



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Taltz (Iksekizumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy
plackowatej (ICD-10: L 40.0)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4351.32.2017

Data ukończenia: 3 listopada 2017

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Eli Lilly Polska sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Eli Lilly Polska sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) 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: Eli Lilly Polska sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 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 2016. poz. 922 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	American Academy of Dermatology
ADA	adalimumab
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AKL	analiza kliniczna
ANA	Badanie na obecność przeciwciał przeciwwądrowych
AR	analiza racjonalizacyjna
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
ASO	Antystreptolizyna
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAD	British Association of Dermatologists
BSA	Powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe (ang. Body Surface Area)
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DLQI	Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (Dermatology Life Quality Index)
EADV	European Academy of Dermatology and Venereology
EDF	European Dermatology Forum
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ETA	etanercept
EQ-5D	skala oceny jakości życia
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FTA-ABS	badanie na kiłę
GEP	Spanish Psoriasis Group, El Grupo Español de Psoriasis
GUS	Główny Urząd Statystyczny
H2H	badania bezpośrednie (ang. head 2 head)
HAS	Haute Autorité de Santé

HBV	wirus zakażenia wątroby typu B
HCV	wirus zakażenia wątroby typu C
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IBD	choroby zapalne jelit
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IL	interleukina
Ig	immunoglobulina
JGP	jednorodne grupy pacjentów
INF	infliksimab
IPC	International Psoriasis Council
IXE	iksekizumab
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
ŁZS	łuszczykowe zapalenie stawów
MTX	metatreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa (ang. Network Meta Analysis)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NPF	National Psoriasis Foundation
NYHA	skala oceny zaburzeń kardiologicznych
OR	iloraz szans (odds ratio)
PASI	Wskaźnik rozległości i nasilenia zmian skórnych w łuszczycy
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy
PGA	skala oceny łuszczycy (ang. <i>Psoriasis Global Assessment</i>)
PK	punkt końcowy
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
Q2W	podanie leku raz na 2 tygodnie
Q4W	podanie leku raz na 4 tygodnie
Q12W	podanie leku raz na 12 tygodni

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)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RTG	badanie rentgenowskie
RTX	rytuksymab
SEC	sekuminumab
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNFα	czynnik martwicy nowotworu
TPHA	badanie na kiłę
UCZ	urzędowa cena zbytu
UST	ustekinumab
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
PUVA	schemat leczenia: psoralen + promieniowanie ultrafioletowe o długości fali 315-380 nm
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
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 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
VDRT	badanie na kiłę

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	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	28
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	38
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	38

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
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	41
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	43
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	44
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	44
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	47
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	48
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	48
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	48
5.4.	Komentarz Agencji	49
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	50
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	50
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	50
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	54
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	56
6.4.	Komentarz Agencji	56
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	57
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	58
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	61
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	63
11.	Kluczowe informacje i wnioski	66
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	69
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	70
14.	Źródła.....	71
15.	Załączniki.....	76

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 22.08.2017
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.325.2017.12.MC

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Taltz (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, 80 mg kod EAN 5909991282950;
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Eli Lilly Nederland B.V.,
Papendorpseweg 83,
3528 BJ Utrecht, Holandia.

Wnioskodawca

Eli Lilly Polska sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 18A
02-092 Warszawa, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 22.08.2017, znak PLR.4600.325.2017.12.MC (data wpływu do AOTMiT: 22.08.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Taltz (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, 80 mg kod EAN 5909991282950.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca i Minister Zdrowia zostali poinformowani przez Agencję pismem z dnia 13.09.2017, znak AOTMiT.OT.4351.32.2017.KP.JM.2 Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 9.10.2017r. (pismem z dnia 9.10.2017).

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, [REDACTED], Kraków, marzec 2017;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, [REDACTED], Kraków, październik 2017;
- Analiza ekonomiczna dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, [REDACTED], Kraków, październik 2017;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, [REDACTED], Kraków, październik 2017;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, [REDACTED], Kraków, marzec 2017.

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 [ChPL Taltz]

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Taltz, 80 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napelnionym, 2 wstrzykiwacze 1 ml półautomatyczne napelnione (jednodawkowe), EAN 5909991282950
Kod ATC	L04AC13 (Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny)
Substancja czynna	iksekizumab
Wnioskowane wskazanie	zgodnie z projektem programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”
Dawkowanie	Zalecana dawka to 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie. W przypadku pacjentów, u których po 16 do 20 tygodniach terapii stwierdzony zostanie brak odpowiedzi, należy rozważyć przerwanie leczenia. U niektórych pacjentów wykazujących początkowo odpowiedź częściową może później nastąpić poprawa w miarę kontynuacji leczenia przez ponad 20 tygodni.
Droga podania	Podanie podskórne. Produkt leczniczy Taltz jest przeznaczony do podawania we wstrzyknięciach podskórnych. Miejsca wstrzyknięć można kolejno zmieniać. W miarę możliwości należy unikać wstrzykiwania produktu w miejscach, w których na skórze występują zmiany łuszczycowe. Nie wolno wstrząsać roztworem i (lub) strzykawką. Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt leczniczy Taltz po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych, jeśli lekarz uzna to za stosowne. Lekarz powinien jednak zapewnić właściwą kontrolę pacjentów.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 immunoglobuliny G (IgG4), które z wysokim powinowactwem (< 3 pM) i swoistością wiąże się z interleukiną 17A (zarówno IL-17A, jak i IL-17A/F). W patogenezie łuszczycy pewną rolę odgrywa podwyższone stężenie IL-17A, pobudzając proliferację i aktywację keratynocytów. Neutralizacja IL-17A przez iksekizumab hamuje to działanie. Iksekizumab nie wiąże się z ligandami IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E lub IL-17F. W badaniach wiązania <i>in vitro</i> potwierdzono, że iksekizumab nie wiąże się z ludzkimi receptorami Fcγ typu I, IIa i IIIa ani z elementem C1q układu dopełniacza.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [ChPL Taltz]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	25 kwietnia 2016 r. (wydane przez Komisję Europejską)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Taltz jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających leczenia ogólnego.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Lek podlega dodatkowemu monitorowaniu. Podmiot odpowiedzialny jest zobligowany do przedkładania okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania produktu

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia lekowa nie była wcześniej przedmiotem oceny w Agencji.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (zgodnie z treścią załączonego projektu programu lekowego): „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>A. 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 czasu dostosowania aplikacji komputerowej, kwalifikacja może odbywać się na podstawie wniosków nadesłanych do Zespołu Koordynującego).</p> <p>B. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjenci w wieku 18 lat i powyżej; 2) pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego; 3) pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami: <ol style="list-style-type: none"> a) PASI większym niż 10 b) oraz BSA większym niż 10 oraz c) DLQI większym niż 10 4) pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej: <ol style="list-style-type: none"> a) leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15 mg/tydzień oceniane po trzech miesiącach, b) leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach, c) leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach, d) leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA), oceniane po trzech miesiącach <p>lub pacjenci, u których występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej, przy czym przeciwwskazania do stosowania terapii ogólnej muszą być oparte na Charakterystyce Produktu Leczniczego lub aktualnej wiedzy medycznej</p> <p>lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiający ich kontynuowanie.</p> <p>C. W przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia oraz przez: 10 tygodni od podania ostatniej dawki ksekizumabu.</p>

<p>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. ciąża lub laktacja; 2. nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą leku; 3. czynne 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 iksekizumabem, pod warunkiem rozpoczęcia profilaktyki przeciwgruźliczej zgodnie z aktualnymi zaleceniami); 4. czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenie zakończono w ostatnich 5 latach (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry i raka szyjki macicy <i>in-situ</i> pod warunkiem usunięcia zmiany chorobowej przed rozpoczęciem leczenia); 5. pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna
<p>Kryteria i warunki zmiany terapii</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. u pacjenta będącego w trakcie terapii, u którego występuje adekwatna odpowiedź na zastosowane leczenie, terapię prowadzi się z użyciem substancji czynnej, która wywołała taką odpowiedź; 2. zmiana terapii na leczenie inną substancją czynną wymaga każdorazowo uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej; 3. zamiana terapii możliwa jest 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 badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania substancji czynnej leku biologicznego. 4) brak adekwatnej odpowiedzi na stosowaną substancję czynną.
<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: nieuzyskania zmniejszenia wartości PASI przynajmniej o 75% albo uzyskania poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50-75% przy jednoczesnym nieuzyskaniu 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 wskaźnik PASI większy niż 10 oraz BSA większy niż 10 oraz DLQI większy niż 10, lub 3. wystąpienie działań niepożądanych takich jak: <ol style="list-style-type: none"> a) reakcja alergiczna na lek; b) zakażenie o ciężkim przebiegu; c) objawy niewydolności nerek, serca, płuc, wątroby; d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna; e) stwierdzenie choroby nowotworowej; f) stwierdzenie wykładników wskazujących na rozwój ciężkiej choroby ogólnoustrojowej o podłożu autoimmunologicznym, jeżeli nie ustąpiły po przerwaniu terapii biologicznej bądź zastosowaniu odpowiedniego leczenia; g) inne, wymienione w przeciwwskazaniach do udziału w programie.
<p>Określenie 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. Leczenie w ramach programu należy kontynuować do momentu utraty adekwatnej odpowiedzi, jednak nie dłużej niż do 96 tygodni. 2. W uzasadnionych przypadkach potwierdzonych decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, u niektórych pacjentów można zastosować w ramach programu terapię trwającą powyżej 96 tygodni. 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 tygodniach od podania pierwszej dawki iksekizumabu. Decyzja o zakończeniu leczenia zostaje przekazana do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.

Kryteria ponownego włączenia do programu	<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 5, 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.
Dawkowanie	Iksekizumab: zalecana dawka to 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (2 wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10, i 12, a następnie dawka podtrzymująca, wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie.
Badania przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi z rozmazem; 2. badanie ogólne moczu; 3. aminotransferaza asparaginianowa AspAT; 4. aminotransferaza alaninowa AlAT; 5. kreatynina i mocznik w surowicy; 6. próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 7. RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją); 8. obecność antygenu HBS; 9. przeciwciała anti-HCV (w przypadku pozytywnego wyniku należy oznaczyć PCR HCV metodą ilościową); 10. przeciwciała anti-HIV; 11. przeciwciała przeciwko <i>Borrelia burgdorferi</i>; 12. USG jamy brzusznej; 13. ASO; 14. VDRL lub TPHA lub FTA-ABS 15. konsultacje lekarskie w kierunku ognisk sięjących (laryngologiczna, stomatologiczna, ginekologiczna); 16. wykluczenie ciąży; 17. wykonanie zdjęć miejsc dotkniętych łuszczycą (w celu dołączenia zdjęć-plików *.jpg do dokumentacji przekazywanej do Zespołu Koordynacyjnego); 18. CRP.
Monitorowanie leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) po 4 oraz 16 tygodniach (+/-7dni) od pierwszego podania leku, a następnie co 12 tygodni (+/-7dni), należy wykonać: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi z rozmazem, b) CRP, c) aminotransferazę alaninową AlAT, d) aminotransferazę asparaginową AspAT, e) stężenie kreatyniny w surowicy, f) ocenę nasilenia zmian łuszczykowych w skali PASI, DLQI i BSA. Ponadto, w 16 tygodniu od podania pierwszej dawki iksekizumabu do dokumentacji dołączyć zdjęcia- pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano adekwatną odpowiedź w 16 tygodniu. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, g) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych; 2) co najmniej raz na 365 dni należy wykonać RTG klatki piersiowej lub test Quantiferon; 3) w przypadku pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność przeciwciał anti-HCV należy co 12 tygodni wykonać oznaczenie PCR HCV metodą ilościową

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Populacja ujęta w analizach przedłożonych przez wnioskodawcę: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet odpowiada populacji wnioskowanej.

Produkt leczniczy Taltz (iksekizumab) ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej oceniany lek, jak i wszystkie świadczenia realizowane w ramach programu lekowego, będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponując utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej dla produktu leczniczego Taltz (iksekizumab) w ramach części B listy leków refundowanych (programy lekowe) powołuje się na art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy refundacyjnej, który określa warunki włączenia leku do istniejącej grupy limitowej i wskazuje iż nie są one spełnione w przypadku wnioskowanego preparatu. Dodatkowo powołuje się na spełnienie kryteriów dotyczących skuteczności klinicznej przedstawionych w 15 ust. 3 pkt 1 powyższej ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej: „w analizie klinicznej wykazano dodatkowe efekty zdrowotne iksekizumabu w porównaniu do dotychczas refundowanych terapii ustekinumabem oraz inhibitorami TNF α ”.

Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Łuszczyca (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 – złuszczać się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia trwałego śladu (żywoczerwone blaszki pokryte srebrzystymi łuskami). Łuszczyca jest chorobą niezakaźną i należy do chorób o wieloczynnikowej etiologii, co oznacza, że za jej ujawnienie się odpowiada współdziałanie wielu genów i czynników środowiskowych. Nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, ale wywiera ogromny wpływ na stan psychiczny, fizyczny i socjalny chorego. Może doprowadzić do kalectwa fizycznego i znacznego obniżenia jakości życia [Jabłońska 2008].

Definicja łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej

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) [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-złuszczać się o średnicy kilku milimetrów; wyróżnia się następujące jej postaci:
 - mało i średnio nasiloną,
 - rozległą,
 - erythrodermiczną;
- łuszczyca krostkowa – z obecnością drobnych jałowych krost; wyróżnia się następujące jej postaci:
 - ograniczona dłoni i stóp,
 - ograniczona rozsiana,
 - uogólniona von Zumbuscha;
- łuszczyca stawów;
- łuszczyca paznokci:
 - paznokcie naporstkowate – drobne, dobrze ograniczone zagłębienia na powierzchni paznokcia o średnicy około 1 mm,
 - objaw kropli oliwy – podpaznokciowe grudki łuszczycowe przeświecające przez płytkę jako żółtawe plamy,

- onycholiza – oddzielanie się wolnego brzegu paznokcia od macierzy, często z towarzyszącą hiperkeratozą podpaznokciową.

Dodatkowo część dermatologów rozpoznaje postać wysiękową, która charakteryzuje się obecnością lekko wilgotnej, mniej nasilonej łuski pokrywającej zmiany rumieniowe zlokalizowane w fałdach i zgięciach ciała - inni uważają ją za podpostać łuszczycy plackowatej. W klasyfikacjach zagranicznych spotyka się wyodrębnienie pod postacią erytrodermicznej i kroplistej w osobne postaci [Wielowieyska-Szybińska 2012].

Epidemiologia

Na łuszczycę najczęściej chorują osoby rasy białej, szczególnie w północnych regionach Rosji i Norwegii (5-10% populacji). 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, łuszczycza występuje u około 2% populacji. Łuszczycza może się ujawnić w każdym wieku, występuje z taką samą częstością u obu płci. U ok. 2/3 chorych łuszczycza ma przebieg łagodny, u pozostałych rozwijają się jej cięższe postaci. Łuszczycza 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, złuszczenie i/lub rumień, 4-stopień pośredni między 3 a 5, 5-umiarkowany naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, złuszczenie 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) [Pałotai 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, hiperkeratoczną 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].

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

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

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0) w latach 2013-2017 wg danych NFZ

Lek	2013	2014	2015	2016	2017	Łącznie
adalimumab	31	131	226	268	244	900
etanercept	-	-	4	13	9	26
infliksymab	-	-	3	54	76	133
ustekinumab	136	225	217	226	224	1 028
Łącznie	167	356	450	561	553	2 087

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z umiarkowaną i ciężką łuszczyką plackowatą przeszukano następujące źródła danych:

- 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://aedv.es/grupo_psoriasis/];
 - National Psoriasis Foundation, **NPF** [www.psoriasis.org].

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 26-27 września 2017 r. (aktualizacja 2 listopada 2017 r.). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono szczegółowo w tabeli poniżej.

W 2 z odnalezionych rekomendacji uwzględniała iksekizumab (BAD 2017, aktualizacja NICE 2012). Rekomendacja BAD 2017 dotyczyła ona zastosowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy. Wskazano w niej, iż u pacjentów z łuszczyką i współwystępującymi chorobami zakaźnymi jelit, przed rozpoczęciem terapii wnioskowaną technologią lekową należy przeprowadzić konsultacje z gastroenterologiem oraz zachować ostrożność w trakcie terapii. W aktualizacji NICE 2012 wspomniano o IXE przy omawianiu zasad zmiany terapii

biologicznej i wskazano, iż szczegółowe zalecenia kliniczne dla tej cząsteczki znajdują się w rekomendacji refundacyjnej (NICE 2017, opisana w rozdz. 9 AWA).

W pozostałych rekomendacjach pojawiają się zalecenia dotyczące leczenia biologicznego: adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem oraz ustekinumabem i sekuminumabem 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.

Większość wytycznych nie wskazuje leku pierwszego wyboru wśród leków biologicznych.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
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 (infl ksymb, 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> <p><u>W rekomendacji nie uwzględniono iksekizumabu.</u></p>
Wytyczne zagraniczne	
BAD 2017 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące zastosowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy.</p> <p>Kryteria kwalifikacji do leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia lekami biologicznymi powinna być stosowana u pacjentów wymagających terapii systemowej, po niepowodzeniu leczenia metotreksatem i cyklosporyną (lub gdy terapia tymi lekami nie była tolerowana lub przeciwwskazana), u których łuszczycy wywiera poważny wpływ na funkcjonowanie fizyczne, psychologiczne oraz społeczne (na przykład, wyn k formularzy DLQI lub cDLQI > 10, klinicznie istotne objawy depresji/ stanów lękowych) oraz spełniających co najmniej 1 z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ łuszczycy zajmuje duże powierzchnie ciała pacjenta (BSA >10% lub PASI ≥10 lub umiarkowana ocena w skali „physician's global assessment” PGA); ○ występują zlokalizowane ogniska choroby z silnymi objawami, silnie wpływające na funkcjonowanie oraz poziom komfortu życia pacjenta (np.: łuszczycy paznokci, lub zajęcie innych trudnych do leczenia i poważnie wpływających na funkcjonowanie pacjenta miejsc takich jak: twarz, głowa, dłonie, podeszwy stóp, stawy oraz genitalia); • Leczenie biologiczne można włączyć na wcześniejszym etapie (np.: gdy leczenie metotreksatem było nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane) leczenia u pacjentów którzy spełniają kryteria dotyczące zaawansowania choroby i jednocześnie cierpią na łuszczycowe zapalenie stawów, lub cierpią na nawrotową postać łuszczycy (np: objawy szybko powracają po odstawieniu terapii, która nie może być kontynuowana). • Zmiana leczenia na alternatywny lek (w tym biologiczny) powinna być rozważona w następujących sytuacjach: <ul style="list-style-type: none"> ○ nie osiągnięto poprawy zgodnej z minimalnymi kryteriami odpowiedzi; ○ nastąpiła wstępna odpowiedź na leczenie, lecz została ona utracona; ○ aktualnie stosowana terapia biologiczna nie jest tolerowana lub jest przeciwwskazana. <p>Wybór terapii biologicznej – zasady ogólne</p> <ul style="list-style-type: none"> • W trakcie doboru terapii należy brać pod uwagę zarówno łuszczycę jak i łuszczycowe zapalenie stawów: <ul style="list-style-type: none"> ○ leczenie należy prowadzić w porozumieniu z reumatologiem prowadzącym pacjenta;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ należy uwzględnić wpływ ŁZS oraz jego fenotyp na dostępność, wybór oraz dawkowanie leczenia biologicznego. • Leczenie musi być dostosowane do indywidualnego pacjenta i powinno się wziąć pod uwagę następujące czynniki: <ul style="list-style-type: none"> ○ związane z łuszczycą: <ul style="list-style-type: none"> – cel prowadzonego leczenia (poziom PGA „wolny” lub „prawie wolny”); – fenotyp choroby oraz indywidualne objawy; – ciężkość oraz wpływ choroby na funkcjonowanie pacjenta; – występowanie ŁZS (po konsultacji z reumatologiem); – wyniki wcześniejszych terapii łuszczycy; ○ inne czynniki: <ul style="list-style-type: none"> – wiek pacjenta; – wcześniejsze oraz obecne choroby współtowarzyszące; – stosowanie antykoncepcji; – masa ciała; – preferencje pacjenta dotyczące drogi podania leku; – współpracę z pacjentem. • Zalecane leczenie pierwszej linii terapii biologicznej nie będzie właściwe dla każdego z pacjentów. Terapię należy dobrać indywidualnie z uwzględnieniem wcześniej wymienionych czynników. <p>Wybór terapii biologicznej – I linia u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab powinien być terapią I linii u pacjentów spełniających kryteria leczenia lekami biologicznymi; • Adalimumab powinien być terapią I linii u pacjentów z łuszczycą i podejrzeniem artropatii łuszczycowej; • Sekukinumab może być terapią I linii u pacjentów z lub bez ŁZS; <p>Wybór terapii biologicznej – II linia u dorosłych</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku niepowodzenia terapii I linii należy rozważyć każdy inny z dostępnych leków biologicznych; • Inflixymab powinien być stosowanych u pacjentów z ciężką postacią choroby lub gdy pozostałe dostępne opcje leczenia okazały się nieskuteczne; <p>Co zrobić w przypadku niepowodzenia leczenia II linii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli nie uzyskano właściwej odpowiedzi na leczenie w II lub kolejnej linii leczenia, należy przeprowadzić konsultację z specjalistą klinicznym posiadającym doświadczenie w stosowaniu leków biologicznych i rozważyć jedno z następujących rozwiązań: <ul style="list-style-type: none"> ○ Rozważyć inne czynniki wpływające na powodzenie leczenia (nadwaga, stosowanie się do zaleceń lekarza); ○ Zoptymalizować leczenie towarzyszące; ○ Wymienić lek biologiczny; ○ Rozważyć leczenie niebiologiczne. <p><u>W rekomendacji przedstawiono szczegółowe zalecenia odnoszące się bezpośrednio do ksekizumabu – wskazano, iż u pacjentów z łuszczycą i współwystępującymi chorobami zakaźnymi jelit, przed rozpoczęciem terapii wnioskowaną technologią lekową należy przeprowadzić konsultacje z gastroenterologiem oraz zachować ostrożność w trakcie terapii.</u></p>
Kim 2017 (Kanada)	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia łuszczycy, skierowane do lekarzy podstawowej opieki medycznej</p> <p>Terapia lekami biologicznymi jest wymieniona jako jedna z 5 dostępnych strategii leczenia systemowego łuszczycy, które dodatkowo obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fototerapię; • acyetrynę; • metotreksat; • cyklosporynę. <p>Leki biologiczne okazały się niezwykle skutecznym sposobem leczenia u pacjentów, u których tradycyjne leczenie systemowe było nieskuteczne, nietolerowane lub niewskazane ze względu na przeciwwskazania.</p> <p>Nie jest możliwe wskazanie jednoznacznych zasad wyboru i zmieniania leków biologicznych u pacjentów z łuszczycą. Metaanaliza kluczowych badań klinicznych III fazy wskazuje, iż infliksymab może być najbardziej efektywnym preparatem, a za nim: ustekinumab, adalimumab i etanercept. Wybór terapii jest uzależniony od potrzeb klinicznych, rachunku ryzyka i zysku, preferencji pacjenta oraz efektywności kosztowej. Przeprowadzone randomizowane badania kliniczne oraz opracowania retrospektywne wskazują, iż stosowanie leczenia biologicznego w łuszczycy nie wiąże się z zwiększonym ryzykiem wystąpienia dolegliwości i poważnych infekcji.</p> <p><u>W rekomendacji nie uwzględniono iksekizumabu.</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Gisoni 2017 (Włochy)</p>	<p>Wytyczne panelu ekspertów dotyczące zastosowania terapii systemowej w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy</p> <p>Wskazania do zastosowania terapii systemowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI ≥ 10; • PASI < 10, lecz choroba zajęła wrażliwe miejsca (np.: ręce, palce, genitalia, głowę, twarz, paznokcie); • BSA $\geq 5\%$, zmiany niereagujące na leczenie miejscowe lub u pacjentów niechętnych stosowaniu preparatów miejscowych; • BSA $< 5\%$ z zmianami rozsianymi; • Subiektywna ocena choroby jako ciężka (np.: DLQI ≥ 10); • Aktywna postać łuszczycowego zapalenia stawów; • Łuszczycy o silnym nasileniu objawów (np.: swędzenie, palenie skóry), których nie można kontrolować za pomocą leczenia miejscowego. <p>Czynniki które należy wziąć pod uwagę przy doborze leku biologicznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choroby współtowarzyszące, które mogą stanowić przeciwwskazanie lub zwiększać ryzyko podjęcia leczenia biologicznego (np.: utajona gruźlica, poważna niewydolność serca, silna rodzinna historia lub występowanie bezpośrednio u pacjenta chorób demielinizacyjnych lub łysienia plackowatego – dla inhibitorów TNFα, choroba Crohna – dla inhibitorów IL-17); • Choroby współtowarzyszące, w przypadku których zastosowanie danego leku biologicznego może przynieść korzyści w terapii obu (np.: łuszczycowe zapalenie stawów, choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, piodermia zgorzeliowa, zapalenie błony naczyniowej oka, choroba Behceta, zapalenie śluzówki macicy - dla inhibitorów TNFα); • Historia choroby, wcześniejsze leczenie/terapię, szybki nawrót choroby po zaprzestaniu leczenia, ciągła lub okresowa aktywność choroby; • Stopień ciężkości, aktywności i stabilności choroby; • Na życzenie – dobrane terapii, którą można łatwo modyfikować (np.: leczeni które można łatwo przerwać i wznowić); • Potrzeba wystąpienia szybkiej odpowiedzi na leczenie. <p><u>W rekomendacji nie uwzględniono iksekizumabu, jednakże zamieszczono szczegółowe zalecenia odnoszące się do leków o tym samym mechanizmie działania (inhibitory IL-17). W rekomendacji wskazano, iż występowanie choroby Crohna stanowi przeciwwskazanie do zastosowania leków z tej grupy.</u></p>
<p>EDF-EADV-IPC 2012/2015/2017 (Europa)</p>	<p>2012/2015</p> <p>Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej (adalimumab, etanercept, infl ksymb, ustekinumab) u pacjentów z łuszczycą plackowatą, u których nie uzyskano odpowiedzi na fototerapię lub klasyczne leczenie ogólnoustrojowe, lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania tych terapii. Wytyczne nie rekomendują żadnego z preparatów jako leku pierwszego wyboru.</p> <p>2017</p> <p>Aktualizacja wytycznych, w której uwzględniono sekukinumab i apremilast.</p> <p>Apremilast wskazano jako zalecany lek drugiej linii do zastosowania w ramach leczenia indukcyjnego oraz w terapii długookresowej.</p> <p>Sekukinumab wskazano jako zalecany lek do zastosowania w ramach leczenia indukcyjnego oraz w terapii długookresowej. Decyzja o jego zastosowaniu w ramach I bądź II linii leczenia powinna zostać podjęta po uwzględnieniu indywidualnych cech pacjenta oraz lokalnych regulacji.</p> <p><u>W rekomendacji nie uwzględniono iksekizumabu.</u></p>
<p>GEP 2013 / SADV 2013 (Hiszpania)</p>	<p>Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej (adalimumab, etanercept, infl ksymb, 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.</p> <p><u>W rekomendacji nie uwzględniono ksekizumabu.</u></p>
<p>NICE 2012 (Wielka Brytania) Aktualizacja 2017</p>	<p>Leczenie III rzutu łuszczycy plackowatej stanowią leki biologiczne. Wytyczne rekomendują zastosowanie adalimumabu, etanerceptu, infliksymbu i ustekinumabu w opisanych przypadkach.</p> <p>Leczenie biologiczne może być stosowane u pacjentów, którzy spełniają następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI ≥ 10 (dla ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu) lub ≥ 20 (dla infliksymbu), • DLQI > 10 (dla ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu) lub > 18 (dla infliksymbu), • brak odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat i PUVA, lub przeciwwskazania do ich stosowania.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Leczenie powinno być przerwane, jeśli nie uzyskano zadowalającej poprawy stanu pacjenta po 10–16 tygodniach (w zależności od stosowanego preparatu). <u>W aktualizacji rekomendacji wskazano, iż szczegółowe zalecenia dla IXE znajdują się w rekomendacji refundacyjnej.</u>
DDG/BVDD 2012 (Niemcy)	Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej (adalimumab, etanercept, infl ksymb, 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. <u>W rekomendacji nie uwzględniono ksekizumabu.</u>
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. <u>W rekomendacji nie uwzględniono ksekizumabu.</u>
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. <u>W rekomendacji nie uwzględniono ksekizumabu.</u>
SIGN 2010 (Szkocja)	Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej (infl ksymb, 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. Infl ksymb 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. <u>W rekomendacji nie uwzględniono ksekizumabu.</u>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi i obydwie zostały dopuszczone do dalszego procedowania. Zostały one przedstawione w tabeli poniżej.

