



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Skilarence (fumaran dimetylu)

w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą
o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie
rozważa się innego leczenia systemowego
niż leczenie biologiczne

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4330.1.2019

Data ukończenia: 21.03.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Almirall SA).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Almirall SA 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Almirall SA.

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 2018 r., poz. 1330 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 2018 r., poz. 1000 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Almirall SA o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADA	Adalimumab
ADRs	Działania niepożądane (adverse drug reactions)
ADRReports	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ang. European database of suspected adverse drug reaction reports)
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	Analiza kliniczna
AMSTAR 2	Narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz (ang. Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis)
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BID	Dwa razy dziennie (łac. bis in die)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CRD	Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia (ang. Centre for Reviews and Dissemination)
CrI	Przedział wiarygodności (ang. credible interval)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	Cena zbytu netto
DLQI	Wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych (ang. Dermatology Life Quality Index)
DDD	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EU CTR	EU Clinical Trials Register
ETA	Etanercept
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FAE	estry kwasu fumarowego (ang. fumaric acid esters)
FAS	Chorzy, którzy zostali zrandomizowani, otrzymali co najmniej jedną dawkę leku/placebo oraz przeszli przez co najmniej 1 pomiar dla pierwszorzędowych punktów końcowych (full analysis set)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FDM	Fumaran dimetylu
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GRADE	System służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń (ang. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Iloraz hazardów (hazard ratio)
HSE	Zarządu Funduszu Zdrowia (ang. Health Service Executive).
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IKS	Iksekizumab

INF	Infliksymab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intention-to-treat).
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.)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NMA	Metaanaliza sieciowa (ang. network meta-analysis).
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institutes of Health
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PASI	Wskaźnik stopnia nasilenia łuszczyca i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi (ang. Psoriasis Area and Severity Index)
PLC	Placebo
PBRER/PSUR	Okresowy raport dotyczący oceny stosunku korzyści do ryzyka/Okresowy raport dotyczący bezpieczeństwa (ang. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/ Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QD	Raz dziennie (łac. quaque die)
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)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SAS	Chorzy niepoddani leczeniu/chorzy, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (safety analysis set)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
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
TID	Trzy razy dziennie (łac. ter in die)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	17
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	25
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	25
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	27
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	32
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	32

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	34
4.3.	Komentarz Agencji	34
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	36
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	36
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	36
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	36
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	36
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	36
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	38
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	39
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	40
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	40
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	41
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	41
5.4.	Komentarz Agencji	42
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	43
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	43
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	43
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	46
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	47
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	47
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	48
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	49
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	50
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	51
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	53
11.	Kluczowe informacje i wnioski	55
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	59
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	60
14.	Źródła.....	61
15.	Załączniki.....	65

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 03.01.2019 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.3880.2018.KZ
PLR.4600.3881.2018.KZ
PLR.4600.3882.2018.KZ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Skilarence, (fumaran dimetylu), tabletki dojelitowe, 120 mg, 90 tabl., EAN: 8430308130574,
 - Skilarence, (fumaran dimetylu), tabletki dojelitowe, 120 mg, 180 tabl., EAN: 8430308130567,
 - Skilarence, (fumaran dimetylu), tabletki dojelitowe, 30 mg, 42 tabl., EAN: 8430308130581,
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne.
-

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- Ryczałt
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Skilarence, (fumaran dimetylu), tabletki dojelitowe, 120 mg, 90 tabl. - [redacted]
 - Skilarence, (fumaran dimetylu), tabletki dojelitowe, 120 mg, 180 tabl., - [redacted]
 - Skilarence, (fumaran dimetylu), tabletki dojelitowe, 30 mg, 42 tabl., - [redacted]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

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

Almirall SA
Hiszpania, 08022, Barcelona,
Ronda General Mitre 151

Wnioskodawca

Almirall SA
Hiszpania, 08022, Barcelona,
Ronda General Mitre 151

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 03.01.2019 r., znak PLR.4600.3880.2018.KZ, PLR.4600.3881.2018.KZ, PLR.4600.3882.2018.KZ (data wpływu do AOTMiT 04.01.2019 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leków:

