego w AWA dla INF. Natomiast w przypadku uwzględnienia danych przedstawionych w teście AWA dla roku 2016 i 2017, udziały w rynku dla ETA powinny wynosić w każdym roku przedłożonej AWB ok. 6% (6,3% w 2016 r, oraz 5,5% w 2017 r.) Uwzględnienie takich udziałów w rynku dla ETA nie wpływa na wysokość łącznych kosztów inkrementalnych wykazanych w AWB, gdyż zmienia jedynie proporcjonalnie wydatki ponoszone na poszczególne leki (ETA, UST i ADA).

Ponadto porównując udziały przyjęte w przedłożonej AWB dla pozostałych dwóch leków (UST i ADA) z ich udziałami uwzględnionymi w AWA dla ADA (nr: AOTMiT-OT-4351-30/2015), widocznym jest fakt, iż udziały uwzględnione dla ADA w sc. istniejącym teście analizy (26%) są zbliżone do tych uwzględnionych w ramach ocenianej AWB. Natomiast uwzględnione w AWB wnioskodawcy udziały UST w rynku (30%) są wyższe niżeli te wskazane w AWA dla ADA (25%). Ma to również związek z faktem, iż w AWA dla ADA uwzględniono wyższy udział INF w rynku względem tego uwzględnionego w niniejszej analizie (43 vs 35%). Różnica ta może być spowodowana różnicą w podstawowym założeniu dot. dostępności INF (w ramach AWA dla ADA przyjęto, iż jest on refundowany jedynie w ramach JGP, tym czasem w niniejszej AWA założono, zgodnie z obecną sytuacją, iż jest on dostępny jedynie w ramach przedmiotowego PL). Natomiast porównując przyjęte założenia dot. udziałów w rynku leków w sc. istniejącym w otrzymanymi od NFZ danymi należy zauważyć, iż udziały ADA i UST są znacznie wyższe niżeli założone (odpowiednio 50,8 oraz 48,1%). Widocznym jest również fakt, iż udziały ADA przewyższyły w 2014 r. udziały UST, tym niemniej w świetle otrzymanych danych założenie o dążeniu równego podziału udziałów tych leków między sobą jest zgodne z rzeczywistym trendem. Rzeczywisty udział INF w rynku w 2015 r. był znacznie niższy niżeli ten założony w analizie, tym niemniej należy pamiętać, iż był on dostępny od lipca 2015 r. i możliwy jest wzrost jego udziałów w latach 2016 i 2017.

W modelu do AWB wnioskodawcy wykorzystano również wyniki modelu do AE w zakresie średniej masy ciała pacjentów (potrzebnej do określenia zużycia INF) oraz odsetka pacjentów z masą ciała > 100 kg (przy wadze powyżej 100 kg zmienia się dawka UST z 45 do 90 mg). Przyjęto, iż średnia masa ciała pacjentów wynosi 86,5 kg, zaś odsetek osób z masą ciała > 100 kg jest równy 26,6%. Porównując te wartości z założeniami analiz dla leków stosowanych w przedmiotowym PL dotychczas ocenianych w ramach wnioskowanego PL można zauważyć, iż:

- masa ciała przyjęta w niniejszej analizie jest niższa niż masa ciała uwzględniona w analizie dla leku Humira (88,79 kg) oraz dla leku Stelara⁷ (87 kg). Wartość masy ciała nie była testowana w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy. W związku z powyższym w ramach obliczeń własnych Agencji

wątpliwe, tym niemniej nie ma dostępnych danych umożliwiających przewidzenie rzeczywistego przebiegu ustalenia równowagi w rynku pomiędzy tymi 2 technologiami lekowymi.

⁷ AWA nr AOTMiT-OT-4351-29/2015

sprawdzono wpływ przyjęcia największej ze wskazanych powyżej średnich mas ciała pacjenta na wyniki analizy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 6.3.3., tym niemniej przyjęcie wyższej masy ciała powoduje podwyższenie kosztów terapii INF, co natomiast wiąże się ze spadkiem łącznych kosztów inkrementalnych (z uwagi na większe zmniejszenie się kosztów związanych z leczeniem INF, w przypadku przejmowania jego udziałów w rynku przez SEK). W skutek powyższej zmiany nie dochodzi jednak do zmiany wnioskowania;

- przyjęty odsetek chorych z masą ciała powyżej 100 kg jest zbliżony do tego wykorzystanego w analizie dla leku Remsima (26,3%) oraz jest niższy niżeli przyjęte w analizach dla leków: Stelara (28,7%), czy Humira (32,5%). Należy jednak zauważyć, iż zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ w ramach prac nad AWA dla leku Humira, analitycy Agencji stwierdzili, iż średnia dawka UST przy uwzględnieniu odsetka pacjentów z masą ciała > 100 kg na poziomie 32,5%, przewyższa średnią dawkę UST wynikającą z danych NFZ (59,62 vs 51,15 mg). Powyższe wskazuje, iż przyjęcie niższej wartości tego odsetka jest zasadne. Ponadto należy zauważyć, iż wpływ wartości tego odsetka był testowany w ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy (wariant A). Na podstawie uzyskanych wyników, iż ma on znikomy wpływ na uzyskane wyniki (rzędu $\pm 1-2\%$ względem wyników uzyskanych w analizie podstawowej).

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,

W wyniku powyższego nie stwierdzono błędów konstrukcyjnych modelu. Zidentyfikowano jedynie rozbieżność w zakresie wartości uwzględnionych w modelu, a tym opisanych w wersjach papierowych AWB (szczegółowo zostały opisane powyżej).

Poniżej przedstawiono ograniczenia przedłożonej AWB wskazane przez wnioskodawcę. Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji zostały opisane wcześniej.

- *W oszacowaniach wydatków założono, że rok kalendarzowy ma 52 tygodnie. Jednak założenie to nie wpływa znacząco na wyniki analizy.*
- *Dla uproszczenia analizy przyjęto założenie o braku zmian terapii na inny lek biologiczny, tzn. pacjent rozpoczynający leczenie danym lekiem biologicznym kontynuuje je tak długo jak jest to możliwe i w przypadku nawrotu choroby ponownie leczony jest tym samym preparatem. Ze względu na fakt, iż skorzystano z rozpowszechnienia terapii biologicznych w danym punkcie czasowym, a nie udziałów terapii które stosowane są w momencie rozpoczęcia leczenia należy przypuszczać, iż założenie to nie wpływa na wyniki analizy.*
- *Oszacowania analizy wpływu na budżet oparto na podstawie symulacji analizy ekonomicznej [25], stąd też ograniczenia analizy ekonomicznej związane z szacowaniem tych prawdopodobieństw dotyczą również niniejszej analizy.*

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono warianty, które testowano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 43 Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Wariant – testowany parametr	Wartość parametru		
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
A – Odsetek osób z masą ciała powyżej 100 kg [%]	A0: 26,6	A1: 21	A2: 39
B – Udziały SEC w populacji kwalifikującej się do leczenia w ramach PL z $10 < \text{PASI} \leq 18$ [%]	B0: 50	B1: 40	B2: 60
C – Udziały SEC w populacji kwalifikującej się do leczenia w ramach PL z $\text{PASI} > 18$ [%]	C0: 17,5	C1: 10	C2: 35
D – Udziały schematów dawkowania ETA [%]	D0: 25 mg 2x/tydz. przez 24 tyg.: 31 50 mg 1x/tydz. przez 24 tyg.: 5 50 mg 2x/tydz. przez 12 tyg.,	Warianty D1 do D4 dot. testowania wpływu uwzględnienia tylko jednego z możliwych schematów	

Wariant – testowany parametr	Wartość parametru	
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
	następnie 25 mg 2x/tydz.: 56 50 mg 2x/tydz. przez 12 tyg., następnie 50 mg 1x/tydz.: 9	dawkowania ETA dla wszystkich pacjentów (100% udziałów)
E - Odsetek podań INF rozliczanych jako podanie w trybie ambulatoryjnym [%]	E0: 33	E1: 0 E2: 100
F – Parametr średniej rozkładu normalnego dla BSA, DLQI i PASI	F0: Mediana	F1: Średnia
G – Częstotliwość podawania podtrzymujących dawek SEK	G0: co 4 tyg.	G1: co miesiąc

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy (z uwzględnieniem RSS z perspektywy płatnika publicznego), dla wariantów dla których wykazano największą (> 10%) zmianę wysokości wydatków na wnioskowany lek i/lub wydatków całkowitych. Zmiany wyników AWB wykazane w analizie wrażliwości względem wyników uzyskanych w analizie podstawowej bez uwzględnienia RSS są analogiczne do tych zaprezentowanych w tabeli poniżej.

Tabela 44 Wybrane wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy (z uwzględnieniem RSS)

Wariant	Kategoria	Wydatki w kolejnych latach [mln zł]		Zmiana % względem analizy podstawowej	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	Wydatki na SEC			-	-
	Wydatki całkowite			-	-
Wariant B1 (minimalny)	Wydatki na SEC				
	Wydatki całkowite			-17%	-16%
Wariant B2	Wydatki na SEC				
	Wydatki całkowite			18%	16%
Wariant C2 (maksymalny)	Wydatki na SEC				
	Wydatki całkowite			13%	19%
Wariant F1	Wydatki na SEC				
	Wydatki całkowite			-14%	-13%
Wariant G1	Wydatki na SEC				
	Wydatki całkowite			-8%	-15%

Największy wpływ na wysokość wydatków płatnika publicznego ponoszonych z tytułu rozpoczęcia refundacji SEC ma testowanie maksymalnego udziału SEC w subpopulacji pacjentów z PASI>18. Również testowanie maksymalnego udziału w rynku SEC w subpopulacji chorych z 10<PASI<=18 wpływa w sposób istotny na wydatki ponoszone przez NFZ (zwiększa zarówno wydatki na SEC jak i wydatki całkowite). Natomiast przyjęcie mniejszej niż w analizie podstawowej wartości udziałów SEC w subpopulacji pacjentów z 10<PASI<=18 spowodowało największą redukcję wydatków inkrementalnych spośród wszystkich analizowanych w analizie wrażliwości wariantów. Niemniej jednak w żadnym z analizowanych wariantów nie uzyskano wyników zmieniających z wnioskowanie z analizy podstawowej, a wykazane dodatkowe wydatki inkrementalne niezależnie od wariantu mieściły się zawsze w obrębie tego samego rzędu wielkości co wyniki analizy podstawowej. Zawsze objęcie refundacją SEC w populacji pacjentów z PASI >10 wiązało się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego mieszczących się (przy uwzględnieniu RSS)

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Dodatkowe warianty analizy wrażliwości:

W ramach obliczeń własnych Agencji wykonano dodatkowe warianty jednokierunkowej analizy wrażliwości:

- wariant M1: uwzględniono średnią masę ciała pacjenta wykorzystaną w analizie dla leku Humira (88,79 kg);
- warianty B3 i B4: udziały SEC w populacji kwalifikującej się do leczenia w ramach PL z 10<PASI<=18 wskazane w rozdz. 2.9.2.2. AWB wnioskodawcy: B3: 0% (SEK w sc. nowym nie będzie stosowany w subpopulacji pacjentów z 10<PASI<=18 – w populacji tej będzie stosowany jedynie INF), B4: 100% (SEK będzie stosowany u wszystkich pacjentów z subpopulacji 10<PASI<=18, co oznacza, iż INF będzie stosowany jedynie u 29% pacjentów z PASI>18).