Poniższe opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu oraz ocena innych kwestii związanych z przedmiotowym wskazaniem według opinii ekspertów klinicznych.

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii			Dr n. med. Ewa Plomer-Niezgoda Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii		
	Lek	brak ref. IXE	ref IXE	Lek	brak ref. IXE	ref IXE
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Lek	brak ref. IXE	ref IXE	MTX	20%	19,5%
	INF	15%	15%	Acytretyna	9%	8,5%
	ETA	5%	5%	Cyklosporyna	10%	9,5%
	ADA	35%	15%	INF	0,5%	0,2%
	UST	35%	15%	ETA	0,3%	0,1%
				ADA	1,5%	1,5%
				UST	1%	1%
Najtańsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu	infl ksymb – preparaty generyczne			MTX		

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Dr n. med. Ewa Plomer-Niezgoda Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Najsukuteczniejsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu	UST i ADA	<p>Autor nie wskazał technologii najskuteczniejszej, lecz przedstawił skuteczność poszczególnych opcji (wynik po leczeniu indukcyjnym):</p> <p>MTX:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI75 - 60% pacjentów; • PASI90 – 40% pacjentów; <p>Acytretyna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI75, dawka 25 mg/d c.c. – 47% pacjentów; • PASI75, dawka 35 mg/d c.c. – 69% pacjentów; • PASI75, dawka 50 mg/d c.c – 53% pacjentów; <p>Cyklosporyna – skuteczność porównywalna z MTX;</p> <p>INF:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI75 – 72-82% pacjentów; • PASI90 – 45-57% pacjentów; <p>ADA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI75 – 71-80% pacjentów; <p>UST:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI75, dawka 45 mg – 67,1% pacjentów • PASI75, dawka 90 mg – 75,7% pacjentów; <p>ETA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI75, w zależności od dawki – 44-59% pacjentów.
Jakie są problemy związane z stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	„Wymogi kwalifikacyjne do programu lekowego są bardzo restrykcyjne, co powoduje, że wielu pacjentów potrzebujących terapii nie może otrzymać takiego leczenia. Ponadto leczenie prowadzone jest tylko przez 28 tygodni (do 96 tygodni w przypadku infl ksimumabu). Wielu pacjentów wymaga terapii zdecydowanie dłużej.”	„Ok 42% pacjentów z łuszczycą wymaga terapii ogólnej z tego u ok 5-10% pacjentów z ciężką łuszczycą w/w technologii nie są skuteczne mimo stosowania maksymalnym możliwych dawek. Przykładowo w przypadku leczenia cyklosporyną ok 38% pacjentów z łuszczycą nie reaguje na w/w leczenie, co jest związane z czynnikiem genetycznym (SNP 3435 T). nie obserwowano braku odpowiedzi na cyklosporynę u pacjentów z polimorfizmem HLA-G14-bp, który z kolei jest markerem oporności łuszczycy na leczenie retinoidami. W przypadku leków biologicznych obserwuje się z kolei tworzenie przeciwciał przeciw cząsteczkom biologicznym leków (anty TNF-alfa, anty IL23), co zmniejsza skuteczność leczenia.”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	„Umożliwienie stosowania leków biologicznych w łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej poza programem lekowym (refundacja leków dostępnych w aptekach otwartych) lub przynajmniej stosowanie tych leków w ramach programów, ale zgodnie z ChPL, a nie wymogami programu, które zostały ustalone arbitralnie i w sposób godzący w dobro pacjentów”.	„Istotnym punktem mogącym poprawić możliwości terapeutyczne pacjentów z ciężką łuszczycą byłoby wprowadzenie do programu leczenia ciężkiej łuszczycy plackowatej kolejnych nowoczesnych leków biologicznych takich jak iksekizumab; rekombinowanego, humanizowanego przeciwciała monoklonalnego IgG4 przeciw interleukinie 17A jak i IL-17/F hamującego proliferację i katalizację keranocytów. Lek działa w innym punkcie patogenetycznym łuszczycy niż w/w opcje terapeutyczne i może istotnie zwiększyć szanse na redukcję zmian łuszczycowych i poprawę funkcjonowania pacjentów w tej grupie”.

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Maj Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Dr n. med. Ewa Plomer-Niezgoda Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii
<p>Jakie potencjalne problemy wiążą się ze stosowanej wnioskowanej technologii medycznej</p>	<p>„Wnioskowana technologia medyczna jest opcją cechującą się wysoką skutecznością (PASI75 uzyskuje ponad 80% chorych) oraz bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa. Mając powyższe na względzie, nie potrafię wskazać żadnych negatywnych stron wnioskowanej technologii medycznej”.</p>	<p>„Badania kliniczne potwierdzają wysoką skuteczność i bezpieczeństwo terapii ksekizumabem. Skuteczność i bezpieczeństwo (...) oceniono w trzech randomizowanych badaniach klinicznych III fazy (...). W 12 tyg. PASI75 uzyskało 82,6%, PASI90 – 64,6% a PASI100 – 33,6% (...) Lek skutecznie podtrzymywał dobrą odpowiedź terapeutyczną po 60 tygodniach zarówno u pacjentów nie leczonych wcześniej innymi lekami biologicznymi jak i u pacjentów u których wcześniejsze leczenie lekami biologicznymi nie przynosiło oczekiwanych efektów. Odsetek ciężkich działań niepożądanych był porównywalny zarówno w grupie pacjentów leczonych preparatem Taltz, jak i etanerceptem i wynosił ok. 1,9%. Na podstawie danych dostępnych w piśmiennictwie wydaje się, że lek jest porównywalny jeżeli chodzi o bezpieczeństwo z innymi lekami biologicznymi, wykazuje natomiast wysoką skuteczność również w leczeniu długoterminowym”.</p>
<p>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</p>	<p>„Definicja łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej odnosi się jedynie do nasilenia zmian skórnych, pomija jednak np. zmiany na paznokciach. Wielu pacjentów, pomimo bardzo dużego nasilenia zmian skórnych w określonych okolicach (...) nie spełnia kryteriów umożliwiających włączenie wnioskowanej opcji terapeutycznej. Są to jednak grupy pacjentów, które z takiego leczenia mogłyby odnieść podobną korzyść, jak pacjenci zakwalifikowani zgodnie z wymogami programu lekowego. Wnioskowana technologia medyczna jest także skuteczna w terapii łuszczycowego zapalenia stawów, zatem tacy pacjenci mogą odnieść niejako podwójną korzyść – ustępowania zmian na skórze i poprawa dolegliwości stawowych.”</p>	<p>„Brak danych w piśmiennictwie”</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 listopada 2017r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.87), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, stanowiącego załącznik B 47 do powyższego obwieszczenia, następujące leki: Humira (adalimumab), Benepali, Enbrel i Erelzi (etanercept) Remsima (infliksimab) oraz Stelara (ustekinumab). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. 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>							
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,51 ml	5713219503747	1498,50	1573,43	1573,43	bezpłatny	0
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz.po 1 ml	5713219479288	2997,00	3146,85	3146,85	bezpłatny	0
Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml	5713219479295	2997,00	3146,85	3146,85	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
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	1573,43	bezpłatny	0
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990618255	3996,00	4195,80	3146,85	bezpłatny	0
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	5909990712755	3996,00	4195,80	3146,85	bezpłatny	0
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	9002260025770	1498,50	1573,43	1573,43	bezpłatny	0
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	9002260025794	2997,00	3146,85	3146,85	bezpłatny	0
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	9002260025787	2997,00	3146,85	3146,85	bezpłatny	0
<i>Infliximabum</i>							
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	5909991086305	1436,40	1508,22	1508,22	bezpłatny	0
<i>Ustekinumabum</i>							
Stelara, roztwór do wstrzykiwań, 45 mg	1 amp-strz.	5909997077505	12362,76	12980,90	12980,90	bezpłatny	0

Poniższa tabela przedstawia wartości rozliczonych jednostek leków stosowanych u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym łuszczyca pospolita (ICD-10 L40.0) według danych otrzymanych od NFZ za lata 2013-2017.

Tabela 9. Wartość rozliczonych jednostek leków [PLN] stosowanych u dorosłych z rozpoznaniem głównym: L40.0 Łuszczyca pospolita

	2013	2014	2015	2016	2017*	Łącznie
UST	4 899 444,84	8 991 554,18	7 709 968,99	7 886 173,96	4 763 812,91	34 250 954,88
ADA	508 996,21	4 043 939,32	5 707 284,43	6 872 940,2	3 180 675,80	20 313 835,96
INF	-	-	27 599,77	1 158 238,35	939 506,77	2 125 344,89
ETA	28 804,98	-	67 848,35	145 614,92	100 086,64	342 354,89
Łącznie	5 437 246,03	13 035 493,50	13 512 701,54	16 062 967,43	8 984 082,12	-

* Dane dotyczą okresu styczeń - sierpień 2017 r.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>komparator główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ustekinumab; <p>komparatory dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab; • etanercept; • infliksymab; • sekukinumab; 	<p>„Obecnie w Polsce zarejestrowane i refundowane są 4 leki biologiczne: adalimumab, etanercept i ustekinumab (populacja z ciężkim nasileniem łuszczycy, tj. PASI >18) oraz infliksymab (populacja z nasileniem łuszczycy umiarkowanym do ciężkiego tj. PASI >10). Ponadto sekukinumab, lek biologiczny, inhibitor interleukiny 17A, był niedawno oceniany przez AOTMiT w populacji z nasileniem łuszczycy umiarkowanym do ciężkiego tj. PASI >10.</p> <p>W związku z powyższym za potencjalne komparatory dla iksekizumabu uznano refundowane w Polsce terapie biologiczne (ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliksymab), a także sekukinumab – terapię, która potencjalnie w niedalekiej przyszłości może być finansowana ze środków publicznych w Polsce.</p> <p>Aktualnie w Polsce w populacji z PASI >10 refundowany jest jedynie infliksymab, aczkolwiek jak wskazują dane NFZ jest on bardzo rzadko stosowany (jedynie 7% spośród innych refundowanych leków biologicznych w I połowie 2016 roku). Wydaje się, że ze względu na uciążliwą, dożylną formę podania – stosowanie infliksymabu ograniczone jest w praktyce do pacjentów wymagających hospitalizacji lub wizyty w ambulatorium. Dostępne dane uniemożliwiają ocenę rozpowszechnienia stosowania infliksymabu w zależności od wartości wskaźnika PASI, jednakże istnieje prawdopodobieństwo, że infliksymab jest najczęściej stosowany u chorych z ciężką i bardzo ciężką postacią choroby dla osiągnięcia szybkiego efektu działania, co jest zgodne z rekomendacjami klinicznymi (agencja NICE wskazuje, aby w przypadku bardzo ciężkiej łuszczycy (PASI>20, DLQI>18) zastosować infliksymab). Należy spodziewać się, że częstość stosowania infliksymabu nie będzie ulegać znacznym zmianom ze względu na swój specyficzny profil działania oraz sposób podawania. Z kolei dla chorych z PASI >18 aktualnie w Polsce refundowane są ustekinumab, adalimumab, etanercept oraz infliksymab. Spośród tych leków najczęściej stosowane są adalimumab (52% spośród innych refundowanych leków biologicznych w I połowie 2016 roku) oraz ustekinumab (40% spośród innych refundowanych leków biologicznych w I połowie 2016 roku). Pozostałe leki, tj. wspomniany powyżej infliksymab oraz etanercept są stosowane bardzo rzadko (odpowiednio 7% oraz 2% spośród innych refundowanych leków biologicznych w I połowie 2016 roku).</p> <p>W oparciu o dane odnośnie do sposobu podania, mechanizmu działania, a także rozpowszechnienia w Polsce jako komparator główny dla iksekizumabu wskazano ustekinumab, inhibitor interleukiny-12 oraz interleukiny-23, podawany podskórnie, często stosowany w Polsce. Jako komparatory dodatkowe wskazano natomiast wszystkie pozostałe refundowane leki, charakteryzujące się wspólnym mechanizmem działania – grupa inhibitorów TNFα, w tym stosowane podskórnie adalimumab oraz etanercept, a także infliksymab, którego forma podania jest bardziej uciążliwa, tj. podanie dożylnie. Jako komparator dodatkowy wskazano także nierefundowany w Polsce sekukinumab, który jest lekiem o tym samym mechanizmie działania i sposobie podania co iksekizumab (inhibitory IL-17A podawane podskórnie).”</p>	<p>Komparatory wybrane prawidłowo.</p>

W przedłożonych wraz z wnioskiem analizach jako komparator główny wybrano ustekinumab (UST), natomiast jako komparatory dodatkowo wskazano adalimumab (ADA), infliksymab (INF), etanercept (ETA) oraz sekukinumab (SEC). Wszystkie wybrane przez wnioskodawcę preparaty lecznicze są zalecane przez odnalezione wytyczne praktyki klinicznej. W opiniach ekspertów klinicznych otrzymanych przez Agencję w trakcie procedowania niniejszego wniosku refundacyjnego wskazano jako aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu wszystkie wymienione komparatory z wyjątkiem SEC. Dodatkowo jako leki, których udział w rynku spadnie w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla Taltz wskazali: UST i ADA (Prof. dr hab. Joanna Maj) lub INF i ETA (Dr n. med. Ewa Plomer-Niezgoda).

Należy jednak zwrócić uwagę, iż INF jest jedynym lekiem finansowanym z środków publicznych we wskazaniu obejmującym zarówno umiarkowaną, jak i ciężką postać łuszczycy plackowatej (PASI >10), natomiast pozostałe leki biologiczne są finansowane w węższym wskazaniu obejmującym jedynie ciężką postać choroby (PASI > 18). Zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ w 2016-2017 r. ADA był stosowany u 46% pacjentów z łuszczycą plackowatą, UST u 40%, INF u 12%, ETA u 2%. UST spośród finansowanych opcji terapeutycznych ma najbardziej zbliżony do wnioskowanego preparatu mechanizm działania (inhibitor IL), natomiast pozostałe uwzględnione finansowane z środków publicznych preparaty mają wspólny mechanizm działania (inhibitory TNF α). SEC który ma dokładnie ten sam mechanizm działania jak iksekizumab nie może być głównym komparatorem, gdyż nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę powyższe, zdaniem analityków Agencji komparatory zostały dobrane prawidłowo.

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.

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była „ocena skuteczności i bezpieczeństwa iksekizumabu (Taltz®) stosowanego u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, tj. u których uzyskano ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami PASI >10, BSA >10 oraz DLQI >10, i którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod, lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie, lub którzy nie tolerują innych metod leczenia ogólnego”.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy uwzględniono wyniki porównania IXE z komparatorem głównym UST oraz z komparatorami dodatkowymi SEC, ADA, ETA oraz INF.

Dla porównań IXE vs UST oraz IXE vs ETA odnaleziono badania bezpośrednio je porównujące (badania *head-2-head*, H2H). Dla pozostałych komparatorów nie odnaleziono takich badań, w związku z czym dla wszystkich rozpatrywanych komparatorów przeprowadzono metaanalizę sieciową (NMA), w której wspólnym komparatorem było placebo (PLC).

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki porównania z badań H2H dla IXE vs. PLC, które nie zostały przedstawione w niniejszej AWA gdyż dostępne były wyniki dla porównań z aktywnymi komparatorami (szczegółowe wyniki rozdz.: 4.2 AKL wnioskodawcy).

Wodawca w ramach AKL uwzględnił wyniki 3 przeglądów systematycznych:

- wykonanego przez firmę Adelphi Values przeglądu „Systematic literature to evaluate the clinical efficacy and safety of psoriasis”, którego wyniki stanowiły podstawę do przeprowadzenia uwzględnionej w AKL sieciowej metaanalizie (NMA) „Network Meta-Analysis to evaluate the clinical efficacy and safety of psoriasis treatments: Analyses to support Polish HTA submission” wykonanej przez firmę Clarostat Consulting;
- wyszukiwanie weryfikacyjne, oparte na strategiach wyszukiwania zastosowanych w AKL dla leku sekukinumab, które obejmowało uwzględnione w AKL Taltz komparatory (bez interwencji wnioskowanej);
- wyszukiwanie weryfikacyjne dla iksekizumabu.

Publikacje znalezione w ramach wszystkich 3 przeglądów systematycznych zostały ocenione zgodnie z kryteriami włączenia/wykluczenia przedstawionymi w rozdz.: 4.2 niniejszej AWA. Przeglądy zostały przeprowadzone prawidłowo. Dla badań uwzględnionych w sieciowej metaanalizie (NMA) przeprowadzono analizę heterogeniczności, której wyniki potwierdziły zasadność przeprowadzania NMA.