- Skilarence (fumaran dimetylu), 120 mg, tabletki dojelitowe, 90 tabl., EAN: 8430308130574;
- Skilarence (fumaran dimetylu), 120 mg, tabletki dojelitowe, 180 tabl., EAN: 8430308130567;
- Skilarence (fumaran dimetylu), 30 mg, tabletki dojelitowe, 42 tabl., EAN: 8430308130581.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.01.2019 r., znak OT.4330.1.2019.ER.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Pismem z dnia 12.02.2019 r., znak OT.4330.1.2019.ER.17, Agencja ponowiła prośbę o uzupełnienie wymagań minimalnych. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 19.02.2019 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego „Skilarence (fumaran dimetylu) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego”, [REDAKTOWANE], wersja 1.0, Warszawa 2018 r.
- Analiza kliniczna „Skilarence (fumaran dimetylu) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego”, [REDAKTOWANE], wersja 1.1, Warszawa 2019 r.
- Analiza ekonomiczna „Skilarence (fumaran dimetylu) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego”, [REDAKTOWANE], wersja 1.1, Warszawa 2019 r.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Skilarence (fumaran dimetylu) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego”, [REDAKTOWANE], wersja 1.1, Warszawa 2019 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku dla leku Skilarence stosowanego w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, wersja 1.1, [REDAKTOWANE], Warszawa 2019 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Skilarence, tabletki dojelitowa, 120 mg, 90 tabl., EAN: 8430308130574 Skilarence, tabletki dojelitowa, 120 mg, 180 tabl., EAN: 8430308130567 Skilarence, tabletki dojelitowa, 30 mg, 42 tabl., EAN: 8430308130581
Kod ATC	L04AX07
Substancja czynna	Fumaran Dimetylu
Wnioskowane wskazanie	Skilarence (fumaran dimetylu) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne.
Dawkowanie	<p>W celu poprawy tolerancji produktu zaleca się rozpoczynanie leczenia od małej dawki początkowej i następnie stopniowe jej zwiększanie.</p> <p>1 tydzień: 30 mg przyjmuje się raz na dobę (1 tabletki wieczorem).</p> <p>2 tydzień: 30 mg przyjmuje się dwa razy na dobę (1 tabletki rano i 1 tabletki wieczorem).</p> <p>3 tydzień: 30 mg przyjmuje się trzy razy na dobę (po 1 tabletki: rano, około południa i wieczorem).</p> <p>Od czwartego tygodnia leczenie zmienia się na stosowanie tylko 1 tabletki 120 mg wieczorem. Tę dawkę zwiększa się następnie o 1 tabletkę 120 mg tygodniowo, podawaną o różnych porach dnia przez kolejnych 5 tygodni. Maksymalna dozwolona dawka dobową wynosi 720 mg (3 razy po 2 tabletki 120 mg produktu leczniczego Skilarence).</p> <p>W przypadku nietolerancji określonej zwiększonej dawki można ją okresowo zmniejszyć do poprzednio stosowanej tolerowanej dawki.</p> <p>W przypadku, kiedy leczenie okaże się skuteczne przed zwiększeniem dawki do maksymalnej, nie ma potrzeby dalszego jej zwiększania. Po uzyskaniu istotnej klinicznie poprawy w zakresie ustąpienia zmian skórnych, należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki dobowej produktu leczniczego Skilarence do wymaganej indywidualnie dawki podtrzymującej.</p>
Droga podania	Podanie doustne. Tabletki należy połykać w całości, popijając płynem, podczas posiłku lub bezpośrednio po nim. Otoczka tabletek dojelitowych ma zapobiec podrażnieniu żołądka. Dlatego tabletek nie należy miażdżyć, dzielić, rozpuszczać, ssać ani żuć.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Przeciwzapalne i immunomodulujące działanie fumaranu dimetylu i jego metabolitu fumaranu monometyłu nie zostało w pełni wyjaśnione, ale uważa się, że wynika głównie z interakcji z wewnątrzkomórkowym zredukowanym glutationem komórek bezpośrednio biorących udział w patogenezie łuszczycy. Ta interakcja z glutationem prowadzi do zahamowania translokacji do jądra i aktywności transkrypcyjnej jądrowego czynnika wzmacniającego transkrypcję łańcucha lekkiego kappa immunoglobulin w aktywowanych limfocytach B (NF-κB).</p> <p>Uważa się, że główne działanie fumaranu dimetylu i fumaranu monometyłu jest działaniem immunomodulującym, wywołującym zmianę w rozkładzie pomocniczych limfocytów T (Th) z profilu Th1 i Th17 do fenotypu Th2. Dochodzi do zmniejszenia wytwarzania cytokin zapalnych z pobudzeniem zdarzeń proapoptycznych, zahamowaniem proliferacji keratynocytów, zmniejszeniem ekspresji białek adhezyjnych i zmniejszeniem nacieku zapalnego w obrębie płytek tłuszczowych.</p>

Do obrotu na terenie UE dopuszczone są również opakowania zawierające:

Skilarence, tabletki dojelitowa, 120 mg, 40 tabletek, EU/1/17/1201/002
 Skilarence, tabletki dojelitowa, 120 mg, 70 tabletek, EU/1/17/1201/003
 Skilarence, tabletki dojelitowa, 120 mg, 100 tabletek, EU/1/17/1201/005
 Skilarence, tabletki dojelitowa, 120 mg, 120 tabletek, EU/1/17/1201/006
 Skilarence, tabletki dojelitowa, 120 mg, 200 tabletek, EU/1/17/1201/008
 Skilarence, tabletki dojelitowa, 120 mg, 240 tabletek, EU/1/17/1201/009
 Skilarence, tabletki dojelitowa, 120 mg, 360 tabletek, EU/1/17/1201/010
 Skilarence, tabletki dojelitowa, 120 mg, 400 tabletek, EU/1/17/1201/011
 Skilarence, tabletki dojelitowa, 120 mg, 300 tabletek, EU/1/17/1201/012

Źródło: ChPL Skilarence

--	--

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Skilarence (fumaran dimetylu) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analizy zgodne z wnioskiem w zakresie wskazania. Proponowana kategoria refundacyjna i przynależność do grupy limitowej zasadne.

Należy jednak zwrócić uwagę na dopłatę pacjenta w wysokości [redacted] do opakowania 30 mg, 42 tab. Każdy pacjent rozpoczynający leczenie Skilarence będzie zmuszony do zakupu jednego opakowania leku z ww. dopłatą z powodu określonego w ChPL sposobu dawkowania, tj. stopniowego zwiększanie dawki dziennej (szczegóły patrz 3.1.1.1 *Charakterystyka wnioskowanej technologii*). Wysoka dopłata może stanowić barierę dla niektórych pacjentów.

Wnioskodawca wskazuje, że objęcie refundacją technologii wnioskowanej nie będzie mieć istotnego wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych; należy jednak zauważyć, że wprowadzenie FDM jako dodatkowej opcji leczenia będzie wymagało zmiany w zapisach Programu lekowego dla leków biologicznych – obecnie kryteria włączenia do programu obejmują pacjentów, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po terapii ogólnej, tj. po leczeniu metotreksatem/retinoidami/cyklosporyną/PUVA, lub w przypadku wystąpienia przeciwwskazań lub działań niepożądanych związanych z ww. terapią.

3.2. Problem zdrowotny

Kod ICD-10: L 40.0 – łuszczycyca (ang. *psoriasis*)

Definicja

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

Źródło: OT.4351.7.2016

Definicja łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej

Łuszczycę zwykłą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rozpoznaje się, jeżeli przynajmniej w jednym ze wskaźników PASI, BSA lub DLQI pacjent uzyskał co najmniej 10 pkt.

Źródło: PTD 2018 cz. I

Klasyfikacja

Klinicznie rozróżnia się kilka postaci łuszczycy (zgodnie z konsensusem PTD z 2000 roku):

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

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

Źródło: OT.4351.7.2016

Epidemiologia

Łuszczycyca jest przewlekłą chorobą zapalną skóry dotyczącą ok. 1–3% ogólnej populacji. Szacuje się, że u 70–80% pacjentów zmiany skórne mają niewielkie nasilenie i wymagają jedynie stosowania leków miejscowych. U pozostałych pacjentów nasilenie zmian jest większe i konieczne bywa wdrożenie fototerapii, a nierzadko także leczenia ogólnego. Ocenia się, że u ok. 5–30% pacjentów z łuszczycą występuje łuszczycowe zapalenie stawów, przy czym choroba stawów może pojawić się zarówno u pacjentów z nasilonymi zmianami skórnymi, jak i u tych chorych, u których widoczne są jedynie pojedyncze ogniska łuszczycy na skórze i/lub paznokciach.