Wyniki dla powyższych wariantów zostały przedstawione w tabeli poniżej (w celu zachowania przejrzystości wykonano oszacowania jedynie przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS z perspektywy NFZ).

Tabela 45 Wyniki dodatkowej analizy wrażliwości przeprowadzone przez Agencję(z uwzględnieniem RSS)

Wariant	Kategoria	Wydatki w kolejnych latach [mln zł]		Zmiana % względem analizy podstawowej	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa	Wydatki na SEC	■	■	-	-
	Wydatki na INF	■	■	-	-
	Wydatki całkowite	■	■	-	-
Wariant B3	Wydatki na SEC	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	-88%	-80%
Wariant B4	Wydatki na SEC	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	88%	80%
Wariant M1	Wydatki na SEC	■	■	■	■
	Wydatki na INF	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	-5%	-5%

Na podstawie powyższych wyników widać, iż w przypadku, gdyby SEC został objęty refundacją jedynie w subpopulacji chorych z PASI>18 (tak jak ma to miejsce dla wszystkich leków biologicznych podawanych w iniekcji podskórnej, dostępnych obecnie w PL leczenia łuszczycy plackowatej) pozytywna decyzja refundacyjna nadal będzie się wiązać ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego, tym niemniej będą one znacznie niższe (o ok. 80-88%) niżeli w przypadku objęcia refundacją w całej wnioskowanej populacji. Należy pamiętać, iż dodatkowe oszacowania wykonane w ramach wariantu B mają charakter jedynie poglądowy, gdyż nie wydaje się możliwe, aby SEC przejął wszystkie udziały INF (w świetle braku wykazania wyższej skuteczności SEC w porównaniu do INF), bądź też nie przejął żadnych udziałów INF w populacji pacjentów z PASI>10 a <=18.

Wariant M1 pokazuje natomiast, iż przyjęcie większej średniej masy ciała pacjenta ma wpływ na wykazane wydatki inkrementalne, tym niemniej nie jest on znaczący.

6.4. Komentarz Agencji

Przedłożona AWB wykazała, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanego leku dojdzie do wzrostu wydatków płatnika publicznego (zarówno przy uwzględnieniu zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka jak i też w przypadku jego nieuwzględnienia). Ponadto również w każdym z wariantów testowanych w ramach analizy wrażliwości również wykazano wzrost wydatków płatnika publicznego.

Zgodnie z dostępnymi danymi (protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej, dane NFZ oraz oszacowania eksperta) można stwierdzić, iż oszacowanie wnioskodawcy łącznej liczby pacjentów leczonych w programie lekowym jest zbliżone do wartości rzeczywistej. Niemniej jednak dostępne dane nie pozwalają na określenie czy założona zmiana w udziałach w rynku poszczególnych leków, spowodowana wprowadzeniem do przedmiotowego PL SEC jest prawidłowa. Dotychczas nie doszło bowiem do sytuacji, w której do przedmiotowego PL od momentu, kiedy INF był już refundowany w ramach tegoż PL, włączono by inny lek z kryterium kwalifikacji do terapii określonym na PASI>10 (łuszczycy umiarkowana). W związku z powyższym w ramach przedłożonego modelu przyjęto arbitralne założenia o podziale rynku (opierając je częściowo o opinię eksperta klinicznego). Należy tutaj zauważyć, iż zgodnie z dostarczonymi materiałami opinia ta dotyczyła leku lepszego od obecnych w PL. Tym samym w świetle wyników przedłożonej analizy klinicznej dla porównania SEC vs INF uwzględnienie wskazanego przez eksperta odsetka nie jest zgodne z treścią jego opinii. Powyższe ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników, tym niemniej ze względu na wspomniany brak danych umożliwiających przeprowadzenie alternatywnych oszacowań oraz sprawdzenie wpływu tych parametrów w ramach analizy wrażliwości, należy uznać zastosowane podejście za właściwe.

Należy podkreślić, iż spośród wszystkich finansowanych obecnie ze środków publicznych leków biologicznych, jedynie INF jest również refundowany u pacjentów z postacią umiarkowaną łuszczycy plackowatej (PASI>10 a <=18). Pozostałe leki są natomiast dostępne jedynie dla chorych z ciężką postacią tej choroby (PASI>18). Jest to o tyle istotne, iż w ramach przedłożonej AKL dla porównania SEC z INF nie wykazano przewagi wnioskowanego leku, co dodatkowo poddaje w wątpliwość przyjęcie równego podziału rynku pacjentów z umiarkowaną postacią choroby pomiędzy INF i SEC w sc. nowym. Potencjalnie ze względu na brak dowodów na wyższą skuteczność SEC, oraz częstsze jego podawanie SEC może być stosowany u niższego odsetka

pacjentów niż INF. Wówczas jednakże przedstawione oszacowania byłyby konserwatywne. Należy jednakże zauważyć, iż SEC jest podawany s.c. zaś INF i.v., co może natomiast przemawiać na korzyść stosowania wnioskowanego leku przez pacjentów z umiarkowaną łuszczycą względem stosowania INF.

Szczegółowe porównanie założeń przedłożonej AWB z założeniami wykorzystanymi w analizach dla innych leków biologicznych dostępnych w ramach PL: *Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)*, zostało szczegółowo przedstawione w rozdz. 6.3.1. Podsumowując wyniki tegoż porównania można stwierdzić, iż przyjęte założenia są zbieżne z tymi uwzględnionymi w poszczególnych analizach. W przypadku stwierdzenia rozbieżności wykonano analizy wrażliwości.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym głównym źródłem oszczędności ma być:

- zaproponowany przez wnioskodawcę instrument podziału ryzyka;
- zmiany wprowadzone do grupy 45.0 (podział tej grupy na dwie na preparaty jednoskładnikowe i złożone).

Oszacowania AR wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z 2-letnim horyzontem czasowym, przyjętym w przedłożonej AWB. Scenariusz prognozowany analizy zawiera kalkulacje dotyczące instrumentu podziału ryzyka (RSS) [redacted]

Tabela 46. Wydatki ponoszone przez NFZ i oszczędności wynikające z zaproponowanego RSS [zł]

Kategoria kosztowa	2016	2017
Scenariusz aktualny	39 912 009	45 802 135
Bez uwzględnienia RSS		
Scenariusz prognozowany bez RSS	42 992 698	52 028 100
Wydatki inkrementalne bez RSS	3 080 689	6 225 965
Uwzględniając RSS		
Oszczędności związane z RSS	[redacted]	[redacted]
Scenariusz prognozowany z RSS	[redacted]	[redacted]
Wydatki inkrementalne z RSS	[redacted]	[redacted]

Zdaniem analityków Agencji implementacja RSS, który jako załącznik do wniosku stanowi integralną część ewentualnej decyzji refundacyjnej, nie powinien stanowić elementu AR.

Drugim zaproponowanym rozwiązaniem jest wprowadzenie zmian w grupie limitowej 45.0. W chwili obecnej, w przedmiotowej grupie limitowej finansowane są zarówno produkty o jednej substancji czynnej jak i produkty złożone zawierające mieszkankę dwóch substancji czynnych. Wnioskodawca zaproponował rozdzielenie grupy 45.0 na dwie tj. 45.1 – Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe oraz 45.2 – Antagoniści angiotensyny II - produkty złożone, a także zmiana sposobu wyznaczania PDD. Wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie, iż zgodnie z wytycznymi WHO dotyczącymi wyznaczania wielkości DDD, dla preparatów złożonych stosowanych w leczeniu nadciśnienia (...) wartość ta nie powinna zależeć od ilości substancji czynnej zawartej w tabletkach, ale od liczby podań preparatu dziennie (tzn. jeśli lek jest podawany 2 razy na dobę, jego DDD wynosi 2, itd.). W przypadku produktów złożonych stosowanych w leczeniu nadciśnienia, w zaleceniach rejestracyjnych wskazano, że leczenie powinno rozpocząć się od jednej tabletki dziennie. Dawki leków można w niektórych przypadkach zwiększać do dwóch tabletek dziennie, które można stosować zamiennie z jedną tabletką preparatu o zwiększonej dawce w tabletkach. W związku z powyższym wnioskodawca proponuje aby rzeczywistą dawką dobową była 1 tabletki dziennie, niezależnie od zawartości substancji czynnych w tabletkach.

Tabela 47. Proponowane zmiany w sposobie wyznaczania PDD

Substancja czynna	DDD (WHO)	PDD obecne	PDD proponowane
Candesartanum	8 mg	8 mg	8 mg
Eprosartanum	600 mg	600 mg	600 mg
Irbesartanum	150 mg	150 mg	150 mg
Losartanum	50 mg	50 mg	50 mg
Telmisartanum	40 mg	40 mg	40 mg
Valsartanum	80 mg	80 mg	80 mg
Candesartanum cilexetilum + Hydrochlorothiazidum	x	8 mg	1 tabl.
Losartanum + Hydrochlorothiazidum	x	50 mg	1 tabl.
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum	x	40 mg	1 tabl.
Valsartanum + Hydrochlorothiazidum	x	80 mg	1 tabl.
Losartanum + Amlodipinum	x	50 mg	1 tabl.

W wyniku przedstawionych powyżej zmian w grupie limitowej 45.0 wnioskodawca oszacował oszczędności, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Oszczędności związane ze zmianami w grupie limitowej [zł]

Kategoria	2016	2017
Oszczędności związane ze zmianami w grupie 45.0		

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy racjonalizacyjnej.