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia badań do AKL wnioskodawcy. Zostały one uwzględnione w trakcie selekcji badań odnalezionych w ramach wymienionych powyżej (rozdz.: 4.1) trzech oddzielnych przeglądów systematycznych.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do AKL wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy uzyskali:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami PASI >10, BSA > 10 oraz DLQI >10, oraz przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA), <p>lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod,</p> <p>lub u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie,</p> <p>lub którzy nie tolerują innych metod leczenia ogólnego.</p> <p>„W pierwszej kolejności poszukiwano badań ściśle odpowiadających populacji docelowej”.</p> <p>„W przypadku braku badań ściśle odpowiadających populacji docelowej dopuszczano włączenie badań o populacji szerszej”.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Badania dotyczące innych jednostek chorobowych, np. łuszczycowe zapalenie stawów; Badania dotyczące łuszczycy innej niż plackowata; Badania dotyczące łuszczycy o nasileniu łagodnym; Badania dotyczące dzieci; 	Brak uwag
Interwencja	<p>IXE w zarejestrowanym dawkowaniu, tj. 160 mg podany we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Dawkowanie inne niż zarejestrowane. Porównanie różnych schematów (np. terapia ciągła i przerywana) lub metody podawania tego samego leku 	Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	<p>Komparator główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UST w dawkowaniu zgodnym z obowiązującym programem lekowym; <p>Komparatory dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADA, ETA, INF w dawkowaniu zgodnym z obowiązującym programem lekowym, • SEC w dawkowaniu zgodnym z zarejestrowanym, <p>„W pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących iksekizumab ze wskazanymi komparatorami głównymi i dodatkowymi”.</p> <p>„W przypadku braku takich badań, do analizy włączano badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego (sieciowego).”</p>	Nie określono.	Brak uwag
Punkty końcowe	<p>Poprawa nasilenia zmian łuszczykowych (PASI50, PASI75, PASI90 oraz PASI100, sPGA);</p> <p>Jakość życia mierzona za pomocą skali DLQI,</p> <p>Bezpieczeństwo terapii, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem; • ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem; • przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych; • zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania – infekcje. 	Nie określono.	Uwzględnione punkty końcowe są zgodne z celem leczenia określanym w wytycznych klinicznych oraz przedmiotowym programie lekowym.
Typ badań	<p>Badania randomizowane oraz ich przedłużenia.</p> <p>Badania efektywności praktycznej („w pierwszej kolejności poszukiwano badań tego rodzaju dla IXE. W przypadku braku identyfikacji takiego rodzaju badań dla ocenianej interwencji, nie poszukiwano i nie włączano już badań ef. praktycznej dla komparatorów (ze względu na brak możliwości porównania z iksekizumabem)”.</p> <p>Przeglądy systematyczne, w ramach których dokonano oceny IXE”..</p>	<p>Nierandomizowane badania kliniczne;</p> <p>Opisy pojedynczych przypadków (case studies).</p>	Brak uwag
Inne kryteria	<p>Badania, w których okres interwencji wynosił przynajmniej 10 tyg.;</p> <p>Badania opublikowane w postaci publikacji pełnotekstowych (Wyjątkiem było dopuszczenie włączenia doniesień konferencyjnych dla badania w toku – IXORA-S, dla którego jeszcze nie ma pełnej publikacji.);</p> <p>Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim.</p>	Nie określono?	Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Do AKL wnioskodawcy włączono badania spełniające kryteria wymienione powyżej (tabela 11), które zostały odnalezione w ramach opisanych poniżej wyszukiwani.

W dostarczonym przez wnioskodawcę przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez firmę Adelphi Values na potrzeby wykonania NMA przeszukano następujące bazy danych: Medline, EmBase oraz Cochrane. Wszystkie 3 bazy zostały przeszukane za pośrednictwem platformy OVID. Jako datę pierwotnego wyszukiwania podano 11 grudnia 2014 r., następnie przeprowadzono 2 aktualizacje: 18 listopada 2015 r. oraz 15 listopada 2016 r. W przypadku wyszukiwania pierwotnego oraz pierwszej aktualizacji uwzględniono takie same kryteria włączenia, natomiast do 2. aktualizacji włączono dodatkowy komparator: lek eksperymentalny risankizumab, jednak nie został on uwzględniony w NMA przeprowadzonej na potrzeby AKL wnioskodawcy. W ramach przeglądu wykonano również przeszukania innych zasobów dostępnych na platformie OVID oraz poza nią (szczegóły rozdz.: 2.3.2 AKL wnioskodawcy).

W dostarczonym przez wnioskodawcę przeglądzie systematycznym opartym na strategiach wyszukiwania zastosowanych w AKL dla leku sekukinumab, które obejmowało uwzględnione w AKL Taltz komparatory (ale nie wnioskowany lek), przeszukano następujące bazy danych: Medline, EmBase oraz Cochrane. Jako datę pierwotnego wyszukiwania podano 3 sierpnia 2015 r., następnie przeprowadzono 2 aktualizacje: 7 listopada 2016 r. oraz 25 stycznia 2017 r.

W dostarczonym przez wnioskodawcę przeglądzie systematycznym skierowanym wyłącznie na iksekizumab przeszukano następujące bazy danych: Medline, EmBase oraz Cochrane. Jako datę wyszukiwania podano 16 lutego 2017 r.

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register) oraz na stronach internetowych wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA).

W opinii analityków Agencji przedstawione przez wnioskodawcę strategie wyszukiwania zostały wykonane prawidłowo. Należy jednak zwrócić uwagę, iż strategie wyszukiwania przeprowadzone na potrzeby przeglądu systematycznego wykorzystanego do przeprowadzenia NMA, obejmowały znacznie więcej komparatorów. Dodatkowo przeglądy nie są aktualne na dzień złożenia wniosku.

Analitycy Agencji przeprowadzili w dniach 6-7 września 2017 r. wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz populacji.

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Odnaleziono natomiast publikację pełnotekstową dla badania IXORA-S porównującego bezpośrednio IXE z UST (Reich 2017). Badanie to było uwzględnione w AKL wnioskodawcy, jednak wyniki pochodziły z abstraktów i prezentacji konferencyjnych. Publikacja ukazała się po dacie złożenia przedmiotowego wniosku refundacyjnego. Przedstawione w niniejszej AWA informacje oraz wyniki z badania IXORA-S pochodzą z publikacji Reich 2017 i zostały opracowane przez analityka Agencji.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego zamieszczonego w AKL wnioskodawcy włączono 4 pierwotne badania H2H z randomizacją, w tym 1 badanie porównujące IXE vs. UST (IXORA-S), 1 badanie porównujące IXE vs. PLC (UNCOVER-1) oraz 2 badania porównujące IXE vs. PLC i vs. ETA (UNCOVER-2 i UNCOVER-3).

W przypadku komparatorów (ADA, INF, SEC), dla których nie odnaleziono badań H2H względem IXE wnioskodawca w AKL przedstawił wyniki porównania pośredniego uzyskane w wykonanej na potrzeby niniejszego wniosku refundacyjnego NMA pt.: „*Network Meta-Analysis to evaluate the clinical efficacy and safety of psoriasis treatments: Analyses to support Polish HTA submission*” wykonanej przez firmę Clarostat Consulting. Metaanaliza została przygotowana na podstawie wcześniej przeprowadzonego przez firmę Adelphi Values przeglądu systematycznego pt.: „*Systematic literature to evaluate the clinical efficacy and safety of psoriasis*”. Przegląd systematyczny obejmował więcej interwencji niż technologie uwzględnione w AKL wnioskodawcy (m.in. niezarejestrowane terapie eksperymentalne) w związku z czym do NMA włączono jedynie 42 badania RCT (wszystkie odnalezione dotyczące interwencji oraz rozważanych w niniejszej analizie komparatorów):

- 4 dla IXE (IXORA S, UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3);
- 7 dla ADA (Asahina 2010, Bissonette 2013, CHAMPION, REVEAL, X PLORE, Gordon 2006, Cai 2016);

- 5 dla SEC (ERASURE, FEATURE, JUNCTURE, FIXTURE, CLEAR);
- 7 dla INF (Chaudhari 2001, Torii 2010, EXPRESS, EXPRESS II, PIECE, SPIRIT, Yang 2012);
- 10 dla ETA (Bagel 2012, Bachelez 2015, Gottlieb 2003, Gottlieb 2011, LIBERATE, Strober 2011, van de Kerkhof 2008, Leonardí 2003, Papp 2005, PRISTINE);
- 9 dla UST (LOTUS, PEARL Igarashi 2012, Krueger 2007, PHOENIX 1, PHOENIX 2, AMAGINE 2, AMAGINE 3, ACCEPT).

Porównanie pośrednie przeprowadzone w ramach NMA zostało wykonane względem wspólnego komparatora PLC.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis badań H2H porównujących IXE i komparatory (UST, ENT), których bezpośrednie wyniki zostały uwzględnione w AKL wnioskodawcy. Nie uwzględniono w niej badania UNCOVER-1 (IXE vs. PLC), gdyż nie obejmuje ono porównania z żadnym ze wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów.

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
IXE vs. UST			
IXORA-S <i>Reich 2017 – publ. pełnotekstowa;</i> <i>EADV 2016, AAD 2017 – abstrakty konferencyjne;</i> <i>NCT02561806 - raport z clinicaltrials.gov</i> <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly and Co.	Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie wieloośrodkowe III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IXE Q2W w porównaniu z UST. 51 ośrodków w 13 krajach; Hipoteza badania: pierwszorzędowa – <i>non-inferiority</i> drugorzędowa – <i>superiority</i> ; Okres obserwacji – 64 tyg. (52 tyg. aktywnej terapii, 12 tyg. <i>follow-up</i>); Interwencje: <ul style="list-style-type: none"> • IXE, 160 mg w tyg., 0, 80 mg Q2W w tyg. 2-12, 80 mg Q4W w tyg. 12-52; • UST, 45 mg ≤100 kg, 90 mg >100 kg, podawane w tyg.: 0, 4, 16, 28, 40; 	<u>Kryteria włączenia:</u> Wiek ≥ 18 lat; Łuszczyca plackowata zdiagnozowana ≥6 mies. przed randomizacją; ≥10 pkt. w skali PASI; Nietolerancja, przeciwskazania lub niepowodzenie leczenia ≥1 rodzaju klasycznej terapii ogólnej (z zastosowaniem np. MTX, cyklosporyny lub fototerapii). <u>Kryteria wykluczenia:</u> Stosowanie innej biologicznej interwencji z odpowiednim okresem „wash out” tj. ETA <28 dni, INF, ADA, ALF <60 dni, GOI <90 dni, UST <8 mies.; RTX <12 mies. lub inną interwencję biologiczną <5 krotnego czasu półtrwania w odniesieniu do rozpoczęcia badania. <u>Liczba pacjentów</u> IXE – 136; UST – 166;	<u>Pierwszorzędowy:</u> Odsetek pacjentów z PASI90 w 12. tyg. leczenia; <u>Pozostałe (wybrane):</u> Odsetek pacjentów z PASI50, PASI75 i z PAS100; Odsetek pacjentów z wynikiem 0 oraz 0 lub 1 w skali sPGA; Jakość życia oceniana skalą DLQI; Bezpieczeństwo terapii.
IXE vs. ETA i vs. PLC			

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>UNCOVER-2 Gordon 2016, Gottlieb 2016, Reich 2016, Kimball 2016 - publ. pełnotekstowe</p> <p>NCT01597245 - raport z clinicaltrials.gov</p> <p><u>Źródło</u> finansowania: Eli Lilly and Co</p>	<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie wieloośrodkowe III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IXEQ4W, IXEQ2W w porównaniu z ETA100 oraz PLC.</p> <p>126 ośrodków w 10 krajach;</p> <p>Hipoteza badania: <i>superiority</i> – względem PLC; <i>non-inferiority/superiority</i> – względem ETA;</p> <p>Okres obserwacji – 288 tyg. (264 tyg. aktywnej terapii, 24 tyg. <i>follow-up</i>)</p> <p>Interwencje: <u>Indukcja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IXE Q2W, 160 mg w tyg. 0, 80 mg Q2W w tyg. 2-12; • IXE Q4W, 160 mg w tyg. 0, 80 mg Q4W w tyg. 2-12; • ETA, 50 mg podawany 2 razy w tygodniu w tyg. 0-12; • PLC, dawkowanie pokrywające schemat dla leków aktywnych (IXE i ETA) <p>Po 12 tyg. następowała ponowna randomizacja wśród pacjentów którzy odpowiedzieli na IXE. Pacjenci leczeni ETA i PLC nie byli ponownie randomizowani.</p> <p><u>Faza ponownej randomizacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • IXE Q4W, 80 mg w tyg. 12-60; • IXE Q12W, 80 mg, tyg. 12-60; • PLC Q4W, tyg. 12-60; <p>Pacjenci bez odpowiedzi na leczenie po ponownej randomizacji kontynuowali terapię IXE Q4W, 80 mg, lub jeżeli otrzymywali IXE Q12W, 80 mg przechodzili na IXE Q4W, 80 mg.</p> <p>W okresie 60-264 tyg. trwa etap przedłużenia badania, faza otwarta;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Wiek ≥ 18 lat; Łuszczyca plackowata zdiagnozowana ≥ 6 mies. przed randomizacją; BSA ≥ 10 (w momencie wizyty kwalifikacyjnej oraz na początku udziału w badaniu); Nasilenie łuszczycy ocenione na co najmniej umiarkowane (ocena na podstawie sPGA≥ 3 pkt i ≥ 12 pkt. w skali PASI w momencie wizyty kwalifikacyjnej oraz na początku udziału w badaniu); Kwalifikacja do fototerapii lub/i terapii ogólnoustrojowej.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> Wcześniejsze leczenie ETA; Stosowanie innej biologicznej interwencji z odpowiednim okresem „wash out” tj. INF, ADA, ALF < 60 dni, GOI < 90 dni, UST < 8 mies.; RTX lub EFA < 12 mies. lub inną interwencję biologiczną < 5 krotnego czasu półtrwania w odniesieniu do rozpoczęcia badania.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> IXE Q2W – 351; IXE Q2W – 347; ETA – 358; PLC – 168;</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> Odsetek pacjentów z PASI75; Odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali sPGA w 12 tyg. leczenia z min. redukcją o 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowych;</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> Odsetek pacjentów z PASI90, i PASI100; Odsetek pacjentów z wynikiem 0 w skali sPGA; Jakość życia oceniana skalą DLQI; Bezpieczeństwo terapii.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>UNCOVER-3 Gordon 2016, Gottlieb 2016, Reich 2016, Kimball 2016, van de Kerkhof 2016, Dennehy 2016 - publ. pełnotekstowe</p> <p>NCT01646177 - raport z clinicaltrials.gov</p> <p><u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Eli Lilly and Co</p>	<p>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie wieloośrodkowe III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IXE Q4W, IXE Q2W w porównaniu z ETA100 oraz PLC.</p> <p>126 ośrodków w 17 krajach;</p> <p>Hipoteza badania: <i>superiority</i> – względem PLC; <i>non-inferiority/superiority</i> – względem ETA;</p> <p>Okres obserwacji – 288 tyg. (264 tyg. aktywnej terapii, 24 tyg. <i>follow-up</i>)</p> <p><u>Indukcja</u></p> <ul style="list-style-type: none"> IXE Q2W, 160 mg w tyg. 0, 80 mg Q2W w tyg. 2-12; IXE Q4W, 160 mg w tyg. 0, 80 mg Q4W w tyg. 2-12; ETA, 50 mg podawany 2 razy w tygodniu w tyg. 0-12; PLC, dawkowanie pokrywające schemat dla leków aktywnych (IXE i ETA) <p>Następnie wszyscy pacjenci przechodzili na IXE Q4W, 80 mg. Pacjenci z grupy ETA przechodzili 4 tyg. <i>wash-out</i>, leczeni IXE rozpoczęli leczenie w 16 tyg.</p> <p>W okresie 12-264 tyg. trwa etap przedłużenia badania.</p> <p>Faza podwójnie zaślepienia obejmuje okres indukcji (12 tyg.) oraz 48 tyg. z etapu przedłużenia badania.</p> <p>Faza otwarta obejmuje okres 60-264 tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Wiek \geq 18 lat; Łuszczyca plackowata zdiagnozowana \geq 6 mies. przed randomizacją; BSA \geq 10 (w momencie wizyty kwalifikacyjnej oraz na początku udziału w badaniu); Nasilenie łuszczycy ocenione na co najmniej umiarkowane (ocena na podstawie sPGA\geq3 pkt i \geq12 pkt. w skali PASI w momencie wizyty kwalifikacyjnej oraz na początku udziału w badaniu); Kwalifikacja do fototerapii lub/i terapii ogólnoustrojowej</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u> Wcześniejsze leczenie ETA, Stosowanie innej biologicznej interwencji z odpowiednim okresem „wash out” tj. INF, ADA, ALF <60 dni, GOI <90 dni, UST <8 mies.; RTX lub EFA <12 mies. lub inną interwencję biologiczną <5 krotnego czasu półtrwania w odniesieniu do rozpoczęcia badania</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> IXE Q2W – 385; IXE Q2W – 386; ETA – 382; PLC – 193;</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> Odsetek pacjentów z PASI75; Odsetek pacjentów z wynikiem 0 lub 1 w skali sPGA w 12 tyg. leczenia z min. redukcją o 2 punkty w stosunku do wartości wyjściowych;</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> Odsetek pacjentów z PASI90, i PASI100; Odsetek pacjentów z wynikiem 0 w skali sPGA; Jakość życia oceniana skalą DLQI; Bezpieczeństwo terapii</p>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz badania UNCOVER-1 (IXE vs. PLC) znajduje się w rozdziale 16.3.1 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego oraz NMA wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 16.3.2 AKL wnioskodawcy. Populacja badań włączonych do porównania pośredniego w dużym stopniu była zbieżna z kryteriami włączenia do PL. W badaniach uczestniczyli dorośli pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej, jednak występowały różnice w sposobie definiowania wymaganego nasilenia choroby (poziom PASI, BSA). Dodatkowo w badaniach występowały również różnicowania wymagania odnośnie wcześniej stosowanych terapii, jednak do większości prób klinicznych kwalifikowano pacjentów po niepowodzeniu \geq 1 linii terapii ogólnoustrojowej/fototerapii.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę jakości wszystkich 42 uwzględnionych badań RCT. Została ona przeprowadzona z wykorzystaniem kryteriów Cochrane Handbook. W poniższej tabeli przedstawiono ocenę badań H2H dla IXE oraz uwzględnionych w AKL wnioskodawcy komparatorów.

Tabela 13. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy i analityka Agencji

Badanie	Rodzaj błędu						
	Selekcji		Wykonania	Detekcji	Utraty	Raportowanie	Inny
	losowy przydział do grup	utajnienie kodu randomizacji					
IXORA-S	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
UNCOVER-2	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
UNCOVER-3	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badań uwzględnionych w NMA wykazała, iż dla większości prób było ono niskie. Zgodnie z kryteriami oceny Cochrane dla 15 badań wskazano wystąpienie wysokiego ryzyka w ≥ 2 kategoriach (lecz w żadnym nie oceniono ryzyka jako wysokiego dla > 3 kategorii), dla 8 badań ocena ryzyka w ≥ 2 kategoriach była niemożliwa ze względu na brak danych, natomiast w pozostałych badaniach wskazano, iż wysokie ryzyko wystąpienia błędu systematycznego występuje maksymalnie dla 1 kategorii (lub nie ma dość danych aby ją ocenić). Na tej podstawie można stwierdzić, iż do NMA włączono 20 badań z niskim ryzykiem błędu systematycznego, 15 z umiarkowanym ryzykiem, natomiast dla 8 badań ocena nie była wiarygodna.

Szczegółowa ocena badań znajduje się w rozdziale 16.3.3 AKL wnioskodawcy.

Ewaluacja jakości badań została przeprowadzona zgodnie z zaleceniami polskich wytycznych HTA.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Nie przedstawiono.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie odnaleziono.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „Populacja w badaniach była zbliżona do populacji docelowej analizy odnośnie do zaawansowania choroby, jednak w badaniach nie wymagano by chorzy mieli niepowodzenie ≥ 2 linii klasycznej systemowej terapii łuszczycy.”
- „Możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z komparatorami dodatkowymi jedynie dla okresu indukcji tj. 10–16 tyg. leczenia.”
- „Konieczność porównania wyników długoterminowych w oparciu o ich zestawienie.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Populacja badań klinicznych IXE uwzględnionych w AKL wnioskodawcy nie jest w pełni zgodna z populacją docelową przedmiotowego programu lekowego:

- w badaniach UNCOVER 1/2/3 jako kryterium włączenia wskazano poziom PASI ≥ 12 pkt, natomiast w przedmiotowym PL wymagany jest poziom PASI ≥ 10 pkt;
- w badaniach nie mogli brać udziału pacjenci, u których wcześniej zastosowano ETA, oraz wskazano okres *wash out* jaki musi upłynąć do zastosowaniu IXE po wcześniejszej terapii innym lekiem biologicznym. Powyższe ograniczenia nie mają odzwierciedlenia w przedmiotowym PL;
- w badaniu UNCOVER 1 w kryteriach kwalifikacji nie uwzględniono konieczności wcześniejszego leczenia systemowego (otrzymało je 50-60% uczestników badania); w badaniach UNCOVER 2/3 wskazano, iż pacjenci musieli wcześniej być zakwalifikowani do terapii ogólnoustrojowej/fototerapii (otrzymało je ~50% pacjentów); w badaniu IXORA-S wskazano, iż u pacjenta musiała wystąpić nietolerancja, przeciwwskazania lub niepowodzenie leczenia ≥ 1 rodzajem klasycznej terapii ogólnej (z zastosowaniem np. MTX, cyklosporyny lub fototerapii), natomiast w kryteriach kwalifikacji do przedmiotowego PL wskazano wystąpienie nietolerancji, przeciwwskazań lub niepowodzenie leczenia ≥ 2 rodzajami klasycznej terapii ogólnej;

- do badań UNCOVER 2/3 nie włączano pacjentów, u których wcześniej stosowano etanercept, w badaniach UNCOVER 2/3-S mogli brać udział pacjenci, u których po zastosowaniu innych leków biologicznych nastąpił ściśle zdefiniowany okres *wash-out*, natomiast w kryteriach kwalifikacji do przedmiotowego PL nie ma ograniczeń związanych z wcześniej stosowanymi terapiami biologicznymi;

Powyższe różnice powodują, iż do przedmiotowego PL będzie się kwalifikować populacja pod pewnymi względami węższa (po ≥ 2 rodzajach klasycznej terapii ogólnej) a pod pewnymi względami szersza (PASI ≥ 10 pkt, brak ograniczeń związanych z wcześniejszym leczeniem biologicznym) niż populacje włączane do uwzględnionych w AKL wnioskodawcy badaniach klinicznych dotyczących iksekizumabu

Nie ma opublikowanych długookresowych danych z badań H2H dotyczących skuteczności IXE względem uwzględnionych w AKL wnioskodawcy komparatorów. W związku z tym w ramach oceny długookresowej skuteczności przedstawiono zestawienie wyników z najdłuższych dostępnych wyników dla IXE oraz UST. Należy jednak mieć na uwadze, iż takie porównania mają ograniczoną wiarygodność.

Największe różnice pomiędzy badaniami włączonymi do NMA dotyczyły wymagań odnośnie wcześniej zastosowanych terapii. W związku z dużymi różnicami w sposobie postępowania z pacjentami po zakończeniu fazy indukcji w poszczególnych próbach klinicznych, NMA została oparta o wyniki tylko z wstępnego okresu terapii (zakres 10-16 tyg., w zależności od ocenianej interwencji). Pod względem metodologii oraz ocenianych punktów końcowych występowała niewielka heterogeniczność (zaślepienie badania RCT, ocena skuteczności leczenia na podstawie PASI).