Źródło: PTD 2018 cz. I

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, łuszczycyca występuje u około 2% populacji. Łuszczycyca może się ujawnić w każdym wieku, występuje z taką samą częstością u obu płci. U ok. 2/3 chorych łuszczycyca ma przebieg łagodny, u pozostałych rozwijają się jej cięższe postaci. Łuszczycyca stawowa może współistnieć z łuszczycą zwykłą w 5-30% przypadków. W 75% przypadków choroba pojawia się przed ukończeniem 45 r.ż.

Źródło: OT.4351.7.2016

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)

Natomiast u 340 pacjentów z Europy Centralnej i Wschodniej, w tym Polski, z ciężką postacią choroby (definiowaną jako PASI ≥ 10 i DLQI > 10) 25% lekarzy uznało aktualnie prowadzone leczenie za satysfakcjonujące,

a 75% za niesatysfakcjonujące. W związku z czym intencją lekarzy była zmiana terapii u tych pacjentów, głównie na inhibitory TNF-alfa (u ponad 70%)

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.

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.

Łuszczycyca jest chorobą o zaskakująco negatywnym wpływie na jakość życia. Pacjenci często rezygnują z aktywności fizycznej, ograniczają także aktywność społeczną i seksualną. Dotyczy to głównie typu I choroby, a sytuację dodatkowo może pogorszyć pojawienie się łuszczycowego zapalenia stawów. Łuszczycyca to schorzenie ogólnoustrojowe, związane ze zwiększoną częstością występowania: nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, otyłości, dyslipidemii, cukrzycy, incydentów zatorowych, które mogą grozić poważnymi następstwami.

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

Źródło: OT.4351.7.2016

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
dr n. med. Danuta Nowicka dolnośląska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Ok. 11 tys.	Ok. 1 tys.	Pacjenci z aktualnym rozpoznaniem oraz nowi kwalifikowani do programu lekowego (20-80%).	Opracowanie własne.
prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii	2-3% ogólnej populacji, szacowana liczba 9,5-11 tys.	500-1000.	Ok. 30-70% chorych, którzy wymagają leczenia ogólnego + dodatkowo część chorych objętych leczeniem biologicznym.	Dane na podstawie dostępnych analiz AOTM w internecie.
dr n. med. Anna Neneman wielkopolska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Szacuje się, iż wynosi ona 9-11 tys.	Ocenia się, że ok.. 500-1000 nowych zachorowań na rok	30-80% dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą w postaci umiarkowanej do ciężkiej, ok. 200 chorych/rok	Dane przedstawiane podczas kongresów medycznych
prof. nadzw. dr hab. n.med. Beata Kręcisz świętokrzyska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Brak precyzyjnych danych , ok.10 000tj. 1% wszystkich chorujących na łuszczycę w Polsce	Szacunkowo ok. 1000 chorych	Ok. 40% chorych	Dane z Analiz Weryfikacyjnych AOTMiT dla leków biologicznych
dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek mazowiecka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Okolo 10 tys.	Okolo 1 tys.	Okolo 20% populacji chorych.	Szacunek własny.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienie wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- American Academy of Dermatology (AAD), <https://www.aad.org/>;
- Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), <http://www.awmf.org/>;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE), <https://kce.fgov.be/>;
- European Dermatology Foundation (EDF), <https://www.euroderm.org/>;
- European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) <https://www.eadv.org/>;
- Guidelines Central (GC), <http://www.guidelinecentral.com/>;
- Group for research And Assessment of Psoriasis And Psoriatic Arthritis (GRAPPA), <https://www.grappanetwork.org/>;
- Medycyna Praktyczna (MP), <http://www.mp.pl/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>;
- National Health and Medical Research Council (NHRMC), <https://www.nhmrc.gov.au/>;
- National Guideline Clearinghouse (NGC), <https://www.guideline.gov/>;
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), <https://www.health.govt.nz/>;
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD), <http://www.ptderm.pl/>;
- Prescrire International, <http://english.prescrire.org/en/>;
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), <https://www.racgp.org.au/>;
- RQIA, <https://rqia.org.uk/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <http://www.sign.ac.uk/>;
- Swedish National Board of Health and Welfare <http://www.socialstyrelsen.se/>;
- Termedia, <http://www.termedia.pl/>;
- Trip Database, <https://www.tripdatabase.com/>;