Tabela 49. Wyniki AR [mln zł]

Kategoria	2016	2017	2016	2017
	Bez RSS		Z RSS	
Wyniki AWB	3,08	6,23		
Oszczędności związane z RSS			*	*
Oszczędności NFZ związane z zmianą w grupie 45.0				
Koszty inkrementalne z uwzględnieniem proponowanych oszczędności	-36,49	-34,18	-36,49 [#]	-34,18 [#]

* zaproponowany RSS zawarty jest w wyniku AWB

[#] Rozbieżność kosztu inkrementalnego wynikającego z uwzględnienia proponowanych oszczędności względem przedstawionej powyżej wartości tj. wyniku AWB i wartości oszczędności wynika z zaokrągleń przedstawionych wartości.

Zaproponowany RSS jest integralną częścią ewentualnej decyzji refundacyjnej, w związku z czym nie powinien być przedstawiony jako źródło oszczędności. Niemniej jednak zaproponowane rozwiązanie polegające na wprowadzeniu zmian do grupy limitowej 45.0 jest w stanie w pełni pokryć wydatki inkrementalne wykazane w ramach AWB.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperci od których Agencja otrzymała opinie nie wskazali uwag odnoszących się bezpośrednio do treści uzgodnionego projektu PL. W związku z powyższym w ramach niniejszego rozdziału przedstawiono porównanie uzgodnionego projektu PL z aktualnie obowiązującym PL oraz zaleceniami PTD z 2014 r.

Zapisy uzgodnionego projektu programu lekowego *Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)* są zgodne z treścią obecnie obowiązującego PL w leczeniu łuszczycy plackowatej. Przede wszystkim tożsame są kryteria włączenia dot. nasilenia procesu łuszczycowego określonego poszczególnymi wskaźnikami (konieczność spełnienia wszystkich warunków łącznie: PASI > 10 albo 18 oraz DLQI > 10 oraz BSA > 10). Jest to tym bardziej istotne, iż zgodnie z konsensusem ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2014 r. oraz konsensusem europejskim: *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)*. Zaś w dalszej części wytycznych PTD zawarto informację, iż: *„Do leczenia biologicznego, podobnie jak do pozostałych metod leczenia ogólnego, kwalifikują się pacjenci, którzy spełniają kryterium ciężkości choroby (PASI > 10 pkt i/lub BSA > 10% oraz DLQI > 10 pkt). W porównaniu z wcześniejszymi rekomendacjami PTD 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.*” Oznacza to, iż kryterium dot. umiarkowanej ciężkości łuszczycy zawarte w PL nie jest zgodne z aktualnym stanowiskiem ekspertów klinicznych. Powyższa zmiana została uzasadniona przez autorów przedmiotowych wytycznych poprzez powołanie się na zdobyte doświadczenie w stosowaniu leków biologicznych oraz konieczność dostosowania wytycznych polskich do światowych trendów. Eksperci PTD wskazali ponadto, iż *„PTD negatywnie ocenia podwyższenie kryterium kwalifikującego do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych w Polsce do PASI ≥ 18 pkt jako nieuzasadnione ani względami naukowymi, ani medycznymi.*”

Eksperci PTD zgadzają się natomiast z obowiązującym ograniczeniem populacji docelowej PL do chorych, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej 2 różnych spośród wymienionych w PL metod terapii ogólnej lub z przeciwwskazaniami do jej stosowania, bądź też objawami nietolerancji. Powyższe jest uzasadnione względami ekonomicznymi.

Wskazana w uzgodnionym projekcie programu lekowego długość terapii jest tożsama z długością trwania terapii dla INF (96 tyg.) Należy jednakże podkreślić, iż nie są dostępne wyniki badań klinicznych dla tak długiego okresu obserwacji (maksymalny okres to 52 tyg.)

Zgodnie z zapisami uzgodnionego projektu PL: *„Terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie: (...) po 16 i 28 tygodniach od podania pierwszej dawki adalimumabu lub sekukinumabu*”. Tym czasem zgodnie z ChPL Cosentyx potwierdzenie znajduje jedynie zalecenie przerwania terapii po 16 tyg. leczenia, jeżeli nie wykazano u tych pacjentów żadnej odpowiedzi. Nie uwzględniono w nim jednak ponownej oceny odpowiedzi po 28 tyg. Niemniej jednak w ChPL wskazano dodatkowo, że jeżeli u pacjenta, u którego stwierdzono częściową odpowiedź na początku leczenia możliwym jest wystąpienie dalszej poprawy w miarę kontynuowania leczenia po upływie 16 tyg. leczenia. Potencjalnie powyższy zapis mógł być źródłem wskazania drugiego terminu oceny dla SEC (analogicznie jak ma to miejsce obecnie dla ADA).

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie badań diagnostycznych wskazanych jako badania diagnostyczne wykonane w ramach PL (zgodnie z jego uzgodnionym projektem) oraz listy badań zalecanych przez ekspertów PTD w wytycznych *PTD 2014*. Należy zauważyć, iż zapisy uzgodnionego projektu PL są tożsame we wskazanym zakresie z treścią obecnie obowiązującego PL. Ponadto większość z nich jest również wskazywana przez wytyczne *PTD 2014*, ewentualne rozbieżności zostały skomentowane w tabeli.

Tabela 50 Porównanie zapisów uzgodnionego projektu PL z wytycznymi PTD dla zalecanych badań*

Obecny PL (Uzgodniony Projekt PL)	Wytyczne PTD 2014	Komentarz
<p>Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>morfologia krwi z rozmazem</u>; badanie ogólne moczu; <u>odczyn Biernackiego OB</u>; <u>aminotransferaza asparaginianowa AspAT</u>; <u>aminotransferaza alaninowa AIAT</u>; <u>kreatynina i mocznik w surowicy</u>; <u>próba tuberkulinowa lub test Quantiferon</u>; <u>RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją)</u>; <u>EKG z opisem (w przypadku pacjentów w wieku od 6 do 18 lat – do decyzji lekarza prowadzącego)</u>; <u>obecność antygenu HBS</u>; <u>przeciwciała anty-HCV (w przypadku pozytywnego wyniku należy oznaczyć PCR HCV metodą ilościową)</u>; <u>przeciwciała anty-HIV</u>; <u>przeciwciała przeciwko Borrelia burgdorferi</u>; USG jamy brzusznej; ASO; <u>przeciwciała ANA</u>; VDRL; <u>konsultacje lekarskie w kierunku ognisk siejących (laryngologiczna, stomatologiczna, ginekologiczna)</u>; <u>wykluczenie ciąży</u>; wykonanie zdjęć miejsc dotkniętych łuszczycą (w celu dołączenia zdjęć-plików *.jpg do dokumentacji przekazywanej do Zespołu Koordynacyjnego); <u>CRP</u>. 	<p>Przed leczeniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>morfologia krwi z rozmazem</u> <u>aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AIAT, GGTP)</u> <u>stężenie kreatyniny i glukozy w surowicy</u> <u>CRP, OB</u> <u>test ciążowy</u> <u>badania wirusologiczne wątroby (WZWB, WZWC)</u> <u>oznaczenie obecności przeciwciał przeciwdądrowych (ANA)</u> <u>badanie na nosicielstwo HIV</u> <u>EKG</u> <u>RTG płuc</u> <u>badanie na obecność prątków gruźlicy (np. IGRA – Quantiferon TB gold)</u> <u>badania w kierunku boreliozy (w uzasadnionych przypadkach)</u> <u>konsultacja laryngologiczna</u> <u>konsultacja stomatologiczna</u> <u>konsultacja ginekologiczna</u> 	<p>Należy zauważyć, iż wytyczne PTD zalecają przeprowadzenie diagnostyki w kierunku boreliozy jedynie w uzasadnionych przypadkach, natomiast PL wymaga przeprowadzenia tego badania u każdego pacjenta.</p> <p>Określenie poziomu mocznika w surowicy nie zostało wskazane w wytycznych PTD, tym niemniej wymóg ten ma na celu określenie funkcji nerek (razem z określeniem poziomu kreatyniny), co w świetle braku danych farmakokinetycznych dot. pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest zasadne. Tym niemniej należy zauważyć, iż w ChPL Cosentyx wskazano, że <i>należy spodziewać się, że wydalanie produktu leczniczego Cosentyx w postaci niezmienionej, jako przeciwciała monoklonalnego IgG z moczem będzie małe i pozbawione istotnego znaczenia</i>. A więc nie powinno mieć wpływu na zalecane dawkowanie SEC (tym niemniej nie zostało one wskazane w ChPL).</p> <p>USG jamy brzusznej nie zostało również wskazane w PTD 2014, tym niemniej ma najprawdopodobniej na celu wykrycie ewentualnych patologii wątroby, co również może być zasadne w świetle braku określonego dawkowania SEC u chorych z zaburzeniami czynności wątroby.</p> <p>Również określanie ASO oraz VDRL nie było zalecane przez wytyczne PTD, ani nie znajdują odzwierciedlenia w ChPL. Tym niemniej należy podkreślić, iż wytyczne PTD wskazują, iż przed rozpoczęciem terapii biologicznej należy w pierwszej kolejności wykluczyć obecność u chorego chorób zakaźnych, zwłaszcza utajonych, oraz schorzeń nowotworowych. Dlatego też przeprowadzenie badań diagnostycznych w kierunku kiły, czy zakażenia paciorkowcami jest zasadne.</p>
<p>Monitorowanie leczenia: (...)</p> <p>2. Monitorowanie terapii ustekinumabem albo adalimumabem (albo sekukinumabem) - po 4 tyg. (+/-7dni) od I podania leku, a następnie co 12 tyg. (+/-7dni), należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>morfologię krwi z rozmazem</u>, <u>odczyn Biernackiego OB</u>, <u>CRP</u>, <u>aminotransferazę alaninową AIAT</u>, <u>aminotransferazę asparaginową AspAT</u>, <u>stężenie kreatyniny w surowicy</u>, ocenę nasilenia zmian łuszczykowych w skali PASI, DLQI i BSA. Ponadto, w 28 tyg. od podania I dawki UST albo w 16 i 28 tyg. od podania I dawki ADA albo SEC, a następnie w 40 tyg., do dokumentacji dołączyć zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których 	<p>Raz na 3 miesiące</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>morfologia krwi z rozmazem</u> <u>aktywność enzymów wątrobowych (AspAT, AIAT, GGTP)</u> <u>stężenie kreatyniny i glukozy w surowicy</u> <u>CRP, OB</u> test ciążowy <p>Raz na rok</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>RTG klatki piersiowej</u> <u>badanie na obecność prątków gruźlicy (np. IGRA – Quantiferon TB gold)</u> <u>oznaczenie obecności przeciwciał przeciwdądrowych (ANA)</u> <u>EKG</u> 	<p>Badania wskazane jako monitorowanie leczenia SEC w uzgodnionym projekcie PL są zgodne z badaniami wskazanym w wytyczny PTD 2014.</p>