W badaniach dla IXE nie wydzielono subpopulacji z ciężką postacią choroby (PASI > 18), przez co nie było możliwe porównanie skuteczności wnioskowanego leku z UST/ETA/ADA, z uwzględnieniem populacji docelowej dla tych leków zgodnie z obowiązującym w Polsce PL. (UST/ETA/ADA są refundowane dla pacjentów z m.in.: PSI > 18).

Maksymalny czas leczenia pacjentów określony w projekcie PL wynosi 96 tyg. (z możliwością przedłużenia w wyjątkowych okolicznościach), natomiast maksymalne dostępne wyniki badań klinicznych IXE dotyczą 24 tyg. okresu leczenia (dawkowanie TALTZ zgodne z ChPL) oraz 60 i 106 tyg. okresu leczenia (skumulowane wyniki dla zarejestrowanej i niezarejestrowanej dawki Taltz). W związku z powyższym wiarygodne wyniki oceny skuteczności klinicznej dostępne są jedynie dla 24 tyg. horyzontu czasowego.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Komparator główny IXE vs. UST

Wyniki porównania bezpośredniego IXE vs. UST

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności. Porównanie bezpośrednie IXE vs. UST (IXORA-S)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		RR [95% CI]	NNT [95% CI]
		IXE	UST		
PASI					
PASI75	12 tyg.	120/136 (88%)	114/166 (69%)	1,28 [1,14; 1,45]	6 [4; 10]
PASI90		99/136 (73%)	70/166 (42%)	1,73 [1,41; 2,12]	4 [3; 5]
PASI100		49/136 (36%)	24/166 (14%)	2,49 [1,62; 3,84]	5 [4; 9]
PASI75	24 tyg.	124/136 (91%)	136/166 (82%)	1,11 [1,02; 1,22]	11 [6; 59]
PASI90		113/136 (83%)	98/166 (59%)	1,41 [1,21; 1,63]	5 [3; 8]
PASI100		67/136 (49%)	39/166 (23%)	2,10 [1,52; 2,90]	4 [3; 7]
sPGA					
sPGA 0	12 tyg.	57/136 (42%)	30/166 (18%)	2,32 [1,59; 3,39]	5 [3; 8]
sPGA 0/1		112/134 (84%)	95/166 (57%)	1,46 [1,26; 1,70]	4 [3; 7]
sPGA 0	24 tyg.	73/136 (54%)	40/166 (24%)	2,23 [1,63; 3,04]	4 [3; 6]
sPGA 0/1		116/134 (87%)	115/166 (69%)	1,25 [1,11; 1,41]	6 [4; 13]
Jakość życia					

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		RR [95% CI]	NNT [95% CI]
		IXE	UST		
DLQI 0/1	12 tyg.	83/136 (61%)	74/166 (45%)	1,37 [1,10; 1,70]	7 [4; 19]
	24 tyg.	90/136 (66%)	88/166 (53%)	1,25 [1,04; 1,50]	8 [5; 47]

W badaniu IXORA-S wykazano istotną statystycznie (IS) przewagę IXE nad UST dla pierwszorzędowego punktu końcowego (PK) zarówno w 12 tyg.: PASI90 73% vs 42% (RR [95%CI] = 1,73 [1,41; 2,12]), jak i 24 tyg.: PASI90 83% vs 59% (RR [95%CI] = 1,41 [1,21; 1,63]). Przewagę IS wykazano również dla wszystkich pozostałych, ocenianych drugorzędowych PK w tym PASI75 po 12 tyg. 88% vs 69% (RR [95%CI] = 1,28 [1,14; 1,45]) oraz po 24 tyg. leczenia 91% vs 82% (RR [95%CI] = 1,11 [1,02; 1,22]). Wystąpienie PASI75 stanowi kryterium osiągnięcia adekwatnej odpowiedzi na leczenie w PL lecz w badaniu IXORA-S było raportowane dla 12 tyg. terapii, natomiast w PL ocena następuje po 16 tyg.

Wyniki porównania pośredniego IXE vs. UST na podstawie NMA

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności. Porównanie pośrednie IXE vs. UST (NMA)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	OR [95%CrI]	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	Różnica efektów porównywanymi lekami [95%CrI]
IXE vs UST45					
PASI75	12 tyg.				
PASI90					
PASI100					
ΔDLQI					
IXE vs UST90					
PASI75	12 tyg.				
PASI90					
PASI100					
ΔDLQI					
IXE vs UST45 (≤100 kg), UST90 (>100 kg)					
PASI75	12 tyg.				
PASI90					
PASI100					
ΔDLQI					

W NMA uwzględnionej w AKL wnioskodawcy wykazano IS przewagę IXE nad UST zarówno względem punktów końcowych dotyczących kontroli objawów choroby (PASI75, PASI90 i PASI100), jak i jakości życia pacjentów (ΔDLQI). Wyniki uzyskane w porównaniu pośrednim są zbliżone do wyników uzyskanymi w porównaniu bezpośrednim:

- PASI90 w 12 tyg.:
 - NMA – IXE vs UST45 (≤100 kg), UST90 (>100 kg) – RR [95%CI] [redacted]
 - IXORA-S – IXE vs UST45 (≤100 kg), UST90 (>100 kg) – RR [95%CI] = 1,73 [1,41; 2,12];
- PASI75 w 12 tyg.:
 - NMA – IXE vs UST45 (≤100 kg), UST90 (>100 kg) – RR [95%CI] [redacted]
 - IXORA-S - IXE vs UST45 (≤100 kg), UST90 (>100 kg) - RR [95%CI] = 1,28 [1,14; 1,45].

Komparatory dodatkowe

Wyniki porównania bezpośredniego IXE vs ETA

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności. Porównanie bezpośrednie IXE vs. ETA (UNICOVER-2/3)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		RR [95% CI]	NNT [95% CI]
		IXE	ETA50 BIW		
UNICOVER-2					
PASI75	12 tyg.	315/351 (90%)	149/358 (42%)	2,16 [1,90; 2,45]	3 [2; 3]

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		RR [95% CI]	NNT [95% CI]
		IXE	ETA50 BIW		
PASI90		248/351 (71%)	67/358 (19%)	3,78 [3,01; 4,73]	2 [2; 3]
PASI100		142/351 (41%)	19/358 (5%)	7,62 [4,83; 12,02]	3 [3; 4]
sPGA 0		147/351 (42%)	21/358 (6%)	7,14 [4,63; 11,01]	3 [3; 4]
sPGA 0/1		292/351 (83%)	129/358 (36%)	2,31 [2,00; 2,67]	3 [2; 3]
DLQI 0/1		225/351 (64%)	121/358 (34%)	1,90 [1,61; 2,24]	4 [3; 5]
UNCOVER-3					
PASI75	12 tyg.	336/385 (87%)	204/382 (53%)	1,63 [1,48; 1,81]	3 [3; 4]
PASI90		262/385 (68%)	98/382 (26%)	2,65 [2,21; 3,19]	3 [3; 3]
PASI100		145/385 (38%)	28/382 (7%)	5,14 [3,52; 7,51]	4 [3; 5]
sPGA 0		155/385 (40%)	33/382 (9%)	4,66 [3,29; 6,60]	4 [3; 4]
sPGA 0/1		310/385 (81%)	159/382 (42%)	1,93 [1,70; 2,20]	3 [3; 4]
DLQI 0/1		249/385 (65%)	167/382 (44%)	1,48 [1,29; 1,69]	5 [4; 8]
Metaanaliza badań UNCOVER-2 i UNCOVER-3					
PASI75	12 tyg.	651/736 (88%)	353/740 (48%)	1,87 [1,42; 2,46]	3 [2; 4]
PASI90		510/736 (69%)	165/740 (22%)	3,14 [2,22; 4,45]	3 [2; 3]
PASI100		287/736 (39%)	47/740 (6%)	6,13 [4,59; 8,21]	4 [3; 4]
sPGA 0		302/736 (41%)	54/740 (7%)	5,62 [4,28; 7,36]	3 [3; 4]
sPGA 0/1		602/736 (82%)	288/740 (39%)	2,11 [1,77; 2,50]	3 [2; 3]
DLQI 0/1		474/736 (64%)	288/740 (39%)	1,67 [1,31; 2,13]	4 [3; 7]

W badaniach UNCOVER-2 i UNCOVER-3 wykazano IS przewagę IXE nad ETA względem pierwszorzędnego PK, zarówno w poszczególnych badaniach, jak i w metaanalizie tych badań: PASI75 w 12 tyg.: 88% vs. 48%, RR [95%CI] = 1,87 [1,42; 2,46]. Przewagę IS wykazano również dla wszystkich pozostałych, ocenianych drugorzędowych PK, w tym PASI90 w 12 tyg.: 69% vs.22% (RR [95%CI] = 3,14 [2,22; 4,45]).

Wyniki porównania pośredniego IXE vs ETA na podstawie NMA

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności. Porównanie pośrednie IXE vs. ETA (NMA)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	OR [95%CrI]	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	Różnica efektów porównywanymi lekami [95%CrI]
IXE vs ETA25 BIW / ETA50 QIW					
PASI75	12 tyg.				
PASI90					
PASI100					
ΔDLQI					
IXE vs ETA50 BIW					
PASI75	12 tyg.				
PASI90					
PASI100					
ΔDLQI					

W NMA uwzględnionej w AKL wnioskodawcy wykazano IS przewagę IXE nad ETA zarówno względem PK dotyczących kontroli objawów choroby (PASI75, PASI90 i PASI100), jak i jakości życia pacjentów (ΔDLQI). Wyniki uzyskane w porównaniu pośrednim są zbliżone do wyników uzyskanymi w porównaniu bezpośrednim:

- PASI75 w 12 tyg.:
 - NMA – IXE vs ETA50 BIW – RR [95%CI] [redacted]
 - Metaanaliza badań UNCOVER-2/3 – IXE vs ETA50 BIW – RR [95%CI] =1,87 [1,42; 2,46];
- PASI90 w 12 tyg.:

- NMA – IXE vs ETA50 BIW – RR [95%CI] = ██████████
- Metaanaliza badań UNCOVER-2/3 - IXE vs ETA50 BIW – RR [95%CI] =3,14 [2,22; 4,45].

Wyniki porównania pośredniego IXE vs INF/ADA/SEC na podstawie NMA

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności. Porównanie pośrednie IXE vs. INF/ADA/SEC (NMA)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	OR [95%CrI]	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	Różnica efektów porównywanymi lekami [95%CrI]
IXE vs INF5/kg					
PASI75	12 tyg.	██████████	██████████	██████████	██████████
PASI90		██████████	██████████	██████████	██████████
PASI100		██████████	██████████	██████████	██████████
ΔDLQI		██████████	██████████	██████████	██████████
IXE vs ADA80/40 EOW					
PASI75	12 tyg.	██████████	██████████	██████████	██████████
PASI90		██████████	██████████	██████████	██████████
PASI100		██████████	██████████	██████████	██████████
ΔDLQI		██████████	██████████	██████████	██████████
IXE vs SEC 300					
PASI75	12 tyg.	██████████	██████████	██████████	██████████
PASI90		██████████	██████████	██████████	██████████
PASI100		██████████	██████████	██████████	██████████
ΔDLQI		██████████	██████████	██████████	██████████

W NMA uwzględnionej w AKL wnioskodawcy wykazano IS przewagę IXE nad INF/ADA/SEC względem PK dotyczących kontroli objawów choroby (PASI75, PASI90 i PASI100). Natomiast względem różnicy w ocenie jakości życia (ΔDLQI) IS różnice na korzyść IXE wykazano tylko vs. ADA - MD [95%CrI] ██████████

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Komparator główny IXE vs. UST

Wyniki porównania bezpośredniego IXE vs. UST

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa, porównanie bezpośrednie IXE vs UST (IXORA-S)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)
		IXE	UST	
Porównanie bezpośrednie – IXORA-S				
AE ogółem	12 tyg.	76/135 (56%)	104/166 (63%)	0,90 [0,74; 1,09]
	24 tyg.	94/135 (70%)	125/166 (75%)	0,92 [0,80; 1,07]
SAE ogółem	12 tyg.	2/135 (1%)	0/166 (0%)	6,14 [0,30; 126,81]
	24 tyg.	3/135 (2%)	5/166 (3%)	6,14 [0,30; 126,81]
Przerwanie terapii z powodu AE	12 tyg.	4/135 (3%)	1/166 (1%)	4,92 [0,56; 43,49]
	24 tyg.	2/135 (1%)	1/166 (1%)	2,46 [0,23; 26,83]
Zgony	12 tyg.	0/135 (0%)	0/166 (0%)	nd
	24 tyg.	0/135 (0%)	0/166 (0%)	nd
Infekcje ogółem (AE specjalnego zainteresowania)	12 tyg.	41/135 (30%)	69/166 (42%)	0,73 [0,53; 0,999]
	24 tyg.	57/135 (42%)	87/166 (52%)	0,81 [0,63; 1,03]

W badaniu IXORA-S nie wykazano IS różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy IXE oraz UST dla następujących analizowanych zdarzeń: AE ogółem, SAE ogółem oraz przerwanie leczenia z powodu AE. W badaniu nie wystąpiły zgony. Natomiast wykazano IS różnicę na korzyść IXE ryzyku występowania infekcji ogółem w 12 tyg.

terapii (jedno z AE charakterystycznych dla leczenia biologicznego) – RR (95% CI) = 0,73 [0,53; 0,999], ale już nie w 24 tyg. leczenia.

Komparatory dodatkowe

Wyniki porównania bezpośredniego IXE vs ETA

Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa, porównanie bezpośrednie IXE vs ETA (UNICOVER-2/3)

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)
		IXE	ETA	
AE ogółem	UNICOVER-2	216/350 (62%)	211/357 (59%)	1,04 [0,93; 1,18]
	UNICOVER-3	205/384 (53%)	187/382 (49%)	1,09 [0,95; 1,25]
	metaanaliza	421/734 (57%)	398/739 (54%)	1,07 [0,97; 1,17]
SAE ogółem	UNICOVER-2	5/350 (1%)	8/357 (2%)	0,64 [0,21; 1,93]
	UNICOVER-3	9/384 (2%)	5/382 (1%)	1,79 [0,61; 5,29]
	metaanaliza	14/734 (2%)	13/739 (2%)	1,08 [0,51; 2,29]
Przerwanie terapii z powodu AE	UNICOVER-2	4/351 (1%)	5/358 (1%)	0,82 [0,22; 3,01]
	UNICOVER-3	8/385 (2%)	4/382 (1%)	1,98 [0,60; 6,54]
	metaanaliza	12/736 (2%)	9/740 (1%)	1,34 [0,57; 3,16]
Zgony	UNICOVER-2	0/350 (0%)	0/357 (0%)	nd
	UNICOVER-3	0/384 (0%)	0/382 (0%)	nd
	metaanaliza	0/734 (0%)	0/739 (0%)	nd
Infekcje ogółem (AE specjalnego zainteresowania)	UNICOVER-2	104/350 (30%)	98/357(28%)	1,08 [0,86; 1,37]
	UNICOVER-3	82/384 (21%)	59/382 (15%)	1,38 [1,02; 1,87]
	metaanaliza	186/734 (25%)	157/739 (21%)	1,20 [0,99; 1,44]

W badaniach UNICOVER-2/3 ani w ich metaanalizie nie wykazano IS różnic w profilu bezpieczeństwa pomiędzy IXE i ETA dla następujących punktów końcowych: AE ogółem, SAE ogółem i przerwanie terapii z powodu AE. W badaniach nie wystąpiły zgony. W badaniu UNICOVER-3 wykazano IS różnicę na niekorzyść IXE w ryzyku występowania infekcji ogółem (jedno z AE charakterystycznych dla leczenia biologicznego) - RR (95% CI) = 1,38 [1,02; 1,87]. Niniejszej różnicy nie wykazano między technologiami w badaniu UNICOVER2, ani w metaanalizie badań.

Komparator główny oraz dodatkowe, porównanie pośrednie

Wyniki porównania pośredniego IXE vs UST/INF/ADA/SEC/ETA na podstawie wyników NMA

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa, porównanie pośrednie IXE vs UST/INF/ADA/SEC/ETA (NMA)

Porównanie		OR (95% CI)			
		AE ogółem	SAE ogółem	AE prowadzące do przerwania leczenia	Infekcje ogółem
IXE vs	ADA80/40 EOW				
	ETA25 BIW / ETA50 QIW				
	ETA50 BIW				
	SEC300				
	INF5/kg				
	UST45				
	UST90				
	UST45 (≤100 kg), UST90 (>100 kg)				

W ramach NMA nie wykazano występowania IS różnic w bezpieczeństwie pomiędzy porównywanymi technologiami dla następujących PK: SAE ogółem oraz infekcji ogółem.

W przypadku AE ogółem, dla porównania IXE z UST wykazano IS różnice na niekorzyść IXE:

- UST45 - OR (95%CI) =
- UST90 - OR (95%CI) =

W przypadku AE prowadzących do przerwania leczenia, dla porównania IXE z ETA/SEC/UST wykazano IS różnice na niekorzyść IXE:

- ETA25 BIW / ETA50 QIW – OR (95%CI) = [redacted]
- SEC300 – OR (95%CI) = [redacted]
- UST45 – OR (95%CI) = [redacted]
- UST90 – OR (95%CI) = [redacted]

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki długookresowej bezpieczeństwa terapii lekiem Taltz z badań UNICOVER-1/2/3, jednak zostały one przedstawione zbiorczo zarówno dla wnioskowanego dawkowania IXEQ2W, jak i niezarejestrowanego dawkowania IXEQ4W i z tego względu mają one ograniczoną wiarygodność. Zdarzenia niepożądane powiązane z leczeniem wystąpiły u 81% pacjentów, SAE u 7% pacjentów, przerwanie terapii z powodu AE nastąpiło u 4% pacjentów, ogólne infekcje wystąpiły u 55% pacjentów. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdz.: 5.2 AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania własnego analitycy nie odnaleźli innych publikacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii lekowej w przedmiotowym wskazaniu.

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

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Taltz (data ostatniej aktualizacji: 25 kwietnia 2015 r.)

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Taltz do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą:

- infekcje górnych dróg oddechowych;
- odczyny w miejscu wstrzyknięcia.

Najczęściej obserwowanymi odczynami w miejscu wstrzyknięcia były rumień i ból. Odczyny te miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie prowadziły do przerwania stosowania produktu leczniczego Taltz.

W czasie trwania badań klinicznych fazy III z grupą kontrolną placebo dotyczących łuszczycy plackowatej, zakażenia zgłoszono u 27,2% pacjentów leczonych produktem Taltz maksymalnie przez 12 tygodni i u 22,9% pacjentów stosujących placebo.

Nasilenie większości zakażeń było małe lub umiarkowane. W większości przypadków nie było wymagane przerwanie leczenia. Ciężkie zakażenia wystąpiły u 13 (0,6%) pacjentów leczonych produktem Taltz i u 3 (0,4%) pacjentów przyjmujących placebo. W całym okresie leczenia zakażenia zgłoszono u 52,8% pacjentów leczonych produktem Taltz (46,9 na 100 pacjento-lat). Ciężkie zakażenia zgłoszono u 1,6% pacjentów leczonych produktem Taltz (1,5 na 100 pacjento-lat).

W trakcie przeszukiwania stron internetowych instytucji zajmujących się oceną bezpieczeństwa (URPL, EMA i FDA) nie odnaleziono dodatkowych informacji/komunikatów/zawiadomień dotyczących bezpieczeństwa terapii lekiem Taltz.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach AKL wnioskodawcy wykazano występowanie IS różnic w skuteczności klinicznej (PASI75/PASI90) i zmianie jakości życia (DLQI 0/1, Δ DLQI) pomiędzy lekiem Taltz a uwzględnionymi komparatorami na korzyść wnioskowanej technologii lekowej, zarówno w ramach porównań bezpośrednich (IXE vs UST – badanie IXORA-S, IXE vs ETA – badania UNICOVER-2/3), jak i w NMA (IXE vs UST/ETA/INF/ADA/SEC, dla porównania z SEC ze względu na brak danych nie było możliwe przeprowadzenie oceny zmiany jakości życia).

W ramach przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wskazano, iż dla większości analizowanych PK nie występują IS różnice pomiędzy ocenianymi technologiami lekowymi. Wykazano IS różnice na niekorzyść IXE dla

AE ogółem (IXE vs UST) oraz dla AE prowadzących do przerwania leczenia (IXE vs ETA/SEC/UST) Najczęściej występującymi AE są odczyny w miejscu podania oraz infekcje.

W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono również wyszukiwanie opracowań wtórnych. W analizie przedstawiono informacje z 9 publikacji. W badaniach wskazywano na przewagę leków biologicznych względem PLC oraz terapii standardowej w leczeniu łuszczycy. Na temat IXE przedstawiono następujące informacje:

- w publikacji Chiricozzi 2016 wskazano iż, IXE znacząco poprawia jakość życia pacjentów (obniżenie wskaźnika DLQI) i jednocześnie zmniejsza nasilenie objawów choroby;
- w publikacji de Carvalho 2016 2016 wskazano iż, IXE miał najwyższą skuteczność kliniczną wyrażoną wskaźnikiem PASI75 spośród wszystkich analizowanych leków (IXE, ADA, apremilast, brodalumab, ETA, INF, SEC, tofacitinib, UST);
- w publikacji Lonnberg 2014 wskazano iż, IXE miał najwyższą skuteczność kliniczną wyrażoną wskaźnikami PASI75 i PASI90 oraz poprawiał jakość życia (DLQI) względem PLC;
- w publikacji van den Berg 2013 wskazano iż, IXE miał najwyższą skuteczność kliniczną wyrażoną wskaźnikiem PASI75 oraz poprawiał jakość życia (DLQI) względem PLC.