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 17.01.2019 r. Wyszukiwane zawężono do ostatnich 5 lat. W wyniku wyszukiwania na powyższych stronach odnaleziono 3 wytyczne praktyki klinicznej dotyczących wnioskowanego wskazania. Opisane poniżej rekomendacje nie dotyczą całości interwencji stosowanych w leczeniu łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej, a leczenia pacjentów po nieskuteczności terapii systemowych. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD 2018 (Polska)	<p>W wytycznych wskazano na następujące terapie zalecane po nieskuteczności jednej lub dwóch terapii systemowych: leki biologiczne hamujące TNF-α (adalimumab, etanercept, infliksymab), interleukiny 12 i 23 (ustekinumab), jak i nowe leki – inhibitory interleukiny 17 (sekukinumab, iksekizumab) i nowe inhibitory interleukiny 23 (guselkumab, tildrakizumab). Rekomendacje dotyczą również nowych substancji drobnocząsteczkowych: apremilastu i estru dimetylowego kwasu fumarowego.</p> <p>Estry kwasu fumarowego od dziesięcioleci są rutynowo stosowane w leczeniu łuszczycy zwykłej w niektórych krajach europejskich (Niemcy). Ze względu na brak rejestracji tej grupy leków w Polsce dotychczas nie były one szerzej wykorzystywane w naszym kraju. Ester dimetylowy kwasu fumarowego może być stosowany w terapii indukcyjnej i podtrzymującej. Powinien być rozważony u chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, szczególnie jeśli terapia MTX jest przeciwwskazana, nietolerowana lub nieskuteczna.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>
NICE 2012 (aktualizacja z 2017 r.) (UK)	<p>W wytycznych klinicznych dotyczących leczenia łuszczycy brak jest informacji o zastosowaniu wnioskowanej technologii, jednak odnaleziono odrębne rekomendacje dotyczące stosowania fumaranu dimetylu w leczeniu łuszczycy plackowatej (pozytywna) – patrz rozdział 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych..</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Leczenie III rzutu łuszczycy plackowatej stanowią leki biologiczne. Wytyczne rekomendują zastosowanie adalimumabu, etanerceptu, infl ksymbabu 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, etanerceptu, iksekizumabu, ustekinumabu lub sekukinumabu) lub ≥ 20 (dla infliksymbabu), • DLQI > 10 (dla ustekinumabu, adalimumabu, etanerceptu, iksekizumabu, ustekinumabu lub sekukinumabu) lub > 18 (dla infl ksymbabu), • brak odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat i PUVA, lub przeciwwskazania do ich stosowania. <p>Leczenie powinno być przerwane, jeśli nie uzyskano zadowalającej poprawy stanu pacjenta po 10–16 tygodniach (w zależności od stosowanego preparatu). Zadowalająca poprawa zdefiniowana jest jako redukcja PASI o 75% lub redukcja PASI o 50% i pięciopunktowa redukcja DLQI.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</i> w miejscach, w których zostało użyte słowo „powinno” (ang. <i>should</i>) rekomendacja silna (ang. <i>strong</i>), w których zostało użyte słowo „rozważyć” (ang. <i>consider</i>) rekomendacja warunkowa (ang. <i>conditional</i>)</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> szczegółowe informacje zamieszczono na stronie: https://www.nice.org.uk/about/who-we-are/policies-and-procedures</p>
<p>EDF/EADV/IPC 2015/2017 (Europa)</p>	<p>W przypadku stosowania fumaranu dimetylu, rekomendacje odnoszą się do <u>estrów kwasu fumarowego</u> jako <u>leczenia indukcyjnego</u> w umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy pospolitej u dorosłych pacjentów.</p> <p>Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej (adalimumab, etanercept, infliksymbab, ustekinumab) u pacjentów z łuszczycą, u których nie uzyskano odpowiedzi na fototerapię lub klasyczne leczenie systemowe, lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania tych terapii. Wytyczne nie rekomendują żadnego z preparatów jako leku pierwszego wyboru. (Siła rekomendacji: $\uparrow\uparrow$, oparta na dowodach i konsensusie ekspertów).</p> <p>W wytycznych z 2017 r. dodatkowo ocenie poddano apremilast oraz sekukinumab:</p> <p>Zaleca się stosowanie apremilastu jako leku drugiej linii w leczeniu indukcyjnym i leczeniu długoterminowym (Siła rekomendacji: \uparrow). W przypadku podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych (3-5 krotnie) zaleca się konsultację z hepatologiem przed rozpoczęciem leczenia (Siła rekomendacji: $\uparrow\uparrow$). W przypadku występowania obecnie lub w przeszłości choroby nowotworowej zaleca się rozważyć leczenie apremilastem dopiero po konsultacji z onkologiem.</p> <p>Zaleca się leczenie sekukinumabem jako leczenie indukcyjne i leczenie długoterminowe (Siła rekomendacji: $\uparrow\uparrow$, oparta na dowodach i porozumieniu). Przy stosowaniu SEK w I lub II linii należy wziąć pod uwagę czynniki indywidualne oraz regionalne rozporządzenia (oparte na konsensusie).</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</i> <i>silna rekomendacja</i> ('We recommend . . .' – $\uparrow\uparrow$), <i>słaba rekomendacja</i> ('We suggest . . .' – \uparrow), <i>brak rekomendacji</i> ('We cannot make a recommendation with respect to . . .' ○), <i>słabe zalecenia przeciwko</i> ('We suggest against . . .' ↓), <i>silne zalecenia przeciwko</i> ('We recommend against . . .' ↓↓)</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> szczegółowe informacje dostępne w załączniku II (https://doi.org/10.1111/jdv.14470.)</p>

Wytyczne EDF/EADV/IPC (2015) odnoszą się do estrów kwasu fumarowego – stosowanie wskazane do leczenia indukcyjnego. NICE (2017) w opublikowanych wytycznych dotyczących leczenia łuszczycy nie wymienia fumaranu dimetylu; dostępne są natomiast odrębne rekomendacje dotyczące oceny technologii, gdzie FDM w leczeniu łuszczycy. Zdaniem Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD 2018), ester dimetylowy kwasu fumarowego może być stosowany w terapii indukcyjnej i podtrzymującej. Powinien być rozważony u chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym i ciężkim, szczególnie jeśli terapia MTX jest przeciwwskazana, nietolerowana lub nieskuteczna, jednak ze względu na brak rejestracji tej grupy leków w Polsce dotychczas nie były one szerzej wykorzystywane w Polsce.

Wnioskodawca, w trakcie wyszukiwania zidentyfikował następujące wytyczne praktyki klinicznej: BAD 2017, 2017b, EDF/EADV/IPC 2015 i 2017, AMA 2012, PTD 2018. Szczegółowe informacje nt. dodatkowych rekomendacji, znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego dostarczonej przez wnioskodawcę.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych. Otrzymano pięć odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Leki możliwe do zastosowania	Leki rekomendowane przez wytyczne kliniczne	Leki stosowane aktualnie w Polsce
dr n. med. Daria Nowicka dolnośląska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Leki biologiczne stosowane w Polsce w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy oraz leki objawowe, gdy leczenie biologiczne jest niedostępne.		
prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Infl ksymab, adalimumab, etanercept, sekukinumab, iksekizumab, ustekinumab.		
dr n. med. Anna Neneman wie kopolska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab, sekukinumab.		
prof. nadzw. dr hab. n.med. Beata Kręcisz świętokrzyska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Apremilast (nierefundowany), dimetyl fumaranu (nierefundowany).	Leki systemowe: apremilast, dimetyl fumaranu, leki biologiczne.	Leki biologiczne w programach terapeutycznych NFZ. Apremilast i dimetyl fumaranu ze względu na brak refundacji stosowane sporadycznie.
dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek mazowiecka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Fototerapia UVB 311, PUVA, klasyczne leki ogólne: MTX, cyklosporyna, acytretyna, apremilast, fumaran dimetylu oraz leki biologiczne.	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne zgodnie z opracowanymi standardami rekomenduje do leczenia łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej: fototerapię UVB 311, PUVA, klasyczne leki ogólne: MTX, cyklosporyna, acytretyna, apremilast, fumaran dimetylu oraz leki biologiczne.	MTX, cyklosporyna, acytretyna, leki biologiczne zgodnie z programem lekowym NFZ.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r., obecnie w ramach programu leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (kod ICD-10 L40.0; załącznik B.47) finansowane są następujące substancje: adalimumab, etanercept, infliksimab, iksekizumab, sekukinumab. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu – program lekowy B.47