Obecny PL (Uzgodniony Projekt PL)	Wytyczne <i>PTD 2014</i>	Komentarz
<p>uzyskano adekwatną odpowiedź na leczenie UST w 28, a następnie 40 tyg. albo ADA (lub SEK) w 16, a następnie 28 tyg. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej,</p> <p>8) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych;</p> <p>4. <u>co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG oraz RTG klatki piersiowej lub test Quantiferon;</u></p> <p>5. w przypadku pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność przeciwciał anty-HCV należy co 12 tyg. wykonać oznaczenie PCR HCV metodą ilościową.</p>		

* W tabeli podkreślono te badania, które są zgodne z zaleceniami PTD.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Cosentyxu (sekukinumabu) we wskazaniu leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego 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 15.03.2016 r. przy zastosowaniu słów: „Cosentyx” lub „sekukinumab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (NICE 2015, SMC 2015, PBAC 2015, CADTH 2014) i 1 rekomendację negatywną (IQWiG 2015). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na lepszą skuteczność sekukinumabu w porównaniu do PLC lub innych leków biologicznych. Dodatkowo w pozytywnych rekomendacjach wskazano warunki refundacji (kwalifikacja pacjentów do terapii SEC po spełnieniu określonych kryteriów, do których zaliczały się m.in.: ocena w skali PASI oraz DLQI > 10, brak odpowiedzi na leczenie systemowe, a także koszty terapii SEC, które nie powinny przekraczać kosztów terapii najtańszym lekiem biologicznym aktualnie refundowanym). W rekomendacji negatywnej zwrócono uwagę na brak udowodnionych korzyści wynikających ze stosowania terapii SEC. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 510. Rekomendacje refundacyjne dla Cosentyx (sekukinumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2015 (Wielka Brytania)	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych	<u>Zalecenia:</u> Rekomendacja pozytywna , jeżeli zostaną spełnione kryteria: <ul style="list-style-type: none"> • choroba o nasileniu ciężkim, gdy PASI > 10 oraz DLQI > 10 • brak odpowiedzi na leczenie standardowe systemowe, np. cyklosporyną, metotreksatem, PUVA lub brak tolerancji terapii standardowej przez pacjentów bądź istnieją przeciwwskazania do zastosowania tej terapii <u>Uzasadnienie:</u> Badania kliniczne wskazują na lepszą skuteczność sekukinumabu w porównaniu do PLC i etanerceptu dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych.
SMC 2015 (Szkocja)	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych	<u>Zalecenia:</u> Rekomendacja pozytywna dla pacjentów, którzy nie zareagowali na standardową terapię systemową (w tym cyklosporyna, metotreksat i fototerapia) lub wystąpiła u nich nietolerancja lub występują u nich przeciwwskazania do stosowania terapii standardowej. <u>Uzasadnienie:</u> Sekukinumab w porównaniu z PLC i w porównaniu do TNF, wykazuje wyższą skuteczność w leczeniu objawów łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Powyższa rekomendacja została wydana przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS (<i>Patient Access Scheme</i> – PAS), który poprawia efektywność-kosztową SEC. W związku z powyższym utrzymanie tej decyzji w mocy jest uzależnione od zapewnienia ciągłości funkcjonowania RSS lub obniżenia wnioskowanej ceny co najmniej do poziomu zapewnianego przez PAS.
PBAC 2015 (Austria)	Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, odpornej na leczenie terapiami niebiologicznymi, u pacjentów spełniających określone kryteria*	<u>Zalecenia:</u> Rekomendacja pozytywna <u>Uzasadnienie:</u> Decyzję oparto na wynikach analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z ADA. Wykazano brak różnic w stosunku do terapii ADA. Komitet zaznaczył iż brak jest podstaw aby cena SEC była wyższa od ceny komparatorów

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>CADTH 2014 (Kanada)</p>	<p>Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rekomendacja pozytywna adresowana do pacjentów dorosłych, którzy zostali zakwalifikowani do terapii systemowej lub fototerapii tym samym spełniając kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kryterium kliniczne: Przerwanie leczenia po 12 tygodniach terapii w przypadku braku poprawy i gdy nie zaistniała odpowiedź PASI 75; • stan zdrowia: Koszty planu terapii lekiem sekukinumab nie powinny przekraczać kosztów planu terapii najtańszym lekiem biologicznym refundowanym w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 badania RCT wykazały, iż sekukinumab podawany w dawce 300 mg w porównaniu z PLC cechuje się wyższą skutecznością w leczeniu objawów łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dla odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI 75. • 1 badanie RCT wykazało, iż sekukinumab podawany w dawce 300 mg w porównaniu z etanerceptem 50 mg 2 razy w tygodniu cechuje się wyższą skutecznością w leczeniu objawów łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dla odsetka pacjentów osiągających odpowiedź PASI 75. • Biorąc pod uwagę aktualną wycenę komparatorów, sekukinumab jest droższy w pierwszym roku stosowania niż adalimumab, ustekinumab i tańszy niż etanercept, infliksimab. W kolejnych latach, sekukinumab 300 mg jest tańszy niż w przypadku zastosowania innych leków biologicznych.
<p>IQWiG 2015 (Niemcy)</p>	<p>Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rekomendacja negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Nie udowodniono dodatkowych korzyści ze stosowania sekukinumabu w porównaniu do komparatorów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapii standardowej systemowej np. cyklosporyna, metotreksat czy fototerapii • innych leków biologicznych (adalimumab, infliksimab, ustekinumab) w przypadku pacjentów, u których nie stwierdzono właściwej odpowiedzi na leczenie standardowe systemowe lub, u których wykazano nietolerancję na tę terapię.

* **Komentarz Agencji:** W rekomendacji refundacyjnej nie przedstawiono opisu kryteriów, które musi spełnić pacjent aby został zaklasyfikowany do leczenia SEC.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 521. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	brak refundacji	nie dotyczy	
Belgia	nie dotyczy		
Bułgaria	nie dotyczy		
Chorwacja	nie dotyczy		
Cypr	nie dotyczy		
Czechy	nie dotyczy		
Dania	100%	w warunkach szpitalnych	nie
Estonia	brak refundacji	nie dotyczy	
Finlandia	brak refundacji	nie dotyczy	
Francja	nie dotyczy		
Grecja	nie dotyczy		
Hiszpania	nie dotyczy		
Holandia	100%	w warunkach szpitalnych	nie
Irlandia	nie dotyczy		
Islandia	nie dotyczy		
Liechtenstein	100%	brak ograniczeń	nie
Litwa	nie dotyczy		
Luksemburg	nie dotyczy		
Łotwa	brak refundacji	nie dotyczy	
Malta	nie dotyczy		
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	nie dotyczy		
Portugalia	brak refundacji	nie dotyczy	
Rumunia	nie dotyczy		
Słowacja	nie dotyczy		
Słowenia	brak refundacji	nie dotyczy	
Szwajcaria	100%	brak ograniczeń	nie
Szwecja	100%	brak ograniczeń	nie
Węgry	nie dotyczy		
Wielka Brytania	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	nie dotyczy		

Źródło: wniosek refundacyjny z 03.08.2015r.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Cosentyx jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W 2 krajach finansowanie Cosentyx jest ograniczone do warunków szpitalnych. W żadnym z 31 krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 532. 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
<p>Dr n. med. Ewa Plomer-Niezgoda Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii</p>	<p><i>Łuszczyca jest przewlekłą chorobą zapalną o podłożu genetycznym, niejednokrotnie o bardzo ciężkim przebiegu, na którą choruje około 3% populacji. Spektrum łuszczycy obejmuje łuszczycowe zapalenie stawów, erytrodermię, łuszczycę krostkową. U pacjentów chorych na łuszczycę bardzo często występuje zespół metaboliczny z nadciśnieniem i cukrzycą t.2.</i></p> <p><i>W patogenezie łuszczycy kluczową rolę odgrywają cytokiny prozapalne ((IL 1, IL 17, IL 22, 23, 21) oraz czynniki TNF alfa i INF alfa.</i></p> <p><i>IL 17 (glikoproteina) jest cytokiną odpowiedzialną za nasilenie procesów zapalnych w łuszczycy, wydzielaną głównie przez neutrofile, monocyty, limfocyty, eozynofile, a także keratynocyty. Gen dla IL 17 zlokalizowano na chromosomie 2 i 3. Stosowane dotychczas leki biologiczne do leczenia łuszczycy skierowane są przeciw cząsteczce TNF alfa (infliksimab, adalimumab, etanercept) lub przeciw IL 23 (ustekinumab). Sekukinumab ludzkie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw IL 17A należące do IgG1 jest nowym lekiem biologicznym działającym w innym punkcie patogenezy łuszczycy. Badania kliniczne potwierdzają bardzo wysoką skuteczność terapii oraz wysokie bezpieczeństwo. Lek powinien być finansowany ze środków publicznych, ponieważ stanowi nowoczesną, skuteczną formę terapii łuszczycy.</i></p>	<p>brak przyczyn</p>	<p><i>Sekukinumab (Cosentyx), ludzkie przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw IL 17A ze względu na zupełnie nowy punkt uchwytu działania przeciwzapalnego w leczeniu łuszczycy oraz bardzo dobrą skuteczność, wysoki profil bezpieczeństwa i dobrą tolerancję leczenia powinien zostać objęty finansowaniem ze środków publicznych. Lek jest nową opcją terapeutyczną i stanowi oczekiwaną alternatywę terapii przeciwłuszczycowej u pacjentów leczonych metodami klasycznymi (metotreksat, cyklosporyna, acitretin), u których brak jest poprawy klinicznej lub występują działania niepożądane lub gdy dotychczas stosowane leczenie biologiczne przestało przynosić spodziewane efekty (np. w związku z wytworzeniem przeciwciał przeciw dotychczas stosowanym cząsteczką TNF alfa, IL 23).</i></p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Anna Woźniacka Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii</p>	<p><i>Sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1_κ, które skierowane jest przeciwko interleukinie -17A (IL-17A). Prozapalna IL-17 A stymuluje keratynocyty do wydzielania chemokin i innych mediatorów zapalenia, które przyczyniają się do rekrutacji neutrofilów, komórek Th17, komórek dendrytycznych. Natomiast sekukinumab przyczynia się do hamowania uwalniania cytokin prozapalnych, chemokin i mediatorów uszkodzenia tkanek. Wyniki przeprowadzonych badań naukowych wykazały, że IL-17 odgrywa istotną rolę w patogenezie rozwoju zapalnych zmian łuszczycowych. A więc istnieją teoretyczne przesłanki skuteczności preparatu. Co więcej, wieloletnie prace</i></p>	<p>wysoki koszt leku</p>	<p><i>Z uwagi na udowodnioną skuteczność kliniczną i wysoki profil bezpieczeństwa, w mojej ocenie, wnioskowana technologia medyczna powinna być finansowana ze środków publicznych.</i></p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p><i>kliniczne, w tym randomizowane, podwójnie zaślepione badania II i III fazy kontrolowane placebo przeprowadzone u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego potwierdziły kliniczną skuteczność preparatu. Ponadto, badania z zastosowaniem leku porównawczego, jakim jest lek biologiczny (etanercept) wykazały lepszą odpowiedź terapeutyczną w przypadku sekukinumabu. Powyższe prace wskazały również dobry profil bezpieczeństwa leku, który u znakomitej większości chorych powodował ustępowanie zmian klinicznych, dolegliwości i w sposób istotny przyczyniał się do poprawy jakości życia.</i></p>		