W trakcie prac nad niniejszą AWA nie odnaleziono innych opublikowanych NMA w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie weryfikacji zewnętrznej uwzględnionego w AKL wnioskodawcy opracowania.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

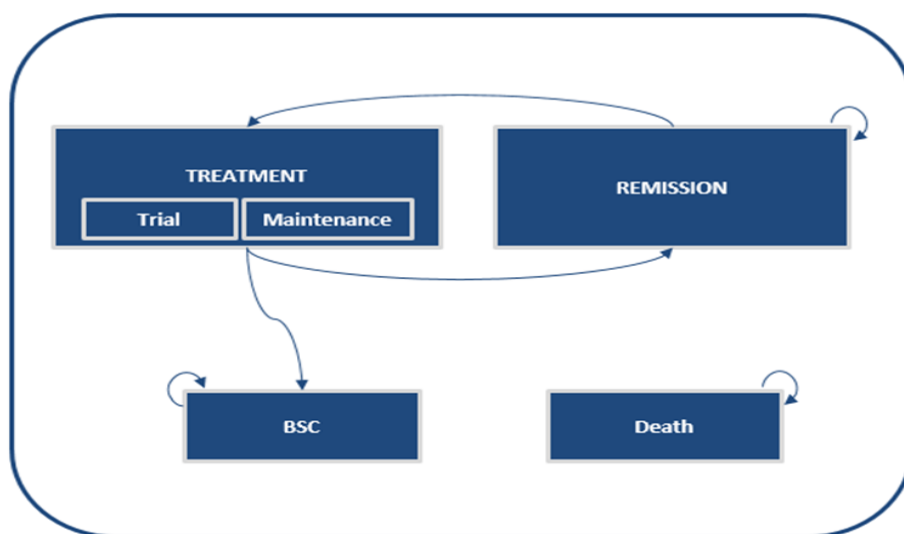
Celem analizy ekonomicznej była „ocena opłacalności iksekizumabu (Taltz®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Iksekizumab (IXE) porównano z ustekinumabem (UST) jako komparatorem podstawowym oraz adalimumabem (ADA), etanerceptem (ETA), infliksymabem (INF), sekukinumabem¹ (SEC) jako komparatorami dodatkowymi.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ i wspólnej (ze względu na współpłacenie za leki dostępne w ramach opieki standardowej po zakończeniu leczenia w programie).

Oszacowania przeprowadzono w kohortowym modelu Markowa. Był to model globalny *Ixekizumab Cost-Effectiveness Model*, opracowany przez firmę Mapi, dostosowany do warunków polskich pod względem danych kosztowych i zużycia zasobów. Model wykonano w aplikacji MS Excel z zastosowaniem języka VBA (Visual Basics for Applications).

W modelu okres leczenia podzielono „na dwie fazy: fazę indukcji (nazywana induction period lub trial period) oraz fazę podtrzymującą (maintenance period). W fazie indukcji zastosowano stany tunelowe. Pacjent rozpoczyna modelowanie w fazie indukcji i pozostaje w tej fazie przez jej czas trwania, różny dla poszczególnych interwencji uwzględnionych w analizie. Faza podtrzymująca reprezentowana jest procesem Markowa. W przypadku odpowiedzi na leczenie (sprawdzanej w fazie indukcji) pacjent przechodzi do fazy podtrzymującej i pozostaje w niej do momentu przerwania leczenia lub zgonu. Po przerwaniu leczenia pacjent przechodzi do stanu BSC (leczenie standardowe). W przypadku braku odpowiedzi na leczenie po zakończeniu fazy indukcji pacjenci przechodzą do stanu BSC z pominięciem fazy podtrzymującej. Po zakończeniu fazy podtrzymującej pacjenci pozostający w tym stanie (a zatem pacjenci, u których nie doszło do utraty odpowiedzi na leczenie) przechodzą do stanu remisja. Pacjenci pozostają w stanie remisji do momentu wystąpienia nawrotu (lub zgonu). W przypadku wystąpienia nawrotu pacjent rozpoczyna ponowne leczenie lekiem, którego stosowanie pozwoliło na osiągnięcie remisji.”



Rysunek 1. Schemat struktury modelu ekonomicznego.

¹ Aktualnie technologia lekowa nierefundowana w Polsce, ale „o tym samym mechanizmie działania i sposobie podania co iksekizumab”.

Długość cyklu w modelu określono na 2 tygodnie (rok podzielono na 26 cykli po 14,05 dnia).

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Dane dotyczące skuteczności klinicznej oparto o odpowiedź PASI, dla której wartości zaczerpnięto z metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w analizie klinicznej wnioskodawcy. W analizie podstawowej dla wszystkich rozpatrywanych leków zastosowano PASI 75 po 12 tygodniach terapii, z wyjątkiem ADA i INF, dla których zastosowano odpowiedź odpowiednio po 16 i 10 tygodniach terapii. Założono „zerową efektywność dla pacjentów stosujących BSC.”

Prawdopodobieństwo przerwania leczenia biologicznego oraz prawdopodobieństwo nawrotu choroby po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego wyznaczono w oparciu o badania odnalezione odpowiednio w niesystematycznym przeglądzie Internetu i systematycznym przeglądzie bazy PubMed.

Śmiertelność określono na podstawie danych GUS dotyczących prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej >18 r.ż., które powiększono o współczynnik śmiertelności dla pacjentów z ciężką łuszczycą, odnalezione w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym w bazie PubMed.

Zgodnie z założeniami modelu oryginalnego, w analizie uwzględniono działania niepożądane wymagające hospitalizacji (nieczerniakowy rak skóry, zmiany złośliwe inne niż nieczerniakowy rak skóry, ciężkie infekcje). Określono je na podstawie charakterystyk poszczególnych leków i danych wnioskodawcy.

„Efektywność terapii dla pacjentów włączonych do udziału w programie lekowym z powodu nawrotu choroby przyjęto na poziomie efektywności dla pacjentów włączonych po raz pierwszy do programu lekowego”.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego i monitorowania terapii,
- koszty terapii standardowej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszty określono głównie w oparciu o istniejący program lekowy dotyczący leczenia łuszczycy plackowatej, obwieszczenie MZ, zarządzenia NFZ, statystyki JGP, portal Ikarpro, dane wnioskodawcy.

Założono, że leki biologiczne będą podawane w trybie ambulatoryjnym, z wyjątkiem INF, który będzie podawany zarówno w trybie ambulatoryjnym (1/3 pacjentów), jak i w hospitalizacji jednodniowej (2/3 pacjentów).

Dawkowanie leków biologicznych i czas, po którym ocenia się zasadność kontynuacji leczenia przyjęto zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego programu lekowego dotyczącego łuszczycy plackowatej. Przy czym udział poszczególnych schematów dawkowania ETA określono na podstawie badań: Puig 2012, Arcese 2010 oraz założeń wnioskodawcy. „W modelu uwzględniono jedynie moment pierwszego sprawdzania odpowiedzi na leczenie, ze względu na brak szczegółowych danych, które pozwoliłyby przeprowadzić obliczenia uwzględniające drugi oraz trzeci (w przypadku sekukinumabu) moment sprawdzania odpowiedzi na leczenie oraz ze względu na strukturę modelu.”

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia w modelu określono na podstawie danych surowych z badań 3 fazy dla IXE dotyczących pacjentów z DLQI >10. „Wartości z badania zostały przekształcone w użyteczności stanów zdrowia przy zastosowaniu norm brytyjskich, zgodnie z modelem oryginalnym”.

W modelu użyteczności przypisywano „w zależności od stanu zdrowia (faza indukcji, faza podtrzymująca, remisja, BSC, zgon).” „Całkowita zmiana użyteczności w danym cyklu wyznaczona jest jako suma zmian użyteczności zależnych od odpowiedzi PASI uzyskanej przez wszystkich pacjentów na bazie odpowiedzi na leczenie.” W analizie podstawowej założono liniowy wzrost wartości użyteczności w fazie indukcji. W przypadku przejścia do stanu remisja użyteczność stanu zdrowia pozostaje zgodna z użytecznością, którą przypisano pacjentowi w fazie podtrzymującej. „Użyteczności w stanie BSC przypisano wartość bazową.”

Dyskontowanie

W analizie założono roczne stopy dyskontowe w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Tabela 22. Główne parametry zastosowane w modelu

Parametr		Wartość			Źródło danych
Charakterystyka pacjentów (średnie wartości)					
Wiek pacjentów		45 lat			UNCOVER-2 i UNCOVER-3 (Griffiths 2015)
Odsetek kobiet do mężczyzn		0,32 : 0,68			
Masa ciała		91,34			
Odsetek pacjentów ważących ≥ 100 kg		0,35			
Efekty zdrowotne					
PASI 75	IXE	89,9%			AKL wnioskodawcy
	UST	71,3%			
	ADA	59,5%			
	ETA	48,2%			
	INF	82,6			
	SEC	84,1%			
Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii lekami biologicznymi	UST	13,13%			Warren 2015
	ADA	21,81%			
	ETA	31,79%			
	INF	22,01%			
	UXE, SEC	13,13% (takie samo jak dla UST)			założenie wnioskodawcy
Roczne prawdopodobieństwo nawrotu choroby po uzyskaniu remisji		81,98%			Arcese 2010 i Barrera 2008
Roczna częstość występowania zdarzeń niepożądanych		NRS	ZZINRS	CIn	model oryginalny (na podstawie metodyki NICE 2015 - SEC)
	IXE				
	UST	0,0065	0,0016	0,01	
	ADA	0,0097	0,0098	0,0519	
	ETA	0,0354	0,00093	0,0513	
	INF	0,005	0	0,0552	
	SEC	0,007	0,004	0,015	
Użyteczność	bazowa				dane wnioskodawcy (badania dla IXE)
	PASI<50 (brak odpowiedzi)				
	PASI 50-74				
	PASI 75-89				
	PASI 90-100				
	PASI 100				
HR dla śmiertelności pacjentów z łuszczycą		1,56			Svedbrom 2015
Koszty					
Leków (za opakowanie)	IXE				dane wnioskodawcy
	UST	12 980,90 / 9 185,65 PLN*			obwieszczenie MZ (23.02.2017 r.) / komunikaty DGL (XII.2015-XI.2016 r.)*
	ADA	4 363,63 / 3 548,17 PLN*			
	ETA (25 mg i 50 mg)	1 573,43 / 1 573,43 PLN 3 146,85 / 2 650,14 PLN*			
	INF	1 508,22 / 1 151,81 PLN*			
	SEC	5 227,22 PLN			słowacki WLR
Podania leków – tryb ambulatoryjny		104 PLN			

Podania leków – hospitalizacja w trybie jednodniowym	468 PLN	zarządzenie NFZ (100/2016/DGL), informator o umowach	
Kwalifikacji do programu	325 PLN	zarządzenie NFZ (119/2016/DGL), informator o umowach	
Monitorowania leczenia w programie (roczny)	748 PLN		
Leczenia standardowego	w remisji	662,47 / 678,84 PLN**	AE Remsima, AE Cosentyx
	po nieskutecznym leczeniu	5 047,92 / 5 078,04 PLN**	
Leczenia zdarzeń niepożądanych	NRS	1 020,71 PLN	statystyki JGP 2015
	ZZiNRS	1 309,68 PLN	
	CIn	3 746,05 PLN	

*bez RSS / z RSS; **z perspektywy NFZ / wspólnej.

NRS – nieczerniakowy rak skóry, ZZiNRS – zmiany złośliwe inne niż nieczerniakowy rak skóry, CIn – ciężkie infekcje.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Substancja czynna	Koszt leczenia [PLN]	Koszt inkrementalny dla IXE vs komparator [PLN]	Efekt [QALY]	Efekt inkrementalny dla IXE vs komparator [QALY]	ICUR dla IXE vs komparator [PLN/QALY]
IXE	368 718 / ██████████	-	12,733	-	-
UST	243 998 / ██████████	124 721 / ██████████	12,266	0,466	267 498 / ██████████
ADA	147 838 / ██████████	220 881 / ██████████	12,110	0,623	354 611 / ██████████
ETA	111 516 / ██████████	257 202 / ██████████	12,004	0,729	352 816 / ██████████
INF	206 206 / ██████████	162 512 / ██████████	12,375	0,357	454 867 / ██████████
SEC	335 834 / ██████████	32 884 / ██████████	12,579	0,154	213 384 / ██████████

*bez RSS / z RSS.

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej

Substancja czynna	Koszt leczenia [zł]	Koszt inkrementalny dla IXE vs komparator [PLN]	Efekt [QALY]	Efekt inkrementalny dla IXE vs komparator [QALY]	ICUR dla IXE vs komparator [PLN/QALY]
IXE	369 019 / ██████████	-	12,733	-	-
UST	244 357 / ██████████	124 662 / ██████████	12,266	0,466	267 371 / ██████████
ADA	148 230 / ██████████	220 789 / ██████████	12,110	0,623	354 463 / ██████████
ETA	111 929 / ██████████	257 089 / ██████████	12,004	0,729	352 661 / ██████████
INF	206 558 / ██████████	162 461 / ██████████	12,375	0,357	454 723 / ██████████
SEC	336 154 / ██████████	32 865 / ██████████	12,579	0,154	213 257 / ██████████

*bez RSS / z RSS.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wnioskowanej technologii w miejsce rozważanych komparatorów było droższe i skuteczniejsze z obu analizowanych perspektyw. Oszacowany ICUR wyniósł z perspektywy NFZ:

- 267,50 tys. i ██████████ PLN/QALY dla porównania IXE vs UST,
- 354,61 tys. i ██████████ PLN/QALY dla porównania IXE vs ADA,
- 352,82 tys. i ██████████ PLN/QALY dla porównania IXE vs ETA,
- 454,87 tys. i ██████████ PLN/QALY dla porównania IXE vs INF,
- 213,38 tys. i ██████████ PLN/QALY dla porównania IXE vs SEC (aktualnie nierefundowany komparator), odpowiednio bez uwzględnienia RSS i z RSS.

Wyniki z perspektywy wspólnej były minimalnie (<1%) mniejsze od tych z perspektywy NFZ.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Poniżej podano progowe ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej, przy których wartości ICUR oszacowane w analizie wnioskodawcy, są równe wysokości prog², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji.

Tabela 25. Cena progowa wnioskowanej technologii lekowej

Cena progowa IXE vs komparator [PLN]	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
UST				
ADA				
ETA				
INF				
SEC				

W opinii analityków Agencji okoliczności wskazane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji nie zachodzą, ponieważ AKL wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne wskazujące wyższość ocenianego leku nad refundowanymi komparatorami m.in. w populacji dorosłych pacjentów z ciężką łuszczycą plackowatą (tj. PASI >18, DLQI i BSA >10). Warto jednak zauważyć, że w AKL wnioskodawcy brak jest randomizowanego badania bezpośrednio porównującego IXE do INF, czyli jedyne komparatora, aktualnie refundowanego w podgrupie pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy (tj. PASI, DLQI i BSA >10), tym samym można uznać, że w tym przypadku okoliczności wskazane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji zachodzą. W związku z czym maksymalna cena, przy której CUR dla wnioskowanej technologii nie jest wyższy od CUR dla technologii alternatywnej, wynosi:

- 4 249,57 PLN bez RSS i [redacted] PLN z RSS z perspektywy NFZ;
- 4 251,27 PLN bez RSS i [redacted] PLN z RSS z perspektywy wspólnej.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza deterministyczna

W analizie wnioskodawcy testowano alternatywne założenia lub wartości parametrów dotyczące:

- horyzontu czasowego (10 lat lub 96 tyg.);
- stóp dyskontowych (0% dla kosztów i efektów);
- skuteczności z porównania bezpośredniego IXE i UST z publikacji Reich 2017;
- śmiertelności (powiększonej o MR=1,48 z badania Abuabara 2010 lub równej populacji ogólnej);
- remisji i adekwatnej odpowiedzi (jako PASI50 lub PASI90);
- rocznego prawdopodobieństwa przerwania leczenia na podstawie publikacji Gniadecki 2015;
- rocznego prawdopodobieństwa nawrotu choroby (50%, 75% lub 90%);
- maksymalnego czasu trwania leczenia IXE (48 tyg.);
- użyteczności stanów zdrowia na podstawie publikacji: Revicki 2008, Shikiar 2006, Knight 2012 lub Woolacott 2006;
- użyteczności w fazie indukcji (jako brak wzrostu lub natychmiastowy wzrost);

² 130 002 PLN/QALY

- odsetków schematów dawkowania ETA (100% pacjentów – 25 mg 2x/tydzień, 100% pacjentów – 50 mg 1x/tydzień, 100% pacjentów – 50 mg 2x/tydzień przez 12 tyg., a następnie 25 mg 2x/tydzień lub 100% pacjentów – 50 mg 2x/tydzień przez 12 tyg., a następnie 50 mg 1x/tydzień);
- odsetków pacjentów otrzymujących IXE, UST, ADA, ETA, SEC w ambulatorium / INF w hospitalizacji (0% / 0%, 100% / 100%);
- kosztów SEC na podstawie danych z Czech (5 405,66 PLN);
- miesięcznych kosztów opieki standardowej dla pacjentów w remisji / po niepowodzeniu leczenia (wartości skrajne z AE dla Remsima, Cosentyx lub Stelara);
- nieuwzględnienie kosztów zdarzeń niepożądanych;
- leczenie sekwencyjne w przypadku niezyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie IXE.

W poniższej tabeli przedstawiono najniższe i najwyższe wartości ICUR uzyskane dla parametrów testowanych w analizie wrażliwości.

Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości (minimalny i maksymalny ICUR)

	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Najniższy ICUR	Najwyższy ICUR	Najniższy ICUR	Najwyższy ICUR
IXE vs UST	192 922 / [redacted]	686 272 / [redacted]	192 831 / [redacted]	686 162 / [redacted]
IXE vs ADA	248 803 / [redacted]	667 970 / [redacted]	248 699 / [redacted]	667 834 / [redacted]
IXE vs ETA	243 420 / [redacted]	620 318 / [redacted]	243 313 / [redacted]	620 173 / [redacted]
IXE vs INF	323 970 / [redacted]	1 119 609 / [redacted]	323 868 / [redacted]	1 119 453 / [redacted]
IXE vs SEC	99 808 / [redacted]	1 500 020 / [redacted]	99 692 / [redacted]	1 499 944 / [redacted]

*bez RSS / z RSS.

Największy ICUR osiągnięto przy testowaniu skróconego czasu leczenia IXE do 48 tyg. przy porównaniach IXE vs UST, ADA, ETA, SEC oraz skróconego horyzontu czasowego do 96 tyg. przy porównaniu IXE vs INF. Natomiast najmniejszy ICUR osiągnięto przy zastosowaniu alternatywnych danych dotyczących użyteczności (z badania Shikier 2005) przy porównaniach IXE vs UST, ADA, ETA, INF oraz skróconego horyzontu czasowego do 96 tyg. przy porównaniu IXE vs SEC.

W analizie wrażliwości zmiana ww. parametrów lub założeń nie powodowała zmiany wniosku w porównaniu z analizą podstawową, w przypadku porównania IXE do aktualnie refundowanych komparatorów (tj.: UST, ADA, ETA, INF), bez względu na zastosowaną perspektywę czy RSS. Zmiana wniosku miała miejsce dla porównania IXE z nier refundowanym SEC z obu analizowanych perspektyw z zastosowaniem RSS przy: skróceniu horyzontu czasowego (do 10 lat lub 96 tyg.), zastosowaniu PASI50 jako adekwatnej odpowiedzi i remisji, najniższego rocznego prawdopodobieństwa nawrotu choroby (50%), wyższego kosztu SEC (wg danych z Czech), kiedy to oceniana technologia dominowała komparator oraz przy skróceniu czasu leczenia IXE do 48 tyg., kiedy to stawała się nieopłacalna, a także bez zastosowania RSS, przy skróceniu horyzontu czasowego do 96 tyg., kiedy to stawała się opłacalna.

Analiza probabilistyczna

[redacted] Natomiast wnioskowana technologia była opłacalna w 30,1% / 32,9% bez RSS oraz [redacted] z RSS odpowiednio z perspektywy NFZ / wspólnej w porównaniu do nier refundowanego SEC.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. 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	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Porównano się do wszystkich, aktualnie refundowanych leków biologicznych we wnioskowanym wskazaniu. Dodatkowo uwzględniono nierefundowany SEC, ponieważ ma ten sam mechanizm działania i sposób podawania co IXE (potencjalny komparator, który może być refundowany w niedalekiej przyszłości).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przyjęto perspektywy zalecane w wytycznych AOTMiT oraz ustawie o refundacji (płatnika publicznego i wspólną).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywni horyzont czasowy, ponieważ łuszczyca jest chorobą przewlekłą.
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	Przeгляд przeprowadzono prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy podstawowej włączono dane niepublikowane uzyskane od wnioskodawcy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	NIE	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę jednokierunkową oraz analizę probabilistyczną.

Ograniczenia wnioskodawcy

- Analizę przeprowadzono w oparciu o zagraniczny model dostosowany do warunków polskich, w związku z czym „wszelkie ograniczenia modelu oryginalnego stanowią ograniczenia niniejszej analizy.”
- „Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej. W związku z tym wszelkie ograniczenia analizy klinicznej oraz przeprowadzonej metaanalizy sieciowej stanowią ograniczenia niniejszej analizy.”
- „Efektywność kolejnego rzutu terapii biologicznej po nawrocie choroby określono na tym samym poziomie, co efektywność pierwszego rzutu terapii.”
- „Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono w oparciu o zapisy charakterystyk produktu leczniczego oraz dodatkowych doniesień naukowych. Wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa nie pozwoliły na ustalenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych zgodnych ze strukturą modelu oryginalnego.
- Punkty czasowe, na podstawie których określono odsetki pacjentów z poszczególnymi rodzajami odpowiedzi, nie odpowiadają dokładnie punktom czasowym sprawdzenia odpowiedzi na leczenie poszczególnymi lekami biologicznymi zdefiniowanym w programie lekowym. Dodatkowo, dla części leków biologicznych w programie lekowym zdefiniowano więcej niż jeden moment sprawdzenia odpowiedzi na leczenie. W analizie uwzględniono pierwszy moment sprawdzenia odpowiedzi na leczenie, zaś kolejne ujęto pośrednio poprzez modelowanie przerwania leczenia biologicznego.
- Odpowiedź na leczenie zdefiniowana w programie lekowym obejmuje poprawę PASI o minimum 75% lub poprawę PASI o minimum 50% wraz z jednoczesną poprawą jakości życia o przynajmniej 5 punktów w skali DLQI. W badaniach klinicznych nie analizowano tak zdefiniowanego złożonego punktu końcowego. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie modelowano zgodnie z odsetkiem pacjentów z odpowiedzią PASI75.
- Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o dane z badania rejestracyjnego iksekizumabu dotyczące wyniku EQ-5D. Użyteczności określono na podstawie wyniku EQ-5D przy zastosowaniu norm brytyjskich.
- Po pierwszym sprawdzeniu odpowiedzi na leczenie, użyteczność stanu zdrowia pacjenta określana jest na poziomie użyteczności w momencie sprawdzenia odpowiedzi na leczenie przez cały czas trwania leczenia biologicznego. W rzeczywistości możliwe, że w czasie pomiędzy sprawdzeniem odpowiedzi na leczenie a przerwaniem terapii biologicznej następuje stopniowy spadek lub dodatkowy wzrost użyteczności.