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
1050.1, blokery TNF - adalimumab					
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg	1 amp.-strzyk. 0,4 ml	08715131019761	499,54	524,52	524,52
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019808	1998,17	2098,08	2098,08
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml	08715131019792	1998,17	2098,08	2098,08
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	6 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019754	5994,52	6294,25	6294,25
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	6 wstrzykiwaczy 0,8 ml	08715131019747	5994,52	6294,25	6294,25
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	05909990005055	2455,11	2577,87	2102,67
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 40 mg	2 amp. - strzyk. z zabezpieczeniem	07613421020880	1944,00	2041,20	2041,20
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 40 mg	2 wstrzykiwacze	07613421020897	1944,00	2041,20	2041,20
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	08809593170150	2002,54	2102,67	2102,67
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	08809593170167	2002,54	2102,67	2102,67
1050.2, blokery TNF - etanercept					
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,51 ml	05713219503747	1498,50	1573,43	1445,85
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz.po 1 ml	05713219479288	2754,00	2891,70	2891,70
Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml	05713219479295	2754,00	2891,70	2891,70
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	05909990777938	1890,00	1984,50	1445,85
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	05909990618255	3780,00	3969,00	2891,70
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	05909990712755	3780,00	3969,00	2891,70
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	09002260025770	1498,50	1573,43	1445,85
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	09002260025794	2997,00	3146,85	2891,70
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	09002260025787	2997,00	3146,85	2891,70
1050.3, blokery TNF - infliksymab					
Flixabi, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	999,00	1048,95	1037,61
Remsima, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991086305	1289,52	1354,00	1037,61
Zessly, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903	810,00	850,50	850,50
1184.0, iksekizumab					
Taltz, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/1 ml	2 wstrzykiwacze	05909991282950	9280,85	9744,89	9744,89
1180.0, sekukinumab					
Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	2 amp.-strz.; 2 wstrz.	05909991203832	4699,99	4934,99	4934,99
1107.0, ustekinumab					
Stelara, roztwór do wstrzykiwań, 45 mg	1 amp.-strz.	05909997077505	12362,76	12980,90	12980,90

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Leki biologiczne dostępne w ramach programu lekowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infilixymab (INF) • Adalimumab (ADA); • Etanercept (ETA); • Ustekinumab (UST); <p>Oraz dodatkowo Ikssekizumab (IKS)</p>	<p>„Uwzględniając zapisy zawarte w ChPL Skilarence®, Programie lekowym oraz zaleceniach klinicznych dotyczących stosowania poszczególnych grup leków, jak również cel wprowadzenia do praktyki klinicznej leku Skilarence® należy uznać, że komparatorami są leki biologiczne: INF, ADA, ETA oraz UST, które stosowane są w ramach wspomnianego Programu lekowego oraz IKS, który ze względu na pozytywną (warunkową) rekomendację może zostać włączony do powyższego programu.”</p>	<p>Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne praktyki klinicznej, opinie ekspertów klinicznych, a także sytuację refundacyjną w Polsce aktualną na czas złożenia wniosku, wybór leków biologicznych wskazanych przez wnioskodawcę jako technologie alternatywne, Agencja uznaje za zasadny.</p>

Ze względu na stopień nasilenia, wyróżnia się dwa rodzaje łuszczycy plackowatej: łuszczycę o łagodnym nasileniu oraz łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, a obecnie brak jest wyraźnego rozgraniczenia postaci umiarkowanej od ciężkiej. Wnioskodawca definiuje populację docelową (łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej) jako przypadki, gdy wskaźnik PASI i/lub BSA > 10, a także DLQI > 10. Obecnie nie ma wyraźnego rozgraniczenia postaci umiarkowanej od ciężkiej, jednak jak wskazuje wnioskodawca, niektórzy badacze uznają, że wskaźnik PASI wskazujący na łuszczycę o ciężkim nasileniu wynosi powyżej 20. Zgodnie z zapisami programu lekowego dotyczącego leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, do leczenia kwalifikują się pacjenci m.in. z PASI większym niż 18 – w przypadku kwalifikacji do terapii adalimumabem, etanerceptem, sekukinumabem, ustekinumabem lub iksekizumabem, albo PASI większym niż 10 – w przypadku kwalifikacji do terapii infliksymabem. Warto zauważyć, że wytyczne NICE w przypadku INF zalecają stosowanie go jedynie u pacjentów z bardzo zaawansowaną chorobą (PASI>20) (pozostałe leki biologiczne: PASI ≥10).

Wnioskodawca wskazał INF, ADA, ETA, UST jako leki biologiczne dostępne w ramach programu lekowego [Program lekowy leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)], aktualnego na czas złożenia wniosku refundacyjnego. Obecnie, w ramach ww. programu lekowego dostępny jest także sekukinumab i iksekizumab (PASI>10).

Jak wskazuje wnioskodawca, wprowadzenie fumaranu dimetylu w leczeniu pacjentów z wnioskowanym wskazaniem nie ma na celu zastąpienia żadnego z obecnie stosowanych leków, lecz uzupełnienie aktualnej praktyki leczniczej o dodatkową opcję leczenia, tj. jako wydłużenie ścieżki terapeutycznej.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy celem analizy klinicznej dla leku Skilarence (fumaran dimetylu) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne, było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.

W tabelach poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy*

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne.	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dzieci, chorzy na stwardnienie rozsiane.	Brak uwag
Interwencja	Fumaran dimetylu (dawkowanie zgodne z ChPL Skilarence). Maksymalna dopuszczalna dawka dobową to 720 mg (3 tabletki po 120 mg).	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. dawka powyżej 720 mg/dobę	W ramach dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa (dla okresu obserwacji pow. 16 tyg.) wnioskodawca do analizy włączył badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa FDM/FAE.
Komparatory	1) Leki biologiczne finansowane w Polsce w ramach Programu lekowego leczenia łuszczycy plackowatej: <ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab Dawka początkowa 80 mg we wstrzyknięciu podskórnym, a następnie 40 mg co 2 tygodnie; • Etanercept Dawka 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu podskórnym. W uzasadnionych przypadkach można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie w przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 50 mg co tydzień; • Infliksymab Dawka 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylną trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni; • Ustekinumab 	Niezgodne z założeniami.	Jak wskazywano w rozdziale 3.6, wnioskodawca wskazał INF, ADA, ETA, UST jako leki biologiczne dostępne w ramach programu lekowego aktualnego na czas złożenia wniosku refundacyjnego, a IKS jako potencjalnie refundowany komparator. Obecnie, w ramach omawianego programu lekowego, oprócz ww. dostępny jest także sekukinumab i iksekizumab.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>Dawka 45 i 90 mg w infuzji dożylniej, w tygodniu 0 i 4, a następnie co 12 tygodni;</p> <p>• Iksekizumab</p> <p>Dawka 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.</p> <p>2) W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie;</p> <p>3) Brak kryteriów włączenia w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy;</p>		
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; • odpowiedź na leczenie; • aktywność choroby; • zdarzenia niepożądane. 	Niezgodne z założeniami.	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), • przeglądy niesystematyczne, • opisy przypadków, • opracowania poglądowe, • publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście, • badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji¹⁴), • badania, w których udział brało co najmniej 15 chorych w grupie. 	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście	Brak uwag