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie otrzymano.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Cosentyx (sekukinumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrzykiwacze, kod EAN 5909991203832, stosowany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych w ramach aktualnie obowiązującego PL „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. Wniosek został przekazany do Agencji dnia 11.02.2016 r. pismem znak PLA.4600.485.2015.5.RS w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

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. Najczęstszą postacią łuszczycy jest łuszczyca zwyczajna (plackowata). Ciężkość łuszczycy ocenia się przy zastosowaniu przynajmniej trzech wskaźników: PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*), BSA (ang. *Body Surface Area*) i DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*). 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). 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. W 75% przypadków choroba pojawia się przed ukończeniem 45 r.ż. Częstość występowania umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej wynosi ok. 1-1,5% (wszystkich postaci: 1-3%), natomiast zapadalność wynosi 1000-1500 przypadków rocznie. Łuszczyca jest chorobą o zaskakująco negatywnym wpływie na jakość życia. Pacjenci często rezygnują z aktywności fizycznej, ograniczają także aktywność społeczną i seksualną. 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, $p < 0,001$).

Alternatywne technologie medyczne

W ostatecznych wersjach analiz jako komparatory przyjęto: ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliksymab, które stosowane są w ramach aktualnie obowiązującego PL „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. Analitycy Agencji uznają wybór za zasadny podkreślając równocześnie, że zgodnie z kryteriami włączenia do przedmiotowego PL, technologią posiadającą takie same kryteria w odniesieniu do wskaźnika PASI jest infliksimab.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

- SEC vs INF, ADA, ETA(50) – porównanie pośrednie

Wyniki porównania pośredniego dot. oceny jakości życia wskazują na istotnie większą poprawę jakości życia (szansę osiągnięcia oceny 0-1 w skali DLQI) w grupie SEC niż ETA(50). Natomiast porównanie SEC vs INF, dla którego analizowano jakość życia jedynie w odniesieniu do zmiany wartości w skali DLQI, wskazywało na mniejszą redukcję wyniku w grupie technologii wnioskowanej, a różnice nie osiągnęły IS.

Wyniki porównania pośredniego wykonanego poprzez PLC pokazały, że wnioskowana technologia charakteryzuje się IS większą skutecznością w porównaniu z ADA oraz ETA(50) w odniesieniu do parametrów PASI 75, 90, 100 oraz mIGA 0-1. Natomiast w przypadku porównania z INF różnice pomiędzy analizowanymi grupami nie osiągnęły IS jednakże wskazywały na mniejszą szansę wystąpienia ww. punktów końcowych w grupie SEC.

- SEC vs UST – porównanie bezpośrednie

W grupie SEC obniżenie wyniku w skali DLQI było [] porównaniu z UST, co oznacza [] poprawę jakości życia.

Szansa osiągnięcia PASI75, 90, 100 była istotnie wyższa w grupie SEC niż UST. Ponadto odsetek pacjentów ze skórą czystą (oceniającą w skali mIGA) był istotnie wyższy w grupie SEC. Redukcja wyniku w skali NRS,

oznaczająca zmniejszenie nasilenia objawów, była istotnie większa w grupie SEC w odniesieniu do objawów takich jak ból i łuska.

Wyniki długookresowej ocena skuteczności (terapia trwała do 52 tyg.) pokazały, że do 12 tyg. PASI75 uzyskano u 77,1 – 81,6% chorych, a dla okresu leczenia od 12 do 52 tyg. PASI75 utrzymano u 80,5 – 84,3% pacjentów. W przypadku oceny mIGA 0-1 osiągnięty wynik udało się utrzymać u 74,4 – 79,7 % chorych.

- SEC vs ETA (100) – porównanie bezpośrednie

Wyniki dot. jakości życia pacjentów poddanych terapii SEC lub ETA(100) uzyskane na podstawie kwestionariusza EQ-5D oraz DLQI pokazały, że w grupie SEC poprawa jakości życia była [REDACTED].

Wyniki uzyskiwane w skali PASI oraz mIGA wskazywały na większą szansę wystąpienia PASI 75,90,100 oraz wyniku 0-1 w skali mIGA w grupie SEC, co wskazuje na korzyść wnioskowanej technologii.

Wyniki uzyskiwane w oparciu o Numeric Rating Scale pokazały, że redukcja wyniku w tej skali, oznaczająca zmniejszenie nasilenia objawów, była większa w grupie SEC w odniesieniu do wszystkich ocenianych objawów (ból, świąd, łuska).

Wyniki badania FIXTURE uzyskane dla 52 tyg. okresu obserwacji wskazują na istotnie większą szansę utrzymania PASI 75 oraz mIGA 0-1 w grupie SEC niż w grupie ETA(100).

Analiza bezpieczeństwa

- SEC vs INF, ADA, ETA(50) – porównanie pośrednie

Wyniki porównania pośredniego wnioskowanej technologii vs ADA, ETA(50) oraz INF wskazują na podobny profil bezpieczeństwa w odniesieniu do AE ogółem i AE prowadzących do przerwania leczenia, a także SAE ogółem. IS różnice pomiędzy analizowanymi grupami uzyskano jedynie w odniesieniu do AE prowadzących do przerwania leczenia dla porównania SEC z INF, gdzie szansa wystąpienia tego PK w grupie SEC była niższa niż w grupie INF. Dla infekcji górnych dróg oddechowych ryzyko wystąpienia u osób otrzymujących SEC było ponad 2-krotnie wyższe w porównaniu z ETA(50) oraz INF.

- SEC vs UST – porównanie bezpośrednie

W przypadku obu terapii, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych, które obserwowano u $\geq 4\%$ chorych w jednym z ramion podczas 16 tyg. terapii należały: ból głowy, zapalenie nosogardzieli oraz biegunka. Istotnie statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami uzyskano jedynie dla świądu uogólnionego, którego szansa wystąpienia była [REDACTED] w grupie SEC

- SEC vs ETA(100) – porównanie bezpośrednie

Wyniki badania FIXTURE pokazały, że SEC i ETA(100) charakteryzują się podobnym profilem bezpieczeństwa. Najczęściej raportowane AE w obu grupach stanowiły: infekcje i zakażenia, zapalenie nosogardzieli, ból głowy, biegunka i świąd.

- SEC vs PLC

Wyniki przeprowadzonych metaanaliz pokazały, że szansa wystąpienia AE w grupie SEC jest o istotnie większa niż w grupie PLC. Ponadto infekcje i zakażenia występowały istotnie częściej w grupie technologii wnioskowanej (szansa większa o 76%), podobnie jak infekcje górnych dróg oddechowych (szanse większe 4,8 raza). Dodatkowo szansa wystąpienia biegunki była prawie 3,3 raza większa w grupie SEC niż PLC.

Długookresowa ocena bezpieczeństwa (maksymalnie 52 tyg.) pokazała, że do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: zapalenie nosogardzieli, ból głowy oraz biegunka.

Ograniczenia analizy klinicznej

- największym ograniczeniem niniejszej analizy z punktu widzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii jest brak badań z dłuższym niż 1 rok okresem obserwacji. Zgodnie z zapisami przedmiotowego PL SEC ma być stosowany do 96 tyg., a nawet dłużej w uzasadnionych przypadkach. Ponadto chory, u którego nastąpił nawrót choroby po uprzednim leczeniu w ramach programu może zostać do niego włączony ponownie po spełnieniu określonych kryteriów.
- analiza skuteczności wnioskowanej technologii vs INF, ETA(50) oraz ADA została wykonana w oparciu o porównanie pośrednie przez PLC, co stanowi pewne ograniczenie analizy ze względu na niższą jakość takiego porównania w stosunku do porównania bezpośredniego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej było określenie opłacalności terapii SEC finansowanego w ramach programu lekowego „*Leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (ICD-10: L40.0)*” w porównaniu z terapią UST, ADA, ETA oraz INF finansowanymi w ramach programu lekowego „*Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)*”.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, iż terapia SEC jest droższa i mniej skuteczna w stosunku do terapii INF zarówno przy uwzględnieniu proponowanego RSS jak i bez uwzględnienia. W przypadku porównania z UST wnioskowana technologia jest lepsza i droższa, [REDAKTOWANE], wartość ta jest poniżej progu opłacalności. Natomiast bez uwzględnienia proponowanego RSS ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 413 970 zł/QALYG, jest to wartość powyżej progu opłacalności kosztowej, o którym mowa w Ustawie o refundacji.

W związku z brakiem przedstawionych randomizowanych dowodów naukowych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad INF oraz ADA, w stosunku do tych komparatorów zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. W związku z powyższym wnioskodawca oszacował wskaźniki kosztów użyteczności. Wartość urzędowej ceny produktu leczniczego Cosentyx, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [REDAKTOWANE]. W przypadku porównania z UST oraz ETA oszacowania wykonano na podstawie randomizowanych badań dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad przedmiotowymi komparatorami. W związku z powyższym w opinii analityków Agencji dla tych dwóch porównań nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

W toku prowadzonej weryfikacji zidentyfikowano ograniczenie związane z brakiem rozgraniczenia wyników dla postaci umiarkowanej i ciężkiej, powyższe jest istotne z uwagi na fakt, iż dla jedynego komparatora który jest refundowany w obu postaciach brak jest badań dowodzących wyższości wnioskowanej technologii, pozostałe komparatory dostępne w ramach PL refundowane są jedynie w ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.

Wątpliwości wzbudził także przyjęty 5-cio letni horyzont czasowy, który to jest krótszy od horyzontów w większości odnalezionych analiz dla wnioskowanego wskazania. Łuszczycy plackowata jest choroba o charakterze nawrotowym w związku z powyższym przyjęta długość horyzontu czasowego analizy może powodować niedoszacowane wyników analizy.