- Czas trwania terapii biologicznej modelowano zgodnie z danymi z rejestrów zagranicznych przy uwzględnieniu krzywych zdigitalizowanych, przy założeniu rozkładu wykładniczego. Dodatkowo czas leczenia biologicznego zmodyfikowano, uwzględniając maksymalny czas trwania leczenia zdefiniowany w programie lekowym.
- Czas trwania terapii iksekizumabem modelowano w oparciu o dane dotyczące ustekinumabu ze względu na brak danych dla iksekizumabu. Z przeprowadzonej analizy klinicznej wynika, że iksekizumab charakteryzuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do pozostałych interwencji uwzględnionych w opracowaniu.
- Prawdopodobieństwo nawrotu choroby modelowane jest na podstawie danych dotyczących stosowania etanerceptu, gdyż tylko dla tej terapii odnaleziono dane literaturowe w tym zakresie.
- Do oceny kosztów komparatorów w opcji w uwzględnieniem RSS zastosowano dane sprzedażowe raportowane przez NFZ. Sposób raportowania danych przez NFZ nie pozwala na wyodrębnienie sprzedaży leków w ramach konkretnego programu lekowego. W związku z tym oszacowane udziały leków biologicznych w leczeniu łuszczycy służące do wyznaczenia kosztów rzeczywistych leków stanowią udziały w sprzedaży we wszystkich programach lekowych, w których dostępne są leki biologiczne i może nie odzwierciedlać w pełni sytuacji rynku leków biologicznych stosowanych w łuszczycy. Dodatkowo, konkretne zapisy dotyczące umów podziału ryzyka dla komparatorów uwzględnionych w analizie nie są znane.
- Koszty opieki standardowej określono w oparciu o zużycie zasobów raportowane w analizach weryfikacyjnych AOTMiT przeprowadzonych dla leków biologicznych stosowanych w łuszczycy.
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych szacowane są na podstawie historycznej wyceny grup JGP (Statystyki JGP). Nie odnaleziono danych jednoznacznie definiujących sposób leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w związku z tym uznano, iż przyjęte założenia pozwalają na najdokładniejsze oszacowanie kosztów w tym zakresie.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie przyjęto poprawny typ analizy, perspektywy i horyzont czasowy. Porównano się z właściwymi komparatorami, dostępnymi w aktualnie obowiązującym programie lekowym „Leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” oraz dodatkowo z nier refundowanym SEC. Warto zauważyć, że jedynie INF jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu (PASI >10), natomiast UST, ETA, ADA tylko w jego części (PASI >18).

Dostępne dane dotyczące skuteczności klinicznej (z 10-16 tygodniowego okresu obserwacji) ekstrapolowano na dożywotni (55-letni) horyzont analizy, co wiąże się z niepewnością uzyskanych wyników. Testowanie krótszego horyzontu czasowego w analizie wrażliwości powodowało wzrost wartości ICUR (o 0,6% i █████ dla 10 lat oraz 10,9% i █████ dla 96 tyg. odpowiednio bez RSS i z RSS z perspektywy NFZ przy porównaniu z UST). Niepewne były także założenia wnioskodawcy dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa leczenia (np. prawdopodobieństwa nawrotu choroby). W analizie wrażliwości testowano najważniejsze niepewne parametry i założenia, które jednak nie powodowały zmiany wnioskowania z analizy podstawowej, przy porównaniu wnioskowanej technologii z aktualnie, refundowanymi komparatorami. Warto zauważyć, że założenie wpływające w największym stopniu na wzrost współczynnika ICUR w analizie wrażliwości dotyczyło skrócenia maksymalnego czasu trwania leczenia IXE do 48 tyg., co nie jest zgodne z wnioskowanym programem lekowym, w którym ten czas określono na 96 tyg. (założenie analizy podstawowej). Następnym założeniem powodującym znaczny wzrost wyników było skrócenie horyzontu czasowego do 96 tyg., co opisano powyżej.

Model ekonomiczny stanowi uproszczenie rzeczywistego leczenia pacjentów w przedmiotowym programie lekowym, ponieważ w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych pacjent przechodził do leczenia BSC, natomiast w programie ma możliwość zastosowania innego leczenia biologicznego. W analizie wrażliwości wnioskodawcy testowano jedynie wariant, w którym założono leczenie sekwencyjne przy braku adekwatnej odpowiedzi na IXE vs UST (wzrost ICUR o 1,3% bez RSS oraz spadek o ok █████ z RSS z perspektywy NFZ w porównaniu z analizą podstawową). Projekt programu lekowego zakłada również, że zarówno oceniany lek, jak i komparatory w uzasadnionych przypadkach mogą być stosowane dłużej niż przez 96 tyg. Jednak takiego założenia nie testowano w analizie wrażliwości wnioskodawcy. Ponadto w modelu momenty oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie określono na podstawie dostępnych badań. Nie są one jednak całkowicie zgodne z tymi wskazanymi w aktualnie obowiązującym, jak i wnioskowanym programie lekowym dotyczącym leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Takie postępowanie może nie uwzględniać całkowitego rzeczywistego efektu z zastosowania IXE, INF i UST (dla których ocenę w modelu wykonano szybciej niż ta wskazana w programie).

W analizie wnioskodawcy nie zastosowano dekrementów związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność kliniczną leków określono na podstawie porównania pośredniego, do którego włączono różnorodne badania, obejmujące m.in. pacjentów wcześniej leczonych biologicznie, jak i nie leczonych, którzy mieli niepowodzenie ≥ 1 wcześniejszego, klasycznego leczenia ogólnosystemowego lub dla których nie podano takiej informacji. Tym samym w analizie wykorzystano dane kliniczne, otrzymane dla węższej populacji pacjentów pod względem PASI (głównie od 12 pkt.) niż ta aktualnie refundowana w przypadku porównania z INF oraz szerszej populacji pacjentów (głównie od 10 lub 12 pkt) w przypadku porównania z innymi komparatorami.

W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym zastosowano dane z porównania bezpośredniego dla IXE vs UST (nieznaczny wzrost ICUR o 2% bez RSS i ok. [] z RSS z perspektywy NFZ w porównaniu z analizą podstawową podstawową), ale już nie dla IXE vs ETA.

Jakość życia z badań dotyczących IXE przekształcono w użyteczności stanów zdrowia, przy pomocy norm brytyjskich, a nie polskich.

Dane dotyczące zwiększonej śmiertelności wśród pacjentów z łuszczycą zaczerpnięto z badania przeprowadzonego w Szwecji, tym samym wartości te mogą nie odzwierciedlać sytuacji w Polsce.

Ceny refundowanych komparatorów zastosowane w analizie są zgodne z najnowszym obwieszczeniem MZ. Warto jednak zauważyć, że w wariantcie z RSS uwzględniono ceny leków oszacowane na podstawie komunikatów DGL z okresu XII.2015-XI.2016, które się trochę różnią od tych obliczonych na podstawie najnowszego komunikatu z I-VII.2017 r. (ceny mniejsze o ok. 6% dla ADA, 2% dla INF, 3% dla ETA oraz większe o ok 1% dla UST w porównaniu z analizą wnioskodawcy).

W oparciu o najnowsze zarządzenie NFZ (nr 98/2017/DGL) nieznacznie zmieniła się wartość punktowa świadczeń, przez co wzrosły koszty podania leków, kwalifikacji i weryfikacji leczenia oraz monitorowania leczenia w programie lekowym (o 4% każdy w porównaniu z analizą wnioskodawcy).

Po dacie złożenia przedmiotowego wniosku opublikowano aktualniejsze dane GUS oraz statystyki JGP z 2016 r. Koszty opieki standardowej określono na podstawie analiz ekonomicznych przygotowanych dla innych leków ocenianych (Remsima, Cosentyx, Stelara) w ramach programu lekowego leczenia umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej w 2015 i 2016 r. Tym samym mogą być one nieaktualne.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W analizie wnioskodawcy poinformowano o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej i konwergencji. Walidacja wewnętrzna polegała na przeanalizowaniu wyników symulacji przy wprowadzeniu wartości skrajnych parametrów, sprawdzeniu kodu źródłowego pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowaniu powtarzalności wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. W analizie podano, że „wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.” Jednak nie przedstawiono w niej wyników z przeprowadzonej walidacji. W ramach walidacji konwergencji porównano uzyskane QALY z niniejszej analizy, z wynikami innych, odnalezionych analiz ekonomicznych dla leków biologicznych (nie odnaleziono badań dla IXE) stosowanych w leczeniu łuszczycy. W 4 analizach wykonanych dla produktów: Remsima (INF), Stelara (UST), Cosentyx (SEC) i Humira (ADA) najniższą wartość QALY uzyskano w przypadku ETA i ADA, a najwyższe dla INF lub SEC, lub UST. Natomiast w AE wnioskodawcy wartości QALY od najniższej do najwyższej osiągnięto dla: ETA, ADA, UST, INF, SEC i IXE.

Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej, ze względu na aktualny brak wyników długoterminowych dotyczących IXE. Ponadto poinformowano, że „warunki polskie znacząco odbiegają od praktyki klinicznej w innych państwach europejskich, w których nie jest definiowany maksymalny czas trwania terapii biologicznej, jak ma to miejsce w Polsce.”

Analitik Agencji w modelu wnioskodawcy nie odnalazł błędów, które wpływałyby w istotny sposób na zamianę wnioskowania z analizy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W wyniku weryfikacji analizy wnioskodawcy odnaleziono aktualniejsze dane dotyczące: śmiertelności w populacji ogólnej z 2016 r., liczby zrefundowanych opakowań i ich kosztów z okresu I-VII.2017 r., kosztu podania, monitorowania i kwalifikacji oraz kosztów działań niepożądanych z 2016 r.

Tabela 28. Obliczenia analityka Agencji w porównaniu do obliczeń wnioskodawcy

Substancja czynna	ICUR [PLN/QALY]		Cena progowa [PLN]	
	analiza wnioskodawcy	zaktualizowana analiza wnioskodawcy	analiza wnioskodawcy	zaktualizowana analiza wnioskodawcy
IXE vs UST	267 498 / █████	268 060 / █████	6 814,69 / █████	6 805,89 / █████
IXE vs ADA	354 611 / █████	354 819 / █████	4 711,65 / █████	4 705,59 / █████
IXE vs ETA	352 816 / █████	352 872,13 / █████	4 086,65 / █████	4 083,45 / █████
IXE vs INF**	454 867 / █████	454 628,48 / █████	5 373,07 / █████	5 371,57 / █████

*bez RSS / z RSS.

** zaktualizowana, maksymalna cena wyniesie: 4 246,35 bez RSS i █████ PLN z RSS.

Aktualizacja modelu o ww. dane powodowała minimalne zmiany w porównaniu z obliczeniami wnioskodawcy: maksymalnie o 0,2% bez RSS oraz █████ z RSS z perspektywy NFZ.

Warto zwrócić uwagę, że wariant z RSS, zawiera rzeczywiste ceny komparatorów z DGL, które mogą, ale nie muszą odzwierciedlać aktualnie obowiązujących RSS, tym samym stanowi to ograniczenie powyższych oszacowań.

5.4. Komentarz Agencji

W analizie wnioskodawcy podano, że nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących wnioskowanej technologii lekowej.

W odnalezionych, przez analityka Agencji, publikacjach metodyka analiz ekonomicznych była podobna do tej z ocenianej analizy, pod względem: typu analizy kosztów-użyteczności, czy wykorzystania danych z porównania pośredniego. Mimo to w odnalezionych analizach porównano ze sobą biologiczne leczenie sekwencyjne, natomiast w analizie wnioskodawcy takie postępowanie zastosowano jedynie dla jednego porównania (XE vs UST) z analizy wrażliwości. W ocenie brytyjskiej (NICE 2017, Johansson 2016) IXE jako pierwszy lek biologiczny w sekwencji leczenia dominował lub był opłacalny w porównaniu do innych sekwencji leczenia biologicznego, a jako drugi lek w sekwencji dominował wszystkie, inne sekwencje (wyjątkiem była sekwencja SEC, UST i INF, ponieważ ADA, IXE, INF miała mniejsze koszty całkowite i uzyskane QALY niż ta pierwsza sekwencja) w dożywotnim horyzoncie. W ocenie amerykańskiej (Hendrix 2017, ICER 2016) IXE był skuteczniejszy niż ETA, ADA, INF, UST czy SEC, ale tańszy jedynie od UST w 10 letnim horyzoncie analizy. W słowackiej analizie (Mapi 2016) IXE dominował SEC i UST 90 mg oraz był skuteczniejszy i droższy niż UST 45 mg w dożywotnim horyzoncie. Wnioski z odnalezionych analiz w porównaniu do ocenianej analizy są zgodne pod względem skuteczności IXE oraz niezgodne lub zgodne odnośnie kosztów, prawdopodobnie z powodu różnic w cenach rozpatrywanych leków między krajami.

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 analizy wpływu na system ochrony zdrowia było „określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w części B wykazu leków refundowanych iksekizumabu (Taltz) w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego”.

Analiza została przeprowadzona zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta). W związku z założonym sposobem finansowania oraz uwzględnionymi kategoriami kosztowymi do współpłacenia za leki dochodzi jedynie w ramach opieki standardowej po zakończeniu leczenia.

Przyjęto dwuletni horyzont czasowy, obejmujący lata 2018-2019. W dalszej części niniejszego rozdziału I rok oznacza 2018 r. zaś II rok oznacza 2019 r.

W analizie rozważono dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Wyniki dla obu scenariuszy zostały przedstawione w formie wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, gdzie technologia wnioskowana nie jest finansowana ze środków publicznych, a zgodnie z założeniem wnioskodawcy pacjenci z populacji docelowej leczeni są za pomocą technologii opcjonalnych (ADA, UST, ETA i INF). W scenariuszu istniejącym założono brak zmian w rynku leków biologicznych stosowanych aktualnie w łuszczycy, a co za tym idzie ich udziałów w analizowanej populacji. W ramach scenariusza nowego założono, iż Taltz będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”. Założono również że iksekizumab będzie proporcjonalnie wypierał dostępne w programie leki.

W analizie przedstawiono także koszty inkrementalne powyższych scenariuszy.

W scenariuszu nowym przyjęto założenie, że dla wnioskowanego leku zostanie utworzona nowa grupa limitowa, co uzasadniono w następujący sposób: „podejście takie jest uzasadnione aktualną sytuacją leków biologicznych na wykazie leków refundowanych – każdy z leków biologicznych stosowanych w łuszczycy tworzy odrębną grupę limitową. [...] obecnie nie ma leków refundowanych o tej samej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do iksekizumabu” – lek nie spełnia przepisów art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej.

Autorzy analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy oprócz analizy podstawowej przeprowadzili również analizę scenariuszy skrajnych uwzględniających różne liczebności populacji oraz jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowany był wpływ zmiany wybranych czynników na wyniki. Na podstawie wyników analizy wrażliwości wnioskodawca wskazał wariant minimalny oraz wariant maksymalny.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową dla iksekizumabu stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia określone w projekcie programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”.

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał dane pochodzące z protokołów posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej (z okresu czerwiec 2013 – marzec 2016). Liczebność populacji została obliczona na podstawie ilości wniosków zakwalifikowanych pozytywnie do leczenia w ramach obowiązującego programu lekowego. Na podstawie tych danych oszacowano również średnią miesięczną i tygodniową liczbę osób kwalifikowanych do programu. W swojej analizie wnioskodawca uwzględnił wyłącznie pacjentów nowo zakwalifikowanych. Jako uzasadnienie wskazano, iż tylko ci pacjenci będą generowali różnice w kosztach pomiędzy przedstawianymi scenariuszami (istniejącym i nowym). Liczba wniosków zakwalifikowanych pozytywnie dotyczy również pacjentów, którzy są włączani do programu ponownie (po wystąpieniu nawrotu choroby). W analizie założono brak możliwości zmiany terapii. W przypadku nawrotu choroby pacjenci kontynuują leczenie tym samym preparatem, którym byli dotychczas leczeni.

Ponadto przedstawione zostały dane dotyczące populacji opracowane na podstawie informacji epidemiologicznych pochodzących z publikacji (dane z GUS oraz doniesienia naukowe z przeprowadzonego przeglądu systematycznego). Przy czym zaznaczono, iż zostały one „przedstawione poglądowo, w celu zobrazowania skali problemu zdrowotnego w Polsce”.

Do kategorii kosztów uwzględnionych w AWB wnioskodawcy należą:

- I. koszty leków (iksekizumabu, ustekinumabu, adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu);
- II. koszty pozostałe, w tym:
 - a. koszty podania,
 - b. koszty kwalifikacji,
 - c. koszty monitorowania,
 - d. koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
 - e. koszty remisji,
 - f. koszty opieki standardowej.

Ceny zbytu netto leku Taltz otrzymano od wnioskodawcy (Eli Lilly Polska).

Ceny komparatorów ustalono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dn. 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 r. W wariantcie bez RSS koszty komparatorów przyjęto na podstawie wykazu leków refundowanych w wysokości limitu finansowania. Natomiast w wariantcie z RSS – na podstawie całkowitych kwot refundacji i liczby opakowań raportowanych w komunikatach DGL.

Udziały komparatorów w leczeniu pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego oszacowano na podstawie danych z analiz weryfikacyjnych AOTMiT [OT.4351.7.2016; AOTMiT-OT-4351-4/2015], informacji z posiedzenia Zespołu Parlamentarnego ds. Łuszczycy oraz danych sprawozdawczych z działalności NFZ (II kwartał 2016 r.). Szacunki przeprowadzono w kilku etapach. Prognozowano udziały infliksymabu i etanerceptu na kolejne lata, a następnie modelowano udziały adalimumabu i ustekinumabu zakładając, że stanowią one 100% rynku. Udziały ustekinumabu były modelowane, a adalimumab oszacowano jako dopełnienie ustekinumabu (do jedności). Powyższe dane „przeskalowano, aby sumaryczne rozpowszechnienie adalimumabu i ustekinumabu dopełniało sumaryczne rozpowszechnienie etanerceptu i infliksymabu wyprognozowane w poprzednim kroku”. Założenia te posłużyły do oszacowania scenariusza nowego, gdzie założono, że „udziały iksekizumabu będą kształtowały się analogicznie jak miało to miejsce w przypadku zajmowania rynku leków biologicznych stosowanych w łuszczycy przez infliksymab” w związku z tym, że „udziały infliksymabu mogą być w dużej mierze determinowane przez względnie stabilną sytuację i wcześniejszą dostępność do leczenia biologicznego w ramach programu lekowego”. Ponadto populacja kwalifikująca się do leczenia iksekizumabem jest zbliżona do populacji docelowej infliksymabu pod względem kryteriów PASI pomiędzy 10 a 18.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

* **Komentarz Agencji:** podane wartości różnią się od oszacowanych na podstawie danych epidemiologicznych ujętych w doniesieniach naukowych (publikacje, dane GUS).

Przedstawione w powyższej tabeli dane odnoszą się do ilości chorych leczonych w ramach programu lekowego na koniec każdego z roku przyjętego horyzontu czasowego.

Dane nt. liczby pacjentów rozpoczynających leczenie w programie lekowym mogą być zawyżone w związku z tym, że do leczenia etanerceptem w ramach PL kwalifikować mogą się też dzieci powyżej 6 lat. Wnioskodawca wskazał powyższy fakt w swojej analizie, ale nie zakwalifikował tego jako ograniczenie AWB.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy - perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty komparatorów	5,09	9,54	3,96	7,41
Adalimumab	2,43	4,33	1,97	3,52
Ustekinumab	1,41	2,43	1,00	1,72
Etanercept	0,21	0,36	0,19	0,32
Infliksymab	1,04	2,42	0,79	1,85
Koszty pozostałe*	0,42	1,08	0,42	1,08
Koszty sumaryczne	5,51	10,63	4,37	8,49
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty komparatorów	■	■	■	■
Adalimumab	■	■	■	■
Ustekinumab	■	■	■	■
Etanercept	■	■	■	■
Infliksymab	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	5,82	11,61	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty komparatorów	■	■	■	■
Adalimumab	■	■	■	■
Ustekinumab	■	■	■	■
Etanercept	■	■	■	■
Infliksymab	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	0,31	0,98	■	■

* Do kosztów pozostałych wchodzi koszty: podania, kwalifikacji, monitorowania, leczenia zdarzeń niepożądanych, remisji, opieki standardowej.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Taltz (iksekizumab) spowoduje wzrost kosztów podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych o:

- od **0,31** (2018 r.) do **0,98** (2019 r.) **mln PLN** w wariacie bez RSS;
- od ■ (2018 r.) do ■ (2019 r.) ■ w wariacie z RSS.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględnia również perspektywę wspólną płatnika i świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent). W związku z tym, iż do współpłacenia za leki i procedury medyczne dochodzi wyłącznie w ramach opieki standardowej po niepowodzeniu terapii w ramach PL, natomiast różnice pomiędzy perspektywą płatnika a perspektywą wspólną płatnika publicznego i pacjenta w odniesieniu do kosztów opieki standardowej są znikome (różnica rzędu ~0,01 mln PLN) w niniejszej AWA została uwzględniona jedynie perspektywa płatnika publicznego.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. 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?	?	Liczebność populacji została oszacowana na podstawie raportów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej z lat 2013 – 2016 (dane wykorzystane w analizie). W odniesieniu do otrzymanych od NFZ danych z Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT) liczebność populacji jest zbliżona z wartościami oszacowanymi przez wnioskodawcę. Natomiast warto podkreślić, iż wnioskodawca założył stałą liczbę pacjentów z populacji docelowej w przyjętym horyzoncie czasowym. Natomiast dostępne dane (opinie ekspertów klinicznych, dane NFZ) wskazują na możliwy wzrost tej populacji w kolejnych latach.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przyjął 2-letni horyzont czasowy zgodnie z wytycznymi HTA
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	Brak uwag
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Scenariusz aktualny odzwierciedla obecną sytuację na rynku leków refundowanych w przedmiotowym programie lekowym. Natomiast założenia dotyczące przejmowania rynku przez IXE w przypadku jego wprowadzenia do refundacji są niepewne. Parametr ten był testowany w analizie wrażliwości wnioskodawcy i powodował on największe zmiany wyników w porównaniu z analizą podstawową.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Założenia te nie są zgodne z założeniami przyjętymi w analizie klinicznej oraz ekonomicznej wnioskodawcy, natomiast są one przyjęte prawidłowo w związku z tym, iż jeden z komparatorów (ujęty w AKL i AE) – sekukinumab nie jest w Polsce refundowany. Przy czym plik obliczeniowy AWB wnioskodawcy daje możliwość modelowania udziałów tego komparatora.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Dane otrzymane od NFZ nie pozwalają na odpowiedzenie na niniejsze pytanie. Populacja docelowa oszacowana przez wnioskodawcę oraz podział leków w scenariuszu aktualnym są zbliżone z danymi otrzymanymi od NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Dane z wniosku dotyczące przewidywanej sprzedaży (ilości opakowań) produktu Taltz kompensują zapotrzebowanie przedstawione w analizie w wariancie zarówno podstawowym jak i minimalnym oraz maksymalnym.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek ma być dostępny w ramach zaproponowanego programu lekowego.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Szczegółowy komentarz został przedstawiony w rozdziale 6.1.1. niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Analiza wrażliwości została przeprowadzona oraz określono warianty minimalny i maksymalny dla wydatków inkrementalnych.

Ograniczenia według analizy wnioskodawcy:

- „Oszacowania analizy wpływu na budżet oparto na podstawie symulacji przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej, w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w zakresie struktury modelu oraz danych wejściowych dotyczą również niniejszej analizy.