*w związku z nieodnalezieniem badań bezpośrednio porównujących wnioskowany lek z wybranymi komparatorami, wnioskodawca w celu wykonania metaanalizy sieciowej przeprowadził odrębne wyszukiwanie dla adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, ustekinumabu i ksekizumabu w populacji chorych na łuszczycę plackowatą. Kryteria selekcji oraz strategia wyszukiwania dot. komparatorów znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Komentarz analityków Agencji

Należy zauważyć, że AKL wnioskodawcy odnosi się do porównania terapii FDM vs. leczenie biologiczne, nie zaś jak nakazywałoby założenie w APD - porównanie uzupełnioną o uprzednie leczenie fumaranem dimetylu sekwencji leczenia z aktualnym schematem leczenia, z tj. porównanie: FDM → leczenie biologiczne vs leczenie biologiczne. W opinii analityków Agencji AKL wnioskodawcy nie oddaje w pełni istoty problemu; biorąc pod uwagę przedstawione dowody, wnioskowanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa powinno być prowadzone z ostrożnością. Wnioskodawca zwraca jednak uwagę, że konstrukcja dostępnych badań klinicznych uniemożliwia przeprowadzenie ścieżek terapeutycznych bez i z uwzględnieniem fumaranu dimetylu.

Pozostałe analizy wnioskodawcy przedstawiono porównując sekwencję leczenia z wykorzystaniem FDM, tj. FDM → leczenie biologiczne → BSC, z sekwencją leczenia bez FDM, tj. leczenie biologiczne → BSC.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Library. Przeszukanie powyższych źródeł przeprowadzono 20 lipca 2018 r. Doniesień naukowych szukano w rejestrach badań klinicznych: National Institutes of Health (NIH) oraz EU Clinical Trials Register (EU CTR).

W celu wykonania oceny bezpieczeństwa stosowania fumaranu dimetylu, przeszukano publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports), FDA oraz URPLWMIpB.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library, przeprowadzone dnia 11.02.2019 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ponadto, ze względu na stosunkowo krótki okres obserwacji w badaniu *BRIDGE* (16 tygodni), wnioskodawca w ramach analizy dodatkowej włączył 3 badania oceniające FDM w dłuższym okresie obserwacji (1 badanie eksperymentalne: Kolbach 1992 oraz 2 badania obserwacyjne, prospektywne: Wain 2010 i Walker 2014).

Ze względu na to, że PLC nie stanowi właściwego komparatora dla wnioskowanej technologii, w niniejszej AWA zdecydowano się nie przedstawiać wyników dla porównania FDM vs PLC za badaniem *BRIDGE*. Szczegółowe wyniki dla tego badania, przedstawione zostały w rozdz. 4 AKL wnioskodawcy.

Do analizy bezpieczeństwa włączono łącznie 11 badań (1 badanie eksperymentalne: Kolbach 1992, 2 badania obserwacyjne, prospektywne: Carboni 2004 i Wain 2010 oraz 8 badań obserwacyjnych retrospektywnych: Ismail 2014, Heelan 2012, Brewer 2007, Harries 2005, Hoefnagel 2003, *FUTURE* (publikacja Reich 2009), Thaci 2013 oraz Menzies 2016. Wnioskodawca przeprowadził dodatkową analizę bezpieczeństwa, do której włączył informacje zawarte w ChPL leku Skilarence oraz dane z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Charakterystyka badania BRIDGE FDM vs PLC

Badanie	Metodyka	Interwencja ¹	Populacja	Punkty końcowe
BRIDGE (Mrowietz 2017, EMA 2017) <u>Źródło finansowania:</u> Almirall S.A.	<p>Rodzaj badania: Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy.</p> <p>Opis metody randomizacji: interaktywny, internetowy system odpowiedzi; randomizacja do 1 z 3 grup w stosunku 2:2:1 stosujących we wzrastającej dawce (do 720 mg).</p> <p>Zaślepienie: Tak (podwójne);</p> <p>Skala Jadad: 5/5</p> <p>Klasyfikacja AOTMIT: IIA</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 53 ośrodki w 4 krajach (Austria, Niemcy, Holandia, Polska);</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Tak, pełny opis (Liczba utraconych pacjentów z grupy FDM: 104; PLC: 40).</p> <p>Okres leczenia: 16 tygodni okresu leczenia, po którym nastąpił okres obserwacji, trwający maksymalnie 12 miesięcy;</p> <p>Hipoteza badawcza: <i>superiority</i> FDM vs PLC;</p>	<p>FDM p.o. we wzrastającej dawce:</p> <p>1. tydzień: 30 mg (30 mg QD);</p> <p>2. tydzień: 60 mg (30 mg BID);</p> <p>3. tydzień: 90 mg (30 mg TID);</p> <p>4. tydzień: 120 mg (120 mg QD);</p> <p>5. tydzień: 240 mg (120 mg BID);</p> <p>6. tydzień: 360 mg (120 mg TID);</p> <p>7. tydzień: 480 mg (120 mg TID - 4 x 120 mg);</p> <p>8. tydzień: 600 mg (120 mg TID - 5 x 120 mg);</p> <p>9-16. tydzień: 720 mg (120 mg TID - 6 x 120 mg).</p> <p>Po 4. tygodniu możliwa była redukcja do najmniejszej tolerowanej dawki w przypadku nietolerancji leku.</p> <p>PLC: 6 tabl./dobę</p> <p>Chorzy nie mogli stosować żadnych dodatkowych terapii miejscowych lub ogólnych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia²:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy w wieku ≥ 18 lat; chorzy ze zdiagnozowaną przewlekłą (≥ 12 miesięcy) łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zdefiniowanym jako: PASI >10, BSA >10, PGA ≥ 3 (tzn. umiarkowany lub wyższy w skali od 0 do 5); chorzy wcześniej leczenia przeszli przez okres całkowitej eliminacji leku z ustroju (2 tygodnie w przypadku terapii miejscowej, 1 miesiąc w przypadku konwencjonalnej terapii systemowej i fototerapii oraz 3 miesiące w przypadku terapii biologicznej). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> chorzy po niepowodzeniu terapii estrami kwasu fumarowego z powodu braku skuteczności lub tolerancji; chorzy z początkowym poziomem leukocytów poniżej 3×10^9 komórek/l i/lub limfocytów poniżej 1×10^9 komórek/l; kobiety w ciąży lub karmiące piersią <p><u>Liczebność populacji:</u></p> <p>N= zrandomizowano 704 os. (FMD+FAD+PLC)</p> <p>SAS: n=279 FDM, n=137 PLC</p> <p>FAS: n=267 FDM, n=131 PLC</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u>³</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych, którzy osiągnęli PASI 75 ($\geq 75\%$ poprawę PASI w porównaniu do stanu początkowego, uważany za klinicznie istotny); odsetek chorych, którzy osiągnęli wynik 0 lub 1 w skali PGA. <p>(ocena punktów końcowych po 16 tygodniach leczenia)</p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> PASI 75 w tygodniu 3. i 8. oraz PASI 50; PASI 90 w tygodniu 16.; wynik 0 lub 1 w skali PGA w tygodniu 3. i 8.; BSA w tygodniach 3., 8. i 16.; jakość życia zależna od zdrowia została zmierzona, wykorzystując skalę DLQI, jako punkt wyjściowy, w 16. tygodniu oraz 2 miesiące po zakończeniu badania. <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Zgony Ciężkie działania niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia Działania niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia

¹ W badaniu BRIDGE dodatkowo porównywano FDM vs Fumaderm (n=286) – w AWA i analizie wnioskodawcy wyniki dla tej grupy pominięto

² W publikacji EMA 2017 wskazano, iż włączano chorych, którzy:

- byli uprzednio leczeni systemowo i w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych bądź z powodu niewystarczającej odpowiedzi na leczenie zaprzestali jej stosowania;
- chorych nieleczonych uprzednio systemowo, jednak kwalifikujących się do takiej terapii.

³ Ocena punktów końcowych w 16. tygodniu badania.

Szczegółowy opis badania BRIDGE znajduje się w rozdziale 14.6.1 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 14.7. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Przeeglądy systematyczne ocenione zostały pod kątem spełniania kryteriów Cook a ich jakość oceniano na podstawie skali AMSTAR 2. Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w 5 stopniowej skali Jadad a badania jednoramienne w skali NICE. Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook. Dodatkowo, wnioskodawca przeprowadził ocenę wpływu jakości na wyniki poszczególnych punktów końcowych. Ocenę tę, przeprowadzono w skali GRADE.

Główne badanie - *BRIDGE* – wnioskodawca zakwalifikował do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych, zawartych w wytycznych AOTMiT, oraz ocenił je na 5 punktów w skali Jadad. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane wg wnioskodawcy została przedstawiona w poniżej:

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane przeprowadzona przez wnioskodawcę dla badania BRIDGE

Oceniany element	Badanie BRIDGE
Metoda randomizacji	Niskie ryzyko błędu
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie ryzyko błędu
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie ryzyko błędu
Zaślepienie oceny efektów	Niskie ryzyko błędu
Niekompletne dane nt. efektów	Wysokie ryzyko błędu
Selektywne raportowanie	Średnie ryzyko błędu

Komentarz analityków Agencji

W opinii analityków Agencji ocena badania BRIDGE została przeprowadzona prawidłowo. Z

Wszystkie włączone do metaanalizy sieciowej badania były randomizowane i podwójnie zaślepienie oraz we wszystkich badaniach zawarto informacje o pacjentach utraconych z badania. Ocena pozostałych badań w skali Jadad dokonana przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną dokonaną przez analityków Agencji.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Większość chorych uczestniczących w badaniu *BRIDGE* nie była wcześniej poddana terapii systemowej;
- Większość chorych uczestniczących w badaniu *BRIDGE* stanowili chorzy na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym;
- W badaniu *BRIDGE* nie przedstawiono wyników w podgrupach chorych ze względu na wcześniej stosowaną terapię systemową czy też nasilenie objawów choroby. Nie ma przy tym podstaw do stwierdzenia poważnego ograniczenia ponieważ w rekomendacji NICE 2017 wskazano, że FDM wykazuje podobną skuteczność (istotną statystycznie różnicę na korzyść FDM względem PLC i brak istotnej statystycznie różnicy względem leku Fumaderm) niezależnie od tego czy stosowany jest u chorych uprzednio nieleczonych (stosujących wcześniej tylko leczenie miejscowe) czy chorych uprzednio leczonych;
- W badaniu Kolbach 1992:

- chorzy otrzymywali maksymalnie 240 mg FDM lub 480 mg FDM w FAE;
- nie przedstawiono charakterystyki demograficznej uczestników badania;
- W badaniu Carboni 2004 chorzy otrzymywali maksymalnie 360 mg FDM w FAE;
- W badaniu Thaci 2013:
 - nie przedstawiono szczegółowych informacji o dawkowaniu, odwołując się jednocześnie do badania FUTURE. Przyjęto założenie, że dawkowanie jest zgodne z zalecanym;
 - wszyscy chorzy mieli choroby współistniejące, przez co prawdopodobnie podatność na inne choroby czy zdarzenia/działania niepożądane była większa;
 - w przypadku wartości procentowych przedstawionych na wykresach słupkowych po przeliczeniu na liczbę chorych i ponownym obliczeniu odsetka wartości te różnią się;
- W badaniu Menzies 2016 przedstawiono informacji o czasie, przez jaki chorzy byli uprzednio leczeni a część chorych (5,5% otrzymywała FAE w dawce 1080 mg, tj. wyższej niż zalecana);
- W badaniu Heelan 2012 nie przedstawiono okresu obserwacji. Podano jedynie informację, że mediana wynosiła 10,2 miesiąca;
- W badaniu Walker 2014 nie przedstawiono dokładnych danych na temat dawkowania leku;
- Jedynie w 17 spośród włączonych do NMA badań randomizowanych raportowano wyniki dotyczące DLQI.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu *BRIDGE* brak jest analizy dla populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem ITT;
- Trudność w ujednoczeniu stopnia nasilenia łuszczycy - nie jest ono zawsze tak samo definiowane. W niektórych publikacjach/badaniach, umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy zwyczajnej równoznaczna z wskaźnikiem PASI>12, a w innych jest to PASI>10;

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Brak badań dla bezpośredniego porównania FDM względem poszczególnych leków biologicznych wskazanych jako komparatory;
- Porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej możliwe do przeprowadzenia tylko dla okresu obserwacji wynoszącego 10-16 tygodni;
- Przewaga chorych płci męskiej w badaniach włączonych do analizy – negatywny wpływ na wiarygodność zewnętrzną analizy (dane epidemiologiczne nie wskazują na wyższą częstość występowania łuszczycy plackowatej u jednej z płci);
- [REDACTED]

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Należy mieć na uwadze, że rezultaty uzyskane w wyniku metaanalizy sieciowej, ze względu na jej metodologię charakteryzują się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono wyniki uzyskane z metaanalizy sieciowej dla porównania FDM z lekami biologicznymi wskazanymi jako komparatory w leczeniu łuszczycy plackowatej.