W przypadku porównania z UST zwrócono także uwagę na scenariusz 9 AW, w którym uwzględniono dane DGL, czyli koszty rzeczywiście poniesione na refundację komparatora. Wyniki przedmiotowego scenariusza wskazują zmianę wnioskowania z analizy na korzyść komparatora. Przekazane do Agencji dane NFZ dla roku 2015 wskazują na jeszcze niższą cenę UST, ICUR oszacowany na podstawie przekazanych danych wskazywał by na jeszcze bardziej znaczną nieefektywność kosztową wnioskowanej technologii względem UST.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem przedłożonej AWB jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, w ramach wykazu leków refundowanych części B (leki dostępne w ramach programu lekowego), preparatu Cosentyx leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej.

Wyniki tejże analizy wykazały, iż niezależnie od perspektywy, oraz wariantu w wyniku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla SEC dojdzie do zwiększenia wydatków płatnika publicznego (koszty inkrementalne w I roku finansowania równe [REDAKTOWANE] i 3,08 mln zł (bez RSS), w II roku równe odpowiednio: [REDAKTOWANE] i 6,23 mln zł).

Należy podkreślić, iż oszacowana wielkość populacji leczonej w PL w przedłożonej AWB jest zgodna z danymi przekazanymi przez NFZ. Tym niemniej nie jest możliwe zweryfikowanie przyjętego w AWB przejęcia rynku przez SEC (ze względu na brak odpowiednich danych), co można uznać za ograniczenie analizowanej AWB. Ponadto w ramach analizy wrażliwości do AWB, wnioskodawca nie przedstawił wariantu analizy z uwzględnieniem cen za 1 mg substancji określonych na podstawie danych DGL. Tym niemniej można stwierdzić na podstawie porównania kosztów za 1 mg przyjętych w przedłożonej analizie oraz tych określonych na podstawie danych otrzymanych od NFZ, że ich zaimplementowanie spowodowałoby dalsze zwiększenie inkrementalnych kosztów płatnika publicznego ponoszonych z tytułu pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisu uzgodnionego projektu PL odpowiadają treści obecnie obowiązującego PL: *Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)*. Zostały one jedynie uzupełnione o zapisy dot. bezpośrednio SEC. Zgodnie z nimi wnioskowany lek ma być dostępny, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, w populacji pacjentów z PASI >10 oraz DLQI >10 oraz BSA >10 (z umiarkowanym do ciężkiego nasilenia łuszczycy). Warunek ten jest zgodny jedynie z tym obowiązującym obecnie dla INF, gdyż dla pozostałych leków biologicznych (ADA, ETA i UST) terapia nimi finansowana jest jedynie u pacjentów z ciężką

łuszczycą (PASI>18). Żaden z ekspertów, od których Agencja otrzymała opinie, nie wskazał uwag do zapisów przedmiotowego PL. Należy jednakże zauważyć, iż zgodnie z wytycznymi PTD z 2014 r. zmianie uległa definicja łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej. Do ich stwierdzenia wystarczy bowiem wykazanie konkretnych wyników dla 2 z 3 skal (PASI > 10 pkt i/lub BSA > 10% oraz DLQI > 10 pkt). Ponadto wytyczne te wskazują na brak dowodów klinicznych uzasadniających podwyższoną do 18 granicę minimalnego wyniku w skali PASI dla większości z leków biologicznych, warunkującą włączenie do obecnie obowiązującego PL.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (*NICE 2015, SMC 2015, CADTH 2014*) i 1 rekomendację negatywną (*IQWiG 2015*). W rekomendacjach pozytywnych zwracano uwagę na lepszą skuteczność sekukinumabu w porównaniu do PLC lub innych leków biologicznych. W rekomendacji negatywnej zwrócono uwagę na brak udowodnionych korzyści wynikających z terapii sekukinumabem. W 3 rekomendacjach wskazano warunki refundacji.

13. Źródła

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAD 2011	Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Leonardi CL, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Ryan C, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: SEKtion 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. <i>J Am Acad Dermatol</i> . 2011 Jul;65(1):137-74. doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.055. Epub 2011 Feb 8.
BAD 2009	Smith C.H, Anstey A.V, Barker J.N, Burden A.D, I wsp. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis. <i>British Journal of Dermatology</i> 2009; 161: 987–1019.
BVDD + DDG 2012	Nast A, Boehncke W.H, Mrowietz U. i wsp. German S3–guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). <i>Arch Dermatol Res</i> 2012; 304: 87–113.
CADTH 2014	CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION, SEKUKINUMAB (Cosentyx—Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.), Indication: Moderate to Severe Plaque Psoriasis, https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0407_Cosentyx_Oct-30-15.pdf [15.03.2016]
EDF-EADV-IPC 2015	EDF in cooperation with EADV and IPC. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015 http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines
GEP 2013	Puig L, Carrascosa JM, Carretero G. i wsp. Spanish Evidence–Based Guidelines on the Treatment of Psoriasis With Biologic Agents, 2013. Part 1: On Efficacy and Choice of Treatment. <i>Actas Dermosifiliogr</i> 2013; 104(8): 694–709.
IQWiG 2015	IQWiG Reports – Commission No. A15-20, secukinumab – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V ¹ , https://www.iqwig.de/download/A15-20_secukinumab_Extract-of-dossier-assessment.pdf [15.03.2016]
NICE 2015	secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis https://www.nice.org.uk/guidance/ta350/resources/secukinumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-82602661589701 [15.02.2015]
NICE 2012	Psoriasis: The assessment and management of psoriasis http://www.nice.org.uk/guidance/CG153 [10.03.2016]
PTD 2010	Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). <i>Przegl Dermatol</i> 2010; 97: 1–13.
PTD 2014	Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G. i wsp. <i>Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycy umiarkowana do ciężkiej</i> . <i>Przegl Dermatol</i> 2014; 101: 455–472.
SIGN 2010	Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010.
SMC 2015	Scottish Medicines Consortium, sekukinumab 150mg pre-filled syringe, 150mg pre-filled pen (Cosentyx®) SMC No. (1054/15), http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/secukinumab_Cosentyx_FINAL_May_2015_AMENDED_05.06.15_f_or_website.pdf [15.03.2016]

Pozostałe publikacje

ACCEPT	Griffiths CE, Strober BE, van de KP, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, Guzzo C, Xia Y, Zhou B, Li S, Dooley LT, Goldstein NH, Menter A. (2010) Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. <i>N.Engl.J.Med.</i> 362(1533-4406 (Electronic)):118–128.
Asahina 2010	Young MS, Horn EJ, Cather JC. (2011) The ACCEPT study: ustekinumab versus etanercept in moderate-to-severe psoriasis patients. <i>Expert Rev.Clin.Immunol.</i> 7(1744-8409 (Electronic)):9–13.
Bagel 2012	Griffiths CEM, Menter A, Strober BE, Yeilding N. (2010) Ustekinumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis who are nonresponders to etanercept: Results from a phase III clinical trial (Poster P3357) 68th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, AAD Miami, FL United States. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 62:AB137.
	Raport ClinicalTrials.gov do badania Griffiths 2010 (NCT00454584) (ACCEPT). An Efficacy and Safety Study of CNTO 1275 Compared to Etanercept in Patients With Plaque Psoriasis. Dostęp: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00454584?term=NCT00454584&rank=1&sect=X4301256#othr (11.04.2016 r.)
	Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M. (2010) Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. <i>J.Dermatol.</i> 37(1346-8138 (Electronic)):299–310.
	Asahina A, Ohtsuki M, Etoh T, Gu Y, Okun MM, Teixeira HD, Yamaguchi Y, Nakagawa H. (2015) Adalimumab treatment optimization for psoriasis: Results of a long-term phase 2/3 Japanese study. <i>J. Dermatol.</i> 42(11):1042–1052
	Bagel J, Lynde C, Tying S, Kricorian G, Shi Y, Klekotka P. (2012) Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. <i>J.Am.Acad.Dermatol.</i> 67(1097-

6787 (Electronic):86–92.

Raport ClinicalTrials.gov do badania Bagel 2012 (NCT00791765). Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Scalp Involvement. Dostęp:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00791765?term=NCT00791765&rank=1§=X4301256#othr> (11.04.2016 r.).

Tyring S, Bagel J, Lynde C, Klekotka P, Thompson EH, Gandra SR, Shi Y, Kricorian G. (2013) Patient-reported outcomes in moderate-to-severe plaque psoriasis with scalp involvement: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol.* 27(1468-3083 (Electronic)):125–128

Basra 2015

Basra MKA, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY (2015) Determining the Minimal Clinically Important Difference and Responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): Further Data. *Dermatology.* 230:27-33

CLEAR

Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai T-F, Vanaclocha F, Kingo K, Ziv M, Pinter A, Hugot S, You R, Milutinovic M. (2015) Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 73(3):400–409.

Novartis. (2014) Raport od klienta. A 52-week, multicenter, randomized, double-blind study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy as assessed by Psoriasis Area and Severity Index at 16 weeks of treatment compared to ustekinumab and to assess long-term safety, tolerability and efficacy in subjects with moderate to severe plaque psoriasis (CLEAR)

EMA

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/003729/WC500183130.pdf [09.03.2016]

Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, Puig L, Nakagawa H, Spelman L, Sigurgeirsson B, Rivas E, Tsai TF, Wasel N, Tyring S, Sa ko T, i in. (2014) Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N.Engl.J.Med.* 371(1533-4406 (Electronic)):326–338.

Elewski B, Lebwohl M, Papp K, Nakagawa H, Sigurgeirsson B, Tsai T, Tyring S, Hampele I, Karpov A, Helou S, Papavassilis C. (2014) Secukinumab in subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from the Efficacy of Response And Safety of 2 fixed secUkinumab REgimens in psoriasis (ERASURE). *Journal of the German Society of Dermatology* 12:15.

ERASURE

Blauvelt A, Gottlieb A, Sigurgeirsson B, Papavassilis C, Martin R. (2014) Secukinumab efficacy in subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis and concomitant psoriatic arthritis: A subanalysis of the ERASURE study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 70(5 (suppl. 1).):

Novartis. Raport od klienta. A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subject with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. (ERASURE).

Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE. (2005) Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 366(1474-547X (Electronic)):1367–1374.

Rich P, Griffiths CE, Reich K, Nestle FO, Scher RK, Li S, Xu S, Hsu MC, Guzzo C. (2008) Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J.Am.Acad.Dermatol.* 58(1097-6787 (Electronic)):224–231.