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na danych NFZ oraz danych z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczyca Plackowatej dotyczących liczby pacjentów włączonych do programu lekowego dotyczącego stosowania leków biologicznych w łuszczyca. Ze względu na znaczne rozbieżności w oszacowanych wielkościach, w obliczeniach nie skorzystano z danych epidemiologicznych pozwalających na oszacowanie liczebności populacji pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
- Udziały ustekinumabu, adalimumabu, etanerceptu oraz infliksymabu w obecnym programie lekowym oszacowano przy wykorzystaniu danych NFZ oraz danych AOTMiT dotyczących liczby pacjentów stosujących leki biologiczne w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczyca. Udziały leków biologicznych dotyczą wszystkich pacjentów w programie lekowym, a nie pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku kalendarzowym. Dodatkowo udziały leków aktualnie finansowanych ze środków publicznych zostały poddane szerokiej analizie wrażliwości ze względu na niewielką próbkę dostępnych danych, na podstawie których przeprowadzono prognozę udziałów infliksymabu i etanerceptu.
- Udziały iksekizumabu w scenariuszu nowym określono w oparciu o historyczne dane dotyczące rozpowszechnienia infliksymabu w analogicznej populacji tj. pacjentów z łuszczycą, u których uzyskano ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami PASI>10, BSA>10 oraz DLQI>10, jako ostatniego z czterech leków refundowanych finansowanych w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczyca.”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę 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 powyższym zakresie nie zostały zidentyfikowane nieprawidłowości.

Ceny refundowanych komparatorów zastosowane w analizie są zgodne z najnowszym obwieszczeniem MZ. Warto jednak zauważyć, że w wariancie z RSS uwzględniono ceny leków oszacowane na podstawie komunikatów DGL z okresu XII.2015-XI.2016, które się trochę różnią od tych obliczonych na podstawie najnowszego komunikatu z I-VII.2017 r. (ceny mniejsze o ok. 6% dla ADA, 2% dla INF, 3% dla ETA oraz większe o ok 1% dla UST w porównaniu z analizą wnioskodawcy). W oparciu o najnowsze zarządzenie NFZ (nr 98/2017/DGL) nieznacznie zmieniła się wartość punktowa świadczeń, przez co wzrosły koszty podania leków, kwalifikacji i weryfikacji leczenia oraz monitorowania leczenia w programie lekowym (o 4% każdy w porównaniu z analizą wnioskodawcy). Niniejsze zmiany nie mają jednak większego wpływu na wyniki AWB (patrz roz. 6.3.6. niniejszej AWA).

Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości. W największym stopniu na zmianę wyników z analizy podstawowej miały założenia dotyczące przejmowania rynku aktualnie refundowanych leków przez IXE. Wnioskodawca testował także krótszy czas trwania leczenia IXE do 48 tyg., który nie jest zgodny z wnioskowanym programem lekowym, w którym ten czas określono na 96 tyg. (założenie analizy podstawowej).

Warto zwrócić uwagę, że wariant z RSS, zawiera rzeczywiste ceny komparatorów z DGL, które mogą, ale nie muszą odzwierciedlać aktualnie obowiązujących RSS, tym samym stanowi to ograniczenie powyższych oszacowań.

Warto zauważyć, że założenie wpływające w największym stopniu na wzrost współczynnika ICUR w analizie wrażliwości dotyczyło skrócenia maksymalnego czasu trwania leczenia IXE do 48 tyg., co nie jest zgodne z wnioskowanym programem lekowym, w którym ten czas określono na 96 tyg. (założenie analizy podstawowej).

Przyjęta w AWB wnioskodawcy perspektywa i horyzont czasowy są zgodne z wytycznymi AOTMiT.

W AWB wykorzystane zostały wartości kosztów oszacowane w ramach AE wnioskodawcy, toteż ograniczenia dotyczące parametrów kosztowych z AE niniejszej AWA odnoszą się również do AWB.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W tabeli poniżej przedstawiono warianty testowane w ramach analizy wrażliwości

Tabela 32. Parametry analizy wrażliwości.

Warianty	Wartość parametru		
	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	
A – liczba nowozakwalifikowanych pacjentów do PL	A0: 168	A1: 152	A2: 185
B – rozpowszechnienie leków	B0: udziały etanerceptu, infliksymabu i iksekizumabu rosną logarymicznie	B1: udziały etanerceptu i infl ksymbabu rosną liniowo, udziały iksekizumabu - logarymicznie	B2: udziały etanerceptu i infliksymabu rosną logarymicznie, udziały ksekizumabu - liniowo
C – wypieranie leków przez iksekizumab	C0: wypieranie wszystkich leków proporcjonalnie	C1: w pierwszej kolejności wypieranie ustekinumabu, następnie innych leków proporcjonalnie	
D – odsetek podania infliksymabu w trybie ambulatoryjnym	D0: 33,33%	D1: 100%	D2: 0%
E – koszty remisji	E0: płatnik: 662,47; wspólne: 678,84	E1: płatn k: 470,58; wspólne: 474,00	E2: płatnik: 854,36; wspólne: 883,69
F - koszty opieki standardowej [PLN]	F0: płatnik: 5 047,92; wspólne: 5 078,04	F1: płatnik: 1 162,18; wspólne: 1 201, 91	F2: płatnik: 8 933,66; wspólne: 8 954,16
G – koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	G0: uwzględnione	G1: nieuwzględnione	
H – maksymalny czas leczenia iksekizumabem	H0: 96 tygodni	H1: 48 tygodni	

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy płatnika (różnica rzędu <1%) i w związku z tym w analizie wrażliwości przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy NFZ.

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości

Kategoria kosztów	Wyniki inkrementalne			
	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz podstawowy	0,31	0,98	■	■
A1	0,28	0,88	■	■
A2	0,34	1,08	■	■
B1	0,33	1,01	■	■
B2	0,36	1,29	■	■
B3 (wariant maksymalny)	0,38	1,33	■	■
C1 (wariant minimalny)	0,03	0,31	■	■
D1	0,32	0,98	■	■
D2	0,31	0,97	■	■
E1	0,31	0,98	■	■
E2	0,31	0,98	■	■
F1	0,32	1,00	■	■
F2	0,31	0,95	■	■
G1	0,31	0,98	■	■
H1	0,34	0,90	■	■

Wzrost wydatków płatnika publicznego w ciągu dwóch lat przyjętego horyzontu będzie wynosił od 0,03 do 0,31 mln PLN bez RSS i [REDACTED] z RSS dla wariantu minimalnego oraz od 0,38 do 1,33 mln PLN bez RSS i [REDACTED] z RSS dla wariantu maksymalnego.

Największy wpływ na wzrost wydatków płatnika publicznego ponoszonych z tytułu rozpoczęcia refundacji iksekizumabu ma testowanie wariantów w których:

- udziały etanerceptu i infliksymabu rosną logarytmicznie natomiast udziały iksekizumabu – liniowo oraz
- udziały etanerceptu infliksymabu i iksekizumabu rosną liniowo.

Natomiast przyjęcie wariantu gdzie w pierwszej kolejności wypierany będzie ustekinumab a następnie proporcjonalnie pozostałe leki biologiczne powoduje największą redukcję wydatków inkrementalnych spośród wszystkich analizowanych w analizie wrażliwości wariantów.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Natomiast po dacie złożenia przedmiotowego wniosku zidentyfikowano nowe dane [Rozdz. 6.3.1 AWA], na podstawie których analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne. Koszty inkrementalne w wariantcie bez RSS zmniejszyły się o <1%, natomiast w wariantcie z RSS wzrosły o [REDACTED] (w obu latach horyzontu czasowego). Powyższe informacje nie wpływają istotnie na zmianę wnioskowania.

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 podziału ryzyka jak i w przypadku jego braku). Ponadto w każdym z wariantów przetestowanych w ramach analizy wrażliwości wykazano wzrost wydatków płatnika publicznego (również w wariantach z i bez RSS).

Warto zwrócić uwagę, że przyjęte założenia związane ze zmianami w udziałach w rynku poszczególnych leków w momencie wprowadzenia do programu lekowego iksekizumabu są niepewne. Założenia te testowano w analizie wrażliwości i powodowały one największe zmiany w porównaniu z analizą podstawową.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy (AR) było „wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych części B (leki dostępne w ramach programu lekowego) iksekizumabu (Taltz®) w leczeniu dorosłych z łuszczyką plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego”.

Wnioskodawca przeprowadził AR dla wariantu wydatków oszacowanych w ramach AWB z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka. Jako uzasadnienie takiego podejścia wskazał, iż „wariant bez RSS przedstawia jedynie teoretyczny poziom refundacji, który nie będzie mieć zastosowania w rzeczywistości płatnika publicznego, a zaproponowany RSS jest nierozdzielalną częścią analizy, kształtującą cenę efektywną iksekizumabu”.

W ramach AR wnioskodawca zaproponował rozwiązanie, w którym głównym źródłem oszczędności ma być obniżenie limitu finansowania spowodowane wprowadzeniem do refundacji odpowiedników biopodobnych (po wygaśnięciu ochrony patentowej leku oryginalnego) w grupie limitowej 1073.0 Palivizumab (część B wykazu leków refundowanych). „Zgodnie z ustawą refundacyjną urzędowa cena zbytu za LDD pierwszego odpowiednika nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu za LDD jedyne odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dodatkowo, wprowadzenie do refundacji pierwszego odpowiednika skutkuje wyznaczeniem podstawy limitu przez ten lek, a tym samym prowadzi do obniżenia limitu finansowania dla wszystkich preparatów w danej grupie limitowej”.

Tabela 34. Wyniki AR

	I rok [PLN]	II rok [PLN]
Całkowite wydatki inkrementalne NFZ z uwzględnieniem RSS		
Oszczędności związane ze zmianami w grupie 1073.0 Palivizumab	5 618 403	5 618 403
Wyniki inkrementalne (z uwzględnieniem zaproponowanych oszczędności)		

Oszacowane w analizie oszczędności dla NFZ wynoszą 5,6 mln PLN zarówno w 2018 jak i 2019 r. i pozwalają na pokrycie oszacowanych w ramach AWB dodatkowych wydatków związanych z refundacją wnioskowanej technologii lekowej.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskowany program lekowy jest zgodny z zapisami ChPL Taltz. Jedynie w kryterium stanowiącym przeciwwskazania do udziału w programie zaproponowano zapis „Czynne infekcje wirusowe, bakteryjne, grzybicze i pierwotniakowe, zwłaszcza zakażenia HIV, HBV i HCV oraz *Mycobacterium tuberculosis* (z wyjątkiem infekcji *Propionibacterium acnes* oraz nawrotowej opryszczki) (*w przypadku utajonego zakażenia *M. tuberculosis* dopuszczalne jest rozpoczęcie leczenia iksekizumabem, pod warunkiem rozpoczęcia profilaktyki przeciwgruźliczej zgodnie z aktualnymi zaleceniami)” przy czym ChPL jednoznacznie wskazuje, że „U pacjentów z gruźlicą utajoną należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwgruźliczego przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Taltz.”

Zasadne wydaje się połączenie zaproponowanego programu z obowiązującym już programem „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” (Obwieszczenie MZ z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. Urz. Min. Zdr. 2017, poz. 105) obejmującym pozostałe leki finansowane w umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, w tym ustekinumab, infliksymab, adalimumab i etanercept. Wymaga to jednak ujednolicenia zapisów obu programów.

Większość zapisów zaproponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego jest zbieżna z zapisami aktualnie obowiązującego PL. Różnice występują w odniesieniu do: kryteriów kwalifikacji, kryteriów stanowiących przeciwwskazania do udziału w programie, kryteriów i warunków zmiany terapii, kryteriów ponownego włączenia do programu, badań przy kwalifikacji, oraz monitorowania leczenia. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 35. Najważniejsze różnice w zapisach programów lekowych

Projekt programu	Obowiązujący program „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0) - zapisy dotyczące ustekinumabu, etanerceptu, adalimumabu i infliksymabu
Kryteria kwalifikacji	
[redacted]	„Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni etanerceptem albo infliksymabem 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”
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie	
[redacted]	„3. czynne 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)”
[redacted]	„4. Toczeń rumieniowaty układowy 5. Choroba demielinizacyjna 6. ciężka niewydolność układu krążenia (NYHA III i NYHA IV)”
Kryteria i warunki zmiany terapii	
[redacted]	Brak zapisu
[redacted]	„4. W ramach programu lekowego nie jest możliwa zmiana terapii 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.”

Projekt programu	Obowiązujący program „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0) - zapisy dotyczące ustekinumabu, etanerceptu, adalimumabu i infliksymabu
Kryteria ponownego włączenia do programu	
	„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 ds. Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, jeżeli podczas badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby definiowany jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI (ew. CDLQI) oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 10 [...]”
Badania przy kwalifikacji	
	„3. odczyn Biernackiego OB” „9. EKG z opisem” „16. przeciwciała ANA”
Monitorowanie leczenia	
	„2) odczyn Biernackiego OB” „7) poziom bilirubiny (w terapii infl ksymabem i etanerceptem)”

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego odczyn OB., badanie EKG oraz oznaczenie obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) należy wykonać przed rozpoczęciem terapii biologicznej. Ponadto w przypadku rozpoczynania terapii biologicznej lub innymi lekami o działaniu immunomodulującym i/lub immunosupresyjnym, należy wykluczyć obecność m.in. chorób zakaźnych, w tym gruźlicy. Pacjenci z gruźlicą utajoną muszą rozpocząć stosowanie chemoprophylaktyki izoniazydem, ryfampicyną lub obydwoma tymi lekami równocześnie na minimum miesiąc przed rozpoczęciem terapii łuszczycy. [PL PTD 2014]

Dodatkowo, zgodnie z zaleceniami Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego należy m.in. przeprowadzać próby wątrobowe oraz ocenić obecność przeciwciał ANA na początku oraz w trakcie terapii łuszczycy (jeśli są do tego przesłanki, np. wystąpienie wzrostu AIAT i/lub AspAT). [GB BAD 2017]

Analizy Agencji wskazują również na brak zapisów o przeciwwskazaniach związanych z chorobami zapalnymi jelit. [ChPL Taltz, GB BAD 2017]

Ponadto do Agencji przekazano dwie opinie eksperckie, przy czym jedna z nich zawierała uwagi do zaproponowanego ocenianego programu lekowego. Zostały one przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 36. Uwagi do projektu programu lekowego wg ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję

Ekspert kliniczny	Uwagi
prof. dr hab. n. med. Joanna Maj konsultant krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Badania przy kwalifikacji „Proponuję usunąć oznaczenie przeciwciał Borrelia przy kwalifikacji”
	Kryteria i warunki zmiany terapii „Proponuję, aby lekarz mógł samodzielnie zmienić terapię, bez konieczności uzyskania zgody Zespołu Koordynującego”
	Określenie czasu leczenia w programie „Proponuję wydłużyć maksymalny okres stosowania leczenia do 144 tygodni”
dr n. med. Ewa Plomer-Niezgoda konsultant wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	„Brak uwag”

Wskazana w uzgodnionym projekcie programu lekowego długość terapii jest tożsama z długością trwania terapii dla INF (96 tyg.). Zapisy programu wskazują, iż „leczenie w ramach programu należy kontynuować do momentu utraty adekwatnej odpowiedzi, jednak nie dłużej niż do 96 tygodni” natomiast w uzasadnionych przypadkach terapię można przedłużyć, a o długości tej terapii decyduje Zespół Koordynacyjny ds. Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.

Natomiast aktualnie dostępne są dowody naukowe dla terapii IXE w zarejestrowanym dawkowaniu dla 24 tyg. okresu leczenia (badanie IXORA-S). Dostępne dowody dla dłuższego horyzontu czasowego obejmują skumulowane dane dla zarejestrowanego oraz niezarejestrowanego dawkowania.

Zgodnie z zapisami uzgodnionego projektu PL: „Terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 16 tygodniach od podania pierwszej dawki iksekizumabu”. Tymczasem zgodnie z ChPL Taltz potwierdzenie znajduje zalecenie przerwania terapii po 16 do 20 tyg. leczenia, jeżeli nie wykazano u tych pacjentów żadnej odpowiedzi. Natomiast u niektórych pacjentów z początkową częściową odpowiedzią może nastąpić poprawa wraz z kontynuacją leczenia przez ponad 20 tyg.

Analicy Agencji proponują dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Taltz (iksekizumab) we wskazaniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej 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 25.10.2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego *Taltz, ixekizumab*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji. 7 rekomendacji było pozytywnych, w tym 3 warunkowo. Natomiast AWMSG zawiesiło postępowanie w związku z oceną NICE. Nie odnaleziono rekomendacji negatywnych. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla leku Taltz (iksekizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena
NCPE, Irlandia 2016	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy plackowata u dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego.	HSE (Health Service Executive) zatwierdziło refundowanie leku Taltz (iksekizumab) w oparciu o przeprowadzoną pełną ocenę farmakoekonomiczną uwzględniając znegocjowaną cenę.	pozytywna
SMC, Szkocja 2017	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy plackowata u dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego.	Produkt leczniczy Taltz (iksekizumab) został zaakceptowany do stosowania w obrębie szkockiego NHS. Iksekizumab wykazał przewagę nad placebo oraz antagonistą TNF w poprawie objawów łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych. Rekomendacja SMC uwzględnia projekt Patient Access Scheme (PAS) zaproponowany przez firmę i oceniony przez Patient Access Scheme Assessment Group (PASA) oraz korzyści z niego płynące wiążące się z poprawą opłacalności leku Taltz. PASA oceniło projekt jako akceptowalny do wprowadzenia w szkockim NHS. Opinię wydano po ocenie pełnego wniosku w ramach procesu oceny leku. Uwzględniono również perspektywę pacjentów.	pozytywna
PBAC, Australia 2016	Ciężka łuszczycy plackowatej oporna na leczenie podstawowe	PBAC rekomenduje wprowadzenie iksekizumabu na listę leków w celu leczenia ciężkiej łuszczycy plackowatej odpornej na leczenie podstawowe (DMARD). Na podstawie przeprowadzonych analiz uznano, iż wśród leków DMARD (adalimumab, sekukinumab, ustekinumab) nie ma istotnej przewagi pomiędzy poszczególnymi substancjami, natomiast iksekizumab nie jest gorszy (non-inferior) w porównaniu zarówno bezpieczeństwa jak i skuteczności. Rozpatrując komparatory dla iksekizumabu uznano, iż w sytuacji braku dostępu do leku alternatywnego, koszty iksekizumabu powinny być zminimalizowane do poziomu najtańszego leku podstawowego (DMARD). Według rekomendacji PBAC iksekizumab powinien być traktowany jako zamiennik w indywidualnych przypadkach pacjentów.	pozytywna

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena
GBA, IQWiG Niemcy 2017	Łuszczycyca plackowata o umiarkowanej i ciężkiej postaci u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do leczenia ogólnoustrojowego.	Wspólna Komisja Federalna (<i>Gemeinsamer Bundesausschuss GBA</i>) na podstawie raportu niemieckiego Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) podjęła decyzję o wprowadzeniu produktu leczniczego Taltz (ksekizumab) na listę leków, jako produkt zalecany w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą. W raporcie IQWiG wykazano brak dodatkowych korzyści związanych ze stosowaniem leku Taltz u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej kwalifikujących się do leczenia systematycznego i/lub fototerapii. Natomiast w przypadku dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, u których nie wystąpiła oczekiwana odpowiedź na leczenie systemowe opierające się na cyklosporynach, metotreksacie lub PUVA lub którzy mają przeciwwskazania lub nietolerancję na te leczenie, wykazano znaczne korzyści dodatkowe.	pozytywna
NICE, Wielka Brytania 2017	Łuszczycyca plackowata u dorosłych	Iksekizumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu łuszczycy plackowatej u dorosłych pod warunkiem, że: choroba ma przebieg ciężki definiowany jako PASI ≥ 10 i DLQI > 10 ; u pacjentów zaobserwowano brak odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe (np.: cyklosporynami, metotreksatem, PUVA) lub pacjenci nie tolerują bądź wystąpiły przeciwwskazania do ww. leczenia; oraz lek zostanie dostarczony po obniżonej cenie .	pozytywna / warunkowa
CADTH, Kanada 2016	Łuszczycyca plackowata umiarkowana do ciężkiej	Komisja Ekspertka CADTH rekomenduje refundację iksekizumabu we wskazaniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej jeśli zostaną spełnione określone kryteria, tj.: włączenie do leczenia tylko pacjentów z udokumentowaną nieadekwatną odpowiedzią, przeciwwskazaniami lub nietolerancją na standardową terapię systemową metotreksatem i cyklosporyną oraz przerwanie terapii jeżeli w czasie 12 tygodni leczenia iksekizumabem nie wystąpi odpowiedź na te leczenie; oraz warunki, tj.: obniżenie ceny produktu . Argumentacja rekomendacji opierała się na uwzględnionych w przeprowadzonej ocenie badaniach RCT, które wskazywały na przewagę iksekizumabu nad placebo i etanerceptem pod względem PGA i PASI oraz poprawę HRQoL. Wskazano również na przeprowadzone porównanie pośrednie, którego wyniki przedstawiały iksekizumab jako co najmniej równie skuteczny jak inne inhibitory interleukiny (szczególnie sekukinumab i ustekinumab) i inhibitory TNF (bez różnic w profilach bezpieczeństwa). Natomiast analiza ekonomiczna CADTH wskazała że iksekizumab wiązałby się ze wzrostem kosztów inkrementalnych toteż nie jest rozważany jako efektywna kosztowo opcja terapeutyczna. Uwzględniono również perspektywę pacjentów.	pozytywna / warunkowa
HAS, Francja 2016	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy plackowata u dorosłych wymagających leczenia systemowego.	Taltz jako lek dopuszczony do obrotu ze wskazaniem do leczenia umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających leczenia systemowego wykazał przewagę nad etanerceptem i ustekinumabem, natomiast nie został porównany do sekukinumabu. Produkt Taltz powinien być zarezerwowany do leczenia łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów z ciężką przewlekłą postacią tej choroby określoną przez niepowodzenie leczenia (związanego z niewystarczającą odpowiedzią, przeciwwskazaniami lub nietolerancją) co najmniej dwoma opcjami terapeutycznymi, w tym niebiologicznym leczeniem systemowym i fototerapią oraz rozległą postacią choroby i/lub istotny wpływ psychospołeczny . W innych przypadkach korzyść rzeczywista jest niewystarczająca* aby produkt Taltz był refundowany.	pozytywna / warunkowa
AWMSG, Walia 2016	Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy plackowata u dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego.	Produkt leczniczy Taltz (ksekizumab) został wykluczony z oceny w związku z oceną przeprowadzoną przez NICE.	brak oceny

* **Rzeczywista korzyść** danego produktu leczniczego opisuje jego korzyści przede wszystkim pod kątem skuteczności klinicznej oraz uwzględnia wagę leczonego stanu. W ocenie Komisji Przejrzystości HAS rzeczywista korzyść może być znacząca, umiarkowana, niska lub niewystarczająca aby dany produkt był refundowany w lecznictwie szpitalnym.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 38. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bulgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Liechtenstein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Litwa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Luksemburg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Łotwa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Niemcy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Norwegia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Portugalia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rumunia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Słowacja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Słowenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Szwajcaria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Szwecja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Węgry	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Wielka Brytania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Włochy	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Taltz jest finansowany w [redacted] krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

[redacted]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Taltz (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, 80 mg kod EAN 5909991282950, w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.

Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej dla ocenianego leku oraz przedstawił RSS.

Przedmiotowa technologia lekowa jest po raz pierwszy oceniana w Agencji.

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 analizach wnioskodawcy jako komparatory uwzględniono ustekinumab (komparator główny) oraz infliksymab, adalimumab, etanercept i sekuminumab (komparatory dodatkowe), z czego ten ostatni nie jest aktualnie finansowany w Polsce ze środków publicznych. Pozostałe komparatory są dostępne dla pacjentów w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa iksekizumabu (Taltz) stosowanego u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Analizę przeprowadzono w oparciu o przegląd systematyczny.

W ramach AKL wnioskodawcy wykazano występowanie IS różnic w skuteczności klinicznej (PASI75/PASI90) pomiędzy lekiem Taltz a uwzględnionymi komparatorami na korzyść wnioskowanej technologii lekowej, zarówno w ramach porównań bezpośrednich (IXE vs UST – badanie IXORA-S, IXE vs ETA – badania UNICOVER-2/3), jak i metaanalizie sieciowej (IXE vs UST/ETA/INF/ADA/SEC). W ramach oceny jakości życia pacjentów wykazano IS różnice na korzyść IXE względem UST i ETA (porównanie bezpośrednie) oraz względem ADA i ETA (porównanie pośrednie, dla SEC nie było dostępnych danych).

Wyniki porównań bezpośrednich i pośrednich (IXE vs UST/ETA) są zbieżne, co świadczy o wiarygodności wyników uzyskanych w ramach metaanalizy sieciowej.

Analiza bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa wskazano, iż dla większości analizowanych PK nie występują IS różnice pomiędzy ocenianymi technologiami lekowymi. Wykazano IS różnice na niekorzyść IXE dla AE ogółem (IXE vs UST) oraz dla AE prowadzących do przerwania leczenia (IXE vs ETA/SEC/UST). Najczęściej występującymi AE IXE są odczyny w miejscu podania oraz infekcje.

Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania Taltz.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności IXE w porównaniu z aktualnie refundowanymi komparatorami, tj. UST, ADA, ETA, INF oraz nierefundowanym – SEC w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w ramach programu lekowego.

Wykonano analizę kosztów-użyteczności w dożywnym horyzoncie czasowym, z perspektywy NFZ i wspólnej (pacjent dopłaca za leki dostępne w ramach opieki standardowej po zakończeniu leczenia w programie).

ICUR wyniósł: 268 tys. (z RSS) PLN/QALY dla porównania IXE vs UST, 355 tys. (z RSS) PLN/QALY dla IXE vs ADA, 353 tys. (z RSS) PLN/QALY dla IXE vs ETA, 455 tys. (z RSS) PLN/QALY dla IXE vs INF z perspektywy NFZ. IXE był technologią opłacalną jedynie w porównaniu do aktualnie nierefundowanego SEC w sytuacji, uwzględnienia RSS (PLN/QALY) oraz nieopłacalną bez RSS (213 tys. PLN/QALY).

Cena progowa wnioskowanej technologii lekowej wyniosła od tys. (z RSS) vs. ETA do tys. (z RSS) vs SEC PLN z perspektywy NFZ.

Wyniki z perspektywy wspólnej były minimalnie (<1%) mniejsze od tych z perspektywy NFZ.

Przeprowadzona analiza wrażliwości nie powodowała zmiany wnioskowania z analizy podstawowej w porównaniu do refundowanych komparatorów, a jedynie w porównaniu do nierefundowanego SEC (dominująca lub nieopłacalna terapia z RSS przy testowaniu 4 parametrów lub opłacalna bez RSS – testowanie 1 parametru).

Aktualizacja analizy wnioskodawcy (o dane opublikowane po dacie złożenia przedmiotowego wniosku) powodowała minimalne zmiany w porównaniu z obliczeniami wnioskodawcy: maksymalnie o 0,2% bez RSS oraz z RSS z perspektywy NFZ.

Głównym ograniczeniem analizy był brak danych długookresowych, przez co istniała konieczność ekstrapolacji danych krótkookresowych i przyjęcie założeń wnioskodawcy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem AWB była prognoza wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu Taltz w ramach wnioskowanego programu lekowego dotyczącego leczenia dorosłych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej, tj. płatnika i pacjenta. Wnioskodawca przyjął dwuletni horyzont czasowy (2018-2019). Scenariusz aktualny odzwierciedla obecną sytuację refundacyjną w leczeniu umiarkowanej-ciężkiej łuszczycy plackowatej (stosowanie UST, ADA, INF, ETA), a nowy zakłada wprowadzenie do refundacji IXE, który przejmie rynek aktualnie stosowanych leków.

Przedłożona AWB wykazała, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanego leku dojdzie do wzrostu wydatków płatnika publicznego o od **0,31** (2018 r.) do **0,98** (2019 r.) **mln PLN** w wariantcie bez RSS oraz o w wariantcie z RSS.

Ponadto w każdym z wariantów przetestowanych w ramach analizy wrażliwości wykazano wzrost wydatków płatnika publicznego (również w wariantach z i bez RSS). Dla wariantu minimalnego wyniósł od **0,03** do **0,31 mln PLN** bez RSS i z RSS; dla wariantu maksymalnego - od **0,38** do **1,33 mln PLN** bez RSS i z RSS. Powyższe warianty związane są z największym ograniczeniem analizy dotyczącym niepewnych założeń związanych ze zmianami w udziałach w rynku poszczególnych leków w momencie wprowadzenia do programu lekowego iksekizumabu.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zasadne wydaje się ujednoczenie zaproponowanego programu zgodnie z zapisami obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” w zakresie kryteriów kwalifikacji, przeciwwskazań do udziału w programie, warunków zmiany terapii, kryteriów ponownego włączenia do programu, badań przy kwalifikacji oraz monitorowania leczenia.

Wśród uwag przekazanych od ekspertów znalazło się: usunięcie oznaczenia przeciwciał Borrelia przy kwalifikacji; możliwość zmiany terapii przez lekarza – bez konieczności otrzymania zgody Zespołu Koordynującego ds. Leczenia Biologicznego Łuszczycy oraz wydłużenie maksymalnego okresu leczenia do 144 tygodni.

Analitycy Agencji proponują dodanie oceny jakości życia pacjentów przy kwalifikacji i podczas monitorowania leczenia w programie, by uzyskać rzeczywiste dane z polskiej praktyki klinicznej.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 rekomendacji. 7 rekomendacji było pozytywnych, w tym 3 warunkowo. Nie odnaleziono rekomendacji negatywnych. Rekomendacje opierały się najczęściej na przeprowadzonych analizach farmakoekonomicznych. W rekomendacjach pozytywnych oraz warunkowo pozytywnych zwrócono

uwagę na wykazanie przewagi iksekizumabu nad innymi technologiami (SMC, GBA, CADTH) oraz na brak istotnych różnic pomiędzy terapią iksekizumabem a aktualnie dostępną terapią (PBAC). W 3 rekomendacjach warunkiem włączenia produktu Taltz do refundacji było obniżenie jego ceny (NICE, CADTH) oraz wskazanie szczegółowych kryteriów włączenia do leczenia produktem: ciężka przewlekła postać łuszczycy plackowatej określona przez niepowodzenie leczenia co najmniej 2 opcjami terapeutycznymi w tym niebiologicznym leczeniem systemowym i fototerapią oraz rozległą postacią choroby i/lub mającą istotny wpływ psychospołeczny (HAS).

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego:

- Brak uwag.

Analiza kliniczna:

- Brak uwag.

Analiza ekonomiczna:

- Brak uwag.

Analiza wpływu na budżet:

- Brak uwag.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
AAD 2017	Reich K, Lacour JP, Dutronc Y, Henneges C, Lomaga M. (2017) Efficacy and safety of ixekizumab compared to ustekinumab after 24 weeks of treatment in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from IXORA-S, a randomized head-to-head trial. American Academy of Dermatology, 2017 AAD Annual meeting
Asahina 2010	Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M, Adalimumab M04-688 Study Group. (2010) Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. J. Dermatol. 37(4):299–310
Bachelez 2015	Bachelez H, van de Kerkhof PCM, Strohal R, Kubanov A, Valenzuela F, Lee J-H, Yakusevich V, Chimenti S, Papacharalambous J, Proulx J, Gupta P, Tan H, Tawadrous M, Valdez H, Wolk R, i in. (2015) Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. Lancet 386(9993):552–561
Bagel 2012	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. J. Am. Acad. Dermatol. 67(1):86–92
Bissonette 2013	Bissonette R, Tardif J-C, Harel F, Pressacco J, Bolduc C, Guertin M-C. (2013) Effects of the tumor necrosis factor- α antagonist adalimumab on arterial inflammation assessed by positron emission tomography in patients with psoriasis: results of a randomized controlled trial. Circ Cardiovasc Imaging 6(1):83–90
Cai 2016	Cai L, Gu J, Zheng J, Zheng M, Wang G, Xi L-Y, Hao F, Liu X-M, Sun Q-N, Wang Y, Lai W, Fang H, Tu Y-T, Sun Q, Chen J, i in. (2017) Efficacy and safety of adalimumab in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase 3, randomized, placebo-controlled, double-blind study. J Eur Acad Dermatol Venereol 31(1):89–95
Chaudhari 2001	Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. (2001) Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. Lancet 357(9271):1842–1847
de Kerkhof 2016	van de Kerkhof P, Guenther L, Gottlieb AB, Sebastian M, Wu JJ, Foley P, Morita A, Goldblum O, Zhang L, Erickson J, Ball S, Rich P. (2016) Ixekizumab treatment improves fingernail psoriasis in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the randomized, controlled and open-label phases of UNCOVER-3. J Eur Acad Dermatol Venereol.
Dennehy 2016	Dennehy EB, Zhang L, Amato D, Goldblum O, Rich P. (2016) Ixekizumab Is Effective in Subjects With Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Significant Nail Involvement: Results From UNCOVER 3. J Drugs Dermatol 15(8):958–961
EADV 2016	(2016) IXORA-S: Ixekizumab Superior to Ustekinumab at Week 12 in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. EADV, Vienna, Austria. Dostęp: https://www.clinicaloptions.com/immunology/conference%20coverage/vienna%202016/highlights/capsules/D3T01_1K.aspx (14.2.2017).
Gordon 2006	Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, Heffernan M, Miller B, Hamlin R, Lim L, Zhong J, Hoffman R, Okun MM. (2006) Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. J. Am. Acad. Dermatol. 55(4):598–606
Gordon 2016	Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, Reich K, Amato D, Ball SG, Braun DK, Cameron GS, Erickson J, Konrad RJ, Muram TM, Nickoloff BJ, i in. (2016) Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. New England Journal of Medicine 375(4):345–356
Gottlieb 2003	Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, Gaspari AA, Ling M, Weinstein GD, Nayak A, Gordon KB, Zitnik R. (2003) A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. Arch Dermatol 139(12):1627–1632; discussion 1632
Gottlieb 2011	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(3):652–660.
Gottlieb 2016	Gottlieb AB, Lacour J-P, Korman N, Wilhelm S, Dutronc Y, Schacht A, Erickson J, Zhang L, Mallbris L, Gerdes S. (2016) Treatment outcomes with ixekizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who have or have not received prior biological therapies: an integrated analysis of two Phase III randomized studies. J Eur Acad Dermatol Venereol

Igarashi 2012	Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H, Japanese Ustekinumab Study Group. (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. <i>J. Dermatol.</i> 39(3):242–252
Kimball 2016	Kimball AB, Luger T, Gottlieb A, Puig L, Kaufmann R, Nikai E, Zhu B, Edson-Heredia E, Carlier H, Lin C-Y, Goldblum O, Yosipovitch G. (2016) Impact of ixekizumab on psoriasis itch severity and other psoriasis symptoms: Results from 3 phase III psoriasis clinical trials. <i>J. Am. Acad. Dermatol.</i> 75(6):1156–1161.
Krueger 2007	Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Dooley LT, Lebwohl M, CNTO 1275 Psoriasis Study Group. (2007) A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. <i>N. Engl. J. Med.</i> 356(6):580–592
Leonardi 2003	LEONARDI CL, POWERS JL, MATHESON RT, GOFFE BS, ZITNIK R, WANG A, GOTTLIEB AB. (2003) ETANERCEPT AS MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH PSORIASIS. <i>NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE</i> 349(21):2014–2022
NMA 2017	Adelphi Values. (2017) Network Meta-Analysis to evaluate the clinical efficacy and safety of psoriasis treatments: Analyses to support Polish HTA submission
Papp 2005	Papp KA, Tyring S, Lahfa M, Prinz J, Griffiths CEM, Nakanishi AM, Zitnik R, van de Kerkhof PCM, Melvin L, Etanercept Psoriasis Study Group. (2005) A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. <i>Br. J. Dermatol.</i> 152(6):1304–1312
Reich 2016	Reich K, Leonardi C, Lebwohl M, Kerdel F, Okubo Y, Romiti R, Goldblum O, Dennehy EB, Kerr L, Sofen H. (2016) Sustained response with ixekizumab treatment of moderate-to-severe psoriasis with scalp involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). <i>Journal of Dermatological Treatment</i> 0(0):1–6
Reich 2017	Reich K., Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a Phase 3 study, <i>Br J Dermatol.</i> 2017 Oct;177(4):1014-1023.
SLR 2017	Adelphi Values. (2017) Systematic literature to evaluate the clinical efficacy and safety of psoriasis
Strober 2011	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. <i>Br. J. Dermatol.</i> 165(3):661–668
Torii 2010	Torii H, Sato N, Yoshinari T, Nakagawa H, Japanese Infliximab Study Investigators. (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. <i>J. Dermatol.</i> 39(3):253–259
van de Kerkhof 2008	van de Kerkhof PCM, Segaert S, Lahfa M, Luger TA, Karolyi Z, Kaszuba A, Leigheb G, Camacho FM, Forsea D, Zang C, Bousuge 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. <i>Br. J. Dermatol.</i> 159(5):1177–1185
Yang 2012	Yang H-Z, Wang K, Jin H-Z, Gao T-W, Xiao S-X, Xu J-H, Wang B-X, Zhang F-R, Li C-Y, Liu X-M, Tu C-X, Ji S-Z, Shen Y, Zhu X-J. (2012) Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. <i>Chin. Med. J.</i> 125(11):1845–1851.
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.
AWMSG 2016	Appraisal information, ixekizumab (Taltz), Reference No. 1600 http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1600 (dostęp dn.: 27.10.2017 r.)
BAD 2017	Smith CH, British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017, <i>Br J Dermatol.</i> 2017 Sep;177(3):628-636;
CADTH 2016	CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation, Ixekizumab (Taltz – Eli Lilly Canada Inc.) Indication: Moderate to Severe Plaque Psoriasis, Common Drug Review, CADTH 2016
DDG/BVDD 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

EDF-EADV-IPC 2012/20152017	EDF in cooperation with EADV and IPC. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris, http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines
GBA 2017	Bundesministerium für Gesundheit; Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ixekizumab Vom 17. August 2017
GEP 2013 / SADV 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. Actas Dermosifiliogr 2013; 104(8): 694–709
Gisoni 2017	Gisoni P, Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 May;31(5):774-790.
HAS 2017	Brief Summary of the Transparency Committee Opinion Taltz (ixekizumab), immunosuppressive interleukin IL-17A inhibitor, HAS Dermatology New medicinal product October 2016, Haute Autorité de Santé 2017
Kim 2017	Kim WB, Diagnosis and management of psoriasis, Can Fam Physician.63(4); 2017 Apr;
NCPE 2016	Pharmacoeconomic evaluations: Drugs: Ixekizumab (Taltz) Rapid Review http://www.ncpe.ie/drugs/ixekizumab-taltz/ (dostęp dn.: 27.10.2017 r.)
NICE 2012/ aktualizacja 2017	Psoriasis: The assessment and management of psoriasis http://www.nice.org.uk/guidance/CG153
NICE 2017	Ixekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis Technology appraisal
NPF 2012	Hsu S, Consensus Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis, Arch Dermatol. 2012 Jan;148(1):95-102.
PBAC 2016	Ixekizumab injection 80 mg in 1 ml pre-filled syringe, injection 80 mg in 1 ml pre-filled pen, Taltz® Eli Lilly; July 2016 PBAC Meeting
PTD 2014	Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G. i wsp. Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycyca umiarkowana do ciężkiej. Przegl Dermatol 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 2017	ixekizumab 80 mg solution for injection (Taltz) SMC No. (1223/17) Eli Lilly and Company Ltd., NHS Scotland 10 April 2017
Pozostałe publikacje	
Abuabara 2010	Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. (2010) Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. Br. J. Dermatol. 163(3):586–592.
AE Cosentyx	Analiza ekonomiczna - Wniosek dotyczący refundacji leku Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniu: leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/068/AW/068_AW_OT_4351_7_Cosentyx_I_uszczyca_AE_2016.04.15.pdf
AE Humira	Analiza ekonomiczna - Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) we wskazaniu zgodnym z kryteriami włączenia do programu lekowego: „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 I.40)”. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/099/AW/099_AW_2_OT-4351_30_Humira_luszczycyca_2015.09.17.pdf
AE Remsima,	Analiza ekonomiczna - Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. http://bip.aotm.gov.pl/wpcontent/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2015/009/AW/009_AW_3_OT-4351-4_Remsima_luszczycyca_2015.03.09.pdf
Arcese 2010	Arcese A, et.al. (2010) Treating Psoriasis with Etanercept in Italian Clinical Practice: Prescribing Practices and Duration of Remission following Discontinuation. Clinical Drug Investigation 30(8):507–516

AWA Stelara	Analiza weryfikacyjna – Wniosek o objęcie refundacją leku Stelara (ustekinumab) we wskazaniach zgodnych z kryteriami włączenia do programu lekowego „leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczyca plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/100/AWA/100_AWA_OT_4351_29_Stelara_luszczyca_2015.09.25.pdf
Barrera 2008	Barrera MV, Habicheyn S, Mendiola MV, Herrera Ceballos E. (2008) Etanercept in the treatment and retreatment of psoriasis in daily clinical practice. Eur J Dermatol 18(6):683–687
ChPL Lek Taltz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz (mm.rrrr)
DGL I-VII.2017 r.	Aktualności Centrali NFZ, Komunikat DGL – wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii (styczeń-lipiec 2017 r.) http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7062.html
Gliński 2010	Gliński W. (red.) Braun-Falco. Dermatologia, Tom I, Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2010, str. 526-533
Gniadecki 2015	Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. (2015) Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. British Journal of Dermatology 172(1):244–252
Hendrix 2017	Hendrix N., et al., Cost-effectiveness of targeted therapy for moderate-to-severe plaque psoriasis. An analysis based on an Institute for Clinical and Economic Review (ICER) Report
ICER 2016	Institute for Clinical and Economic Review, Targeted Immunomodulators for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Effectiveness and Value, Evidence Report November 4, 2016
IQWiG 2017	IQWiG Reports – Commission No. A17-07 Ixekizumab (plaque psoriasis) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V ¹ Extract
Jabłońska 2008	Jabłońska S., Majewski S., Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2008, str. 205-211
Johansson 2016	Johansson E., et al., Cost-effectiveness analysis of ixekizumab vs secukinumab in sequential biologic treatment of psoriasis in the UK https://www.ispor.org/research_pdfs/54/pdf/54/PSS35.pdf
Knight 2012	Knight C, Mauskopf J, Ekelund M, Singh A, Yang S, Boggs R. (2012) Cost-effectiveness of treatment with etanercept for psoriasis in Sweden. The European Journal of Health Economics 13(2):145–156
Komorowska 2014	Komorowska OR., et al., Łuszczyca jako czynnik ryzyka rozwoju chorób serca i naczyń, Przegł Dermatol 2014, 101, 500–506
Łuczowska 2005	Łuczowska M., Żaba R., Łuszczyca, Przew Lek 2005, 7: 38-49
Mapi 2016	Mapi, Ixekizumab Cost-Effectiveness Model, Draft Report – Slovak Republic, Version 2.0, September 2016
Narbutt 2014	Narbutt J., Tak leczę łuszczycę – Poradnik dla pacjenta. http://luszczyca24.pl/pliki/25/open/Poradnik_Luszczyca.pdf [10.03.2016]
NFZ (nr 98/2017/DGL)	Zarządzenie nr 98/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu zdrowia z dnia 29 września 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
NICE 2015 - SEC	Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. NICE, 22 July 2015 https://www.nice.org.uk/guidance/ta350/resources/secukinumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-pdf-82602661589701
obwieszczenie MZ (23.02.2017 r.)	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.17)
obwieszczenie MZ (25.10.2017 r.)	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105)
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
Puig 2012	Puig L, et.al. (2012) Efficacy and safety of clinical use of etanercept for the treatment of moderate-to-severe psoriasis in Spain: results of a multicentric prospective study at 12 months follow-up. Dermatology (Basel) 225(3):220–230
Revicki 2008	Revicki D, Willian MK, Saurat J-H, Papp KA, Ortonne J-P, Sexton C, Camez A. (2007) Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Patient-reported outcomes of adalimumab in psoriasis. British Journal of Dermatology 158(3):549–557

Shikiar 2006	Shikiar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA. (2006) The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. <i>Health Qual Life Outcomes</i> 4:71
słowacki WLR	Zoznam kategorizovaných liekov 1.4.2017 – 30.4.2017 – INFORMATÍVNY MATERIÁL. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky http://www.health.gov.sk/Zdroje?/Sources/kategorizacia/zkl/201704/lieky/cast_A_zoznam_liekov_k_01_04_2017.xls
Statystyka JGP	Strona internetowa NFZ ze statystykami JGP https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/AnalizaPrzekrojowa.aspx
Svedbrom 2015	Svedbom A, Dalén J, Mamolo C, Cappelleri JC, Mallbris L, Petersson IF, Ståhle M. (2015) Increased causespecific mortality in patients with mild and severe psoriasis: a population-based Swedish register study. <i>Acta Derm. Venereol.</i> 95(7):809–815
Warren 2015	Warren RB, et.al. (2015) Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). <i>J. Invest. Dermatol.</i> 135(11):2632– 2640
Wielowieyska-Szybińska 2012	Wielowieyska-Szybińska D, Wojas-Pelc A. Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej. <i>Post Dermatol Alergol</i> 2012; XXIX, 2: 123–127
Woolacott 2006	Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Kainth A, Khadjesari Z, Vergel YB, Misso K, Light K, Chalmers R, Sculpher M, Riemsma R. (2006) Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. <i>Health Technol Assess</i> 10(46):1–233, i–iv
zarządzenie NFZ (100/2016/DGL)	Zarządzenie nr 100/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
zarządzenie NFZ (119/2016/DGL)	Zarządzenie nr 119/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 grudnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0”,), [REDACTED], Kraków, marzec 2017;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, [REDACTED], Kraków, październik 2017;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, [REDACTED], Kraków, październik 2017;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, [REDACTED], Kraków, październik 2017;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, [REDACTED], Kraków, marzec 2017.