Rich P, Guzzo C, Li S, Reich K. (2007) Nail psoriasis improvement is maintained in patients with moderate to severe psoriasis treated with infliximab Abstract P2716. *American Academy of Dermatology 65th Annual Meeting February 2-6, 2007. Journal of the American Academy of Dermatology* 56:AB178.

Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Wu Y, Bala M, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE. (2006) Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br.J.Dermatol.* 154(0007-0963 (Print)):1161–1168.

EXPRESS

Griffiths CEM, Papp K, Nestle F, Ortonne JP, Wu Y, Bala M, Evans R, Guzzo C, Reich K. (2005) Infliximab (IFX) treatment results in significant quality of life (QoL) improvement among patients with moderate to severe psoriasis - results from EXPRESS study. Abstract FC13.15. The 14th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, London,UK. 12-15th October 2005. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 19:58.

Griffiths CEM, Papp K, Nestle F, Ortonne JP, Wu Y, Bala M, Evans R, Guzzo C, Reich K. (2005) Infliximab (IFX) treatment improves productivity among patients with moderate to severe psoriasis - results from the EXPRESS study. Abstract FC13.6. The 14th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, London,UK. 12-15th October 2005. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 19:55.

Reich K, Nestle FO, Wu Y, Bala M, Eisenberg D, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE. (2007) Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Eur.J.Dermatol.* 17(1167-1122 (Print)):381–386

EXPRESS 2

Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Arnold C, Gottlieb AB. (2007) A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 56(1):31.e1–15.

Feldman SR, Gottlieb AB, Bala M, Wu Y, Eisenberg D, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Menter A. (2008) Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br.J.Dermatol.* 159(1365-2133 (Electronic)):704–710

FEATURE

Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, Kingo K, Sofen H, Ruer-Mulard M, Singh V, Pathan R, Papavassilis C, Cooper S. (2014) Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *Br.J.Dermatol.* (1365-2133 (Electronic)).:

- Kingo K, Sofen H, Pathan R, Tying S, Mallya UG. (2014) Secukinumab prefilled syringes demonstrate patient satisfaction: Analysis of the Self-Injection Assessment Questionnaire (SIAQ) in the FEATURE study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 70(5 (suppl. 1).)
- Feldman 2005
Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo C, Patel K, Menter A, Gottlieb AB. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br. J. Dermatol.* 152(5):954–960.
- Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, Puig L, Nakagawa H, Spelman L, Sigurgeirsson B, Rivas E, Tsai TF, Wasel N, Tying S, Sa ko T, i in. (2014) Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N.Engl.J.Med.* 371(1533-4406 (Electronic)):326–338
- Gottlieb A, Langley R, Philipp S, Martin R, Papavassilis C, Mpfofu S. (2013) Improvement in psoriasis symptoms and physical functioning with secukinumab compared with placebo and etanercept in subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: Results of a subanalysis from the phase 3 fixture study. *Arthritis and Rheumatism* 65(12.):
- FIXTURE
Sigurgeirsson B, Gottlieb AB, Langley RG, Philipp S, Martin RLM, Papavassilis C, Mpfofu S. (2014) Effect of secukinumab on psoriasis symptoms and physical functioning compared with placebo and etanercept in subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis and concomitant psoriatic arthritis: A subanalysis from the phase 3 fixture study. *Scandinavian journal of rheumatology* 43:64–65.
- Novartis. Raport od klienta. A randomized, double-blind, double-dummy, placebo controlled, multicenter study of subcutaneous secukinumab to demonstrate efficacy after twelve weeks of treatment, compared to placebo and etanercept, and to assess the safety, tolerability and long-term efficacy up to one year in subjects with moderate to severe chronic plaque-type psoriasis. (FIXTURE).
- Gliński 2010
Gliński W. (red.) Braun-Falco. *Dermatologia*, Tom I, Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2010, str. 526-533
- Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, Bala M, Marano CW, Menter A. (2004) Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J.Am.Acad.Dermatol.* 51(1097-6787 (Electronic)):534–542.
- Gottlieb 2004
Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo C, Patel K, Menter A, Gottlieb AB. (2005) Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br.J.Dermatol.* 152(0007-0963 (Print)):954–960
- Igarashi 2012
Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H. (2012) Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J.Dermatol.* 39(1346-8138 (Electronic)):242–252.
- Nakagawa H, Schenkel B, Kato M, Kato T, Igarashi A. (2012) Impact of ustekinumab on health-related quality of life in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 / 3 trial. *J.Dermatol.* 39(1346-8138 (Electronic)):761–769
- Jabłońska 2005
Jabłońska S., Majewski S., *Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2008, str. 205-211
- Paul C, Lacour JP, Tedremets L, Kreutzer K, Jazayeri S, Adams S, Guindon C, You R, Papavassilis C. (2014) Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol.* (1468-3083 (Electronic)).
- JUNCTURE
Kreutzer K, Lacour J-P, You R, Mallya UG. (2014) Secukinumab autoinjectors demonstrate patient satisfaction: An analysis of the Self-Injection Assessment Questionnaire (SIAQ) in the JUNCTURE Study 63. *Journal of the American Academy of Dermatology* 70(5 (suppl. 1).):
- Blauvelt A, Gottlieb A, Prinz J, Pathan R, Cooper S. (2014) Secukinumab efficacy and safety in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: Results from the Judging the efficacy of secUkinumab in patients with psoriasis using autoiNjector: A Clinical Trial evalUating treatment REsults trial (JUNCTURE) 60. *Journal of the American Academy of Dermatology* 70(5 (suppl. 1).)
- van de Kerkhof PC, Segaert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, Leigheb G, Camacho FM, Forsea D, Zang C, Boussuge MP, Paolozzi L, Wajdula J. (2008) Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br.J.Dermatol.* 159(1365-2133 (Electronic)):1177–1185.
- Kerkhof 2008
Reich K, Segaert S, van de KP, Durian C, Boussuge MP, Paolozzi L, Wajdula J, Boggs R. (2009) Once-weekly administration of etanercept 50 mg improves patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Dermatology* 219(1421-9832 (Electronic)):239–249
- Knight 2012
Mauskopf J, Ekelund M, Singh A, Yang S, Boggs R. Cost-effectiveness of treatment with etanercept for psoriasis in Sweden. *Eur J Health Econ* 13(2):145–156.
- Komorowska 2014
Komorowska OR., et al., Łuszczycyca jako czynnik ryzyka rozwoju chorób serca i naczyń, *Przegl Dermatol* 2014, 101, 500–506
- Krajewska-Włodarczyk
Krajewska-Włodarczyk M., Występowanie zespołu metabolicznego i zaburzeń metabolicznych u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów. Rozprawa doktorska. 2012: 24
<http://www.wbc.poznan.pl/Content/261891/index.pdf>
- Laws 2012
Downs AM, Parslew R, Dever B, Smith CH, Barker JN, Moriarty B, Murphy R, Kirby B, Burden AD, McBride S, Anstey AV, O'Shea S, Ralph N, Buckley C, i in. Practical experience of ustekinumab in the treatment of psoriasis: experience from a multicentre, retrospective case cohort study across the U.K. and Ireland. *Br. J. Dermatol.* 166(1):189–195.

- Lebwohl 2010 Papp K, Han C, Schenkel B, Yeilding N, Wang Y, Krueger GG. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. *Br. J. Dermatol.* 162(1):137–146.
- Zhu X, Zheng M, Song M, Shen YK, Chan D, Szapary PO, Wang B. (2013) Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). *J.Drugs Dermatol.* 12(1545-9616 (Print)):166–174.
- Zhu XJ, Zheng M, Song M, Schenkel B, Shen YK, Wang B X. (2012) Ustekinumab improves health-related quality of life in Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of dermatology* 39:239.
- LOTUS Zheng M, Zhu XJ, Song M, Shen YK, Wang B,. (2012) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: LOTUS trial results. *Journal of dermatology* 39:238–239.
- Raport ClinicalTrials.gov do badania Zhu 2013 (NCT01008995) (LOTUS). A Study of the Safety and Effectiveness of Ustekinumab (Stelara) in Chinese Patients With Psoriasis. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01008995?term=NCT01008995&rank=1§=X4301256#othr> (11.04.2016 r.)
- Łuczowska 2005 Łuczowska M., Żaba R., Łuszczycza, *Przew Lek* 2005, 7: 38-49
- Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, Mehlis S, Olds M, Williams DA. (2011) Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br.J.Dermatol.* 165(1365-2133 (Electronic)):652–660.
- Gottlieb A, Leonardi C, Valdes J, Gu Y. (2011) Efficacy and safety results of abt-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. (Abstract P3356) . Conference: 69th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology New Orleans, LA United States. Conference Start: 20110204 Conference End: 20110208. Conference Publication. *Journal of the American Academy of Dermatology* 64:AB159.
- M10-114 Strober B, Gottlieb A, Williams D, Gu Y. (2011) Pooled safety and efficacy results from two phase iii trials comparing briakinumab with etanercept and placebo for the treatment of moderate to severe psoriasis. (Abstract P3303) . Conference: 69th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology New Orleans, LA United States. Conference Start: 20110204 Conference End: 20110208. Conference Publication. *Journal of the American Academy of Dermatology* 64:AB146.
- Menter A, Gottlieb A, Leonardi C, Kerdel F, Gu Y, Valdes J. (2011) Efficacy and safety results of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis (Abstract P-44). 91st Annual Meeting of the British Association of Dermatologists London United Kingdom. Conference Start: 20110705 Conference End: 20110707. *British Journal of Dermatology* 165:38–39.
- Strober B, Gottlieb A, Williams D, Gu Y. (2011) Pooled safety and efficacy results from two phase iii trials comparing briakinumab with etanercept and placebo for the treatment of moderate to severe psoriasis. (Abstract P3303) . Conference: 69th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology New Orleans, LA United States. Conference Start: 20110204 Conference End: 20110208. Conference Publication. *Journal of the American Academy of Dermatology* 64:AB146
- M10-315 Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, Olds M, Williams DA. (2011) Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br.J.Dermatol.* 165(1365-2133 (Electronic)):661–668
- Strober B, Crowley J, Valdes J, Gu Y. (2011) Abt-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results. (Abstract P3339) . Conference: 69th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology New Orleans, LA United States. Conference Start: 20110204 Conference End: 20110208. Conference Publication. *Journal of the American Academy of Dermatology* 64:AB155
- Ortonne JP, Paul C, Berardesca E, Marino V, Gallo G, Brault Y, Germain JM. (2013) A 24-week randomized clinical trial investigating the efficacy and safety of two doses of etanercept in nail psoriasis. *Br.J.Dermatol.* 168(1365-2133 (Electronic)):1080–1087.
- NAIL Raport ClinicalTrials.gov do badania Ortonne 2013 (NCT00581100) (NAIL). Effects of Etanercept on Nail Psoriasis and Plaque Psoriasis. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00581100?term=NCT00581100&rank=1§=X4301256#othr> (11.04.2016 r.)
- Narbutt Narbutt J., Tak leczę łuszczycę – Poradnik dla pacjenta. http://luszczycza24.pl/pliki/25/open/Poradnik_Luszczycza.pdf [10.03.2016]
- 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. *Acta Dermatovenerol Croat* 2010;18(3):151-162
- Lebwohl M, Yeilding N, Szapary P, Wang Y, Li S, Zhu Y, Reich K, Langley RG, Papp KA. (2010) Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: rationale for dosing recommendations. *J.Am.Acad.Dermatol.* 63(1097-6787 (Electronic)):571–579.
- Guenther L, Han C, Szapary P, Schenkel B, Poulin Y, Bourcier M, Ortonne JP, Sofen HL. (2011) Impact of ustekinumab on health-related quality of life and sexual difficulties associated with psoriasis: results from two phase III clinical trials. *J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol.* 25(1468-3083 (Electronic)):851–857
- PHEONIX 2 Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, Guzzo C, Hsu M-C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Reich K, PHOENIX 2 study investigators. (2008) Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 371(9625):1675–1684.
- Langley RG, Feldman SR, Han C, Schenkel B, Szapary P, Hsu MC, Ortonne JP, Gordon KB, Kimball AB. (2010) 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. *J.Am.Acad.Dermatol.* 63(1097-6787 (Electronic)):457–465.
- Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, Hsu MC, You Y, Poulin Y, Korman N, Prinz JC, Reich K. (2014) 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. *Br.J.Dermatol.* (1365-2133 (Electronic)).
- Reich K, Schenkel B, Zhao N, Szapary P, Augustin M, Bourcier M, Guenther L, Langley RG. (2011) Ustekinumab decreases work limitations, improves work productivity, and reduces work days missed in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 2. *J.Dermatolog.Treat.* 22(1471-1753 (Electronic)):337–347.
- Raport ClinicalTrials.gov do badania Papp 2008 (NCT00307437) (PHOENIX 2). A Study of the Safety and Efficacy of Ustekinumab (CNTO 1275) in Patients With Moderate to Severe Psoriasis. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00307437?term=NCT00307437&rank=1§=X4301256#othr> (11.04.2016 r.)
- Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Gordon KB. (2008) 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). *Lancet* 371(1474-547X (Electronic)):1665–1674.
- Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, Yeilding N, Li S, Szapary P, Gordon KB. (2013) Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol.* 27(1468-3083 (Electronic)):1535–1545.
- Kimball AB, Gordon KB, Fakharzadeh S, Yeilding N, Szapary PO, Schenkel B, Guzzo C, Li S, Papp KA. (2012) Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. *Br.J.Dermatol.* 166(1365-2133 (Electronic)):861–872.
- Rich P, Bourcier M, Sofen H, Fakharzadeh S, Wasfi Y, Wang Y, Kerkmann U, Ghislain PD, Poulin Y. (2014) Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br.J.Dermatol.* 170(1365-2133 (Electronic)):398–407.
- Lebwohl M, Papp K, Han C, Schenkel B, Yeilding N, Wang Y, Krueger GG. (2010) Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. *Br.J.Dermatol.* 162(1365-2133 (Electronic)):137–146.
- Leonardi C, Kimball A, Schenkel B, Papp K. (2011) 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. (Abstract P3315) . Conference: 69th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology New Orleans, LA United States. Conference Start: 20110204 Conference End: 20110208. Conference Publication. *Journal of the American Academy of Dermatology* 64:AB149.
- PHOENIX 1 Papp K, Kimball A, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, Yeilding N, Li S, Szapary P, Gordon K. (2012) Long term efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis through 5 years of follow-up: Results from the PHOENIX 1 long-term extension. *Journal of dermatology* 39:239–240.
- Leonardi C, Papp K, Schenkel B, Zhao N, Yeilding N, Kimball A. (2010) 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. *Value in Health* 13:A148.
- Lebwohl M, Papp KA, Han C, Schenkel B, Yeilding N, Wang Y, Krueger GG. (2009) Ustekinumab reduces itch, bodily pain, and fatigue in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Value in Health* 12(3):.
- Gordon K, Baker D, Guenther L, Yeilding N. (2011) Sustained efficacy of ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis in initial responders continuing with maintenance therapy through year 3. (Abstract P3345) . Conference: 69th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology New Orleans, LA United States. Conference Start: 20110204 Conference End: 20110208. Conference Publication. *Journal of the American Academy of Dermatology* 64:AB156.
- Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, Yeilding N, Li S, Szapary PO, Gordon KB. (2012) Long-term efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis through 5 years of follow-up: Results from the PHOENIX 1 long-term extension. *British Journal of Dermatology* 167:63–64.
- Lebwohl M, Yeilding N, Szapary P, Wang Y, Li S, Zhu Y, Reich K, Langley RG, Papp KA. (2010) Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: rationale for dosing recommendations. *J.Am.Acad.Dermatol.* 63(1097-6787 (Electronic)):571–579.
- Guenther L, Han C, Szapary P, Schenkel B, Poulin Y, Bourcier M, Ortonne JP, Sofen HL. (2011) Impact of ustekinumab on health-related quality of life and sexual difficulties associated with psoriasis: results from two phase III clinical trials. *J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol.* 25(1468-3083 (Electronic)):851–857.
- Raport ClinicalTrials.gov do badania Leonardi 2008 (NCT00267969)(PHOENIX1). A Study of Safety and Effectiveness of Ustekinumab (CNTO 1275) in Patients With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00267969?term=NCT00267969&rank=1§=X4301256#othr> (11.04.2016 r.)
- Poulin 2014 Sheth P, Gu Y, Teixeira HD. Health-related quality of life worsens disproportionately to objective signs of psoriasis after withdrawal of adalimumab therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)* 4(1):33–42.
- PRISTINE Strohal R, Puig L, Chouela E, Tsai TF, Melin J, Freundlich B, Molta CT, Fuiman J, Pedersen R, Robertson D. (2013) The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomised, double-

- blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). *J.Dermatolog.Treat.* 24(1471-1753 (Electronic)):169–178.
- Kemeny L, Amaya M, Cetkovska P, Rajatanavin N, Woan RL, Mahboob R, Tang B, Marshall L, Mahgoub EY. (2013) Etanercept therapy provides rapid relief of psoriasis symptoms in patients of Latin America, Eastern Europe, and Asia. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 27:26–27.
- Lee WR, Youn J I, Altmeyer P, Mallbris L, Fuiman J, Pedersen R, Boggs R. (2013) Treatment satisfaction among patients with psoriasis who were treated with two different dose regimens of etanercept: Results from the Pristine study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* 27:27.
- Augustin M, Remenyik E, Gomez FM, Kuligowski M, Pedersen R, Robertson D, Boggs R. (2011) Patients with moderate/severe psoriasis report overall work impairment, with improvement on etanercept therapy: Results from the PRISTINE study. *British Journal of Dermatology* 165:e38.
- Thaci D, Galimberti R, maya-Guerra M, Rosenbach T, Robertson D, Pedersen R, Yang S, Kuligowski M, Boggs R. (2014) Improvement in aspects of sleep with etanercept and optional adjunctive topical therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PRISTINE trial. *J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol.* 28(1468-3083 (Electronic)):900–906.
- Protocol 0881A6-4425 (B1801013). A Randomized, Double-Blind Trial Assessing the Efficacy and Safety of Etanercept 50 mg Twice Weekly and Etanercept 50 mg Once Weekly for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis.
- Raport ClinicalTrials.gov do badania Strohal 2013 (NCT00663052) (PRISTINE). Study Evaluating Etanercept for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00663052?term=nct00663052&rank=1§=X4301256#othr> (11.04.2016 r.)
- Revicki 2008
William MK, Menter A, Saurat J-H, Harnam N, Kaul M. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology (Basel)* 216(3):260–270.
- Revicki 2008
Menter A, Feldman S, Kimel M, Harnam N, William MK. Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: results from a randomized, controlled Phase III study. *Health Qual.Life Outcomes* 6(1477-7525 (Electronic)):75.
- Ruiz Salas 2012
Puig L, Alomar A. Ustekinumab in clinical practice: response depends on dose and previous treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26(4):508–513.
- Shikiar 2006
William MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health Qual Life Outcomes* 4:71.
- Torii 2010
Torii H, Nakagawa H. (2010) 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.* 59(1873-569X (Electronic)):40–49.
Torii H, Sato N, Yoshinari T, Nakagawa H. (2012) Dramatic impact of a Psoriasis Area and Severity Index 90 response on the quality of life in patients with psoriasis: an analysis of Japanese clinical trials of infliximab. *J.Dermatol.* 39(1346-8138 (Electronic)):253–259
- Villacorta 2013
Hay JW, Messali A. Cost effectiveness of moderate to severe psoriasis therapy with etanercept and ustekinumab in the United States. *Pharmacoeconomics* 31(9):823–839.
- Wielowieyska-Szybińska 2012
Wielowieyska-Szybińska D, Wojas-Pelc A. Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej. *Post Dermatol Alergol* 2012; XXIX, 2: 123–127.
- X-PLORE
Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, Prinz JC, Wasfi Y, Li S, Shen Y-K, Szapary P, Randazzo B, Reich K. (2015) A Phase 2 Trial of Gusekumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *New England Journal of Medicine* 373(2):136–144
- 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. (2012) Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chin Med.J.(Engl.)* 125(0366-6999 (Print)):1845–1851.
Raport ClinicalTrials.gov do badania Yang 2012 (NCT01177800). A Study to Evaluate Safety and Efficacy of Infliximab in Chinese Participants With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01177800?term=NCT01177800&rank=1§=X4301256#othr> (11.04.2016 r.)

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza efektywności klinicznej z elementami analizy problemu decyzyjnego dla leku Cosentyx stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, [REDACTED], Kraków, 2015
- Załącznik 2. Analiza ekonomiczna dla leku Cosentyx stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, [REDACTED], Kraków, 2015
- Załącznik 3. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Cosentyx stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, [REDACTED], Kraków, 2015
- Załącznik 4. Analiza racjonalizacyjna dla leku Cosentyx stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, [REDACTED], Kraków, 2015
- Załącznik 5. Aneks do analizy klinicznej. Cosentyx w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. [REDACTED], Kraków, 2015
- Załącznik 6. Uzgodniony projekt programu lekowego