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Szczegółowe wyniki analizy skuteczności dla FDM vs. wybrane komparatory, przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Zmiana oceny jakości życia w skali DLQI

Jakość życia, oceniana była w skali DLQI, która ocenia jakość życia pacjentów chorujących na łuszczycę oraz to, w jakim stopniu leczenie wpływa na poprawę jakości życia. Skala składa się z 10 pytań dotyczących wpływu choroby na różne sfery życia pacjenta. Odpowiedź na każde pytanie jest punktowana od 0 do 3

Punktacja DLQI:

- **0-1 pkt.** - normalna jakość życia;
- **2-5 pkt.** - nieznacznie obniżona jakość życia;
- **6-10 pkt.** - umiarkowanie obniżona jakość życia;
- **11-20 pkt.** - mocno obniżona jakość życia;
- **21-30 pkt.** - bardzo mocno obniżona jakość życia.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

Ciężkie zdarzenia niepożądane

[Redacted text]

[Redacted text]

Zaburzenia krwi i układu chłonnego, limfopenia, eozynofilia, zaburzenia układu nerwowego, parestezje, zaburzenia naczyniowe (w tym zaczerwienienie), zaburzenia żołądka i jelit, biegunka, ból nadbrzusza, ból brzucha, nudności oraz zaparcia, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem, rumień, uczucie pieczenia, zaburzenia ogólne zaobserwowano w grupie chorych leczonych FDM (wynik istotny statystycznie).

W tabeli poniżej, przedstawiono szczegółowe wyniki dla częstości występowania działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia.

Tabela 20. Częstość występowania działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia – badanie BRIDGE (Publikacja EMA 2017)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
		FDM	PLC			
Działania niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia ogółem	16 tyg.	206/279 (73,8)	55/137 (40,1)	4,21 (2,73; 6,49)	0,34 (0,24; 0,43)	2 (2; 4)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze						
Zakażenia	16 tyg.	0/279 (0,0)	3/137 (2,2)	0,05 (0,004; 0,53)	-0,02 (-0,05; 0,005)	n/d
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
Ogółem	16 tyg.	46/279 (16,5)	1/137 (0,7)	26,85 (3,66; 196,89)	0,16 (0,11; 0,20)	6 (5; 9)
Limfopenia		25/279 (9,0)	0/137 (0,0)	4,87 (2,06; 11,49)	0,09 (0,05; 0,12)	11 (8; 20)
Eozynofilia		25/279 (9,0)	0/137 (0,0)	4,87 (2,06; 11,49)	0,09 (0,05; 0,12)	11 (8; 20)
Zaburzenia układu nerwowego						
Ogółem	16 tyg.	26/279 (9,3)	6/137 (4,4)	2,24 (0,90; 5,59)	0,05 (0,001; 0,10)	20 (10; 1000)
Ból głowy		11/279 (3,9)	5/137 (3,6)	1,08 (0,37; 3,18)	0,003 (-0,04; 0,04)	n/d
Parestezje		10/279 (3,6)	0/137 (0,0)	4,59 (1,21; 17,42)	0,04 (0,01; 0,06)	25 (16; 100)
Zaburzenia naczyniowe						
Ogółem	16 tyg.	16/279 (21,5)	3/137 (2,2)	12,24 (3,76; 39,80)	0,19 (0,14; 0,25)	5 (4; 7)
Zaczerwienienie		51/279 (18,3)	2/137 (1,5)	15,10 (3,62; 63,01)	0,17 (0,12; 0,22)	5 (4; 8)
Uderzenia gorąca		7/279 (2,5)	1/137 (0,7)	3,50 (0,43; 28,74)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d
Zaburzenia żołądka i jelit						
Ogółem	16 tyg.	37/279 (27,0)	37/137 (27,0)	4,15 (2,66; 6,49)	0,34 (0,24; 0,43)	2 (2; 4)
Biegunka		20/279 (14,6)	20/137 (14,6)	3,42 (2,01; 5,83)	0,22 (0,14; 0,31)	4 (3; 7)
Ból nadbrzusza		10/279 (7,3)	10/137 (7,3)	3,12 (1,54; 6,33)	0,12 (0,06; 0,19)	8 (5; 16)
Ból brzucha		6/279 (4,4)	6/137 (4,4)	5,24 (2,19; 12,51)	0,15 (0,09; 0,21)	6 (4; 11)
Nudności		5/279 (3,6)	5/137 (3,6)	3,18 (1,21; 8,39)	0,07 (0,02; 0,12)	14 (8; 50)
Wzdęcia		7/279 (5,1)	7/137 (5,1)	1,06 (0,42; 2,65)	0,003 (-0,04; 0,05)	n/d
Wymioty		2/279 (1,5)	2/137 (1,5)	3,03 (0,67; 13,75)	0,03 (-0,003; 0,06)	n/d

Dyskomfort w obrębie brzucha		2/279 (1,5)	2/137 (1,5)	1,99 (0,42; 9,51)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d
Napięcie w obrębie brzucha		2/279 (1,5)	2/137 (1,5)	0,98 (0,18; 5,43)	-0,0003 (-0,02; 0,02)	n/d
Niestrawność		2/279 (1,5)	2/137 (1,5)	1,48 (0,30; 7,45)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d
Zaparcia		0/279 (0,0)	0/137 (0,0)	4,52 (0,82; 25,08)	0,02 (0,001; 0,04)	50 (25; 1000)
Zaburzenie żołądkowo-jelitowe		2/279 (0,7)	0/137 (0,0)	4,46 (0,23; 85,38)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Ogółem	16 tyg.	60/279 (21,5)	12/137 (8,8)	2,85 (1,48; 5,51)	0,13 (0,06; 0,20)	7 (5; 16)
Rumień		26/279 (9,3)	3/137 (2,2)	4,59 (1,36; 15,44)	0,07 (0,03; 0,11)	14 (9; 33)
Świąd		19/279 (6,8)	7/137 (5,1)	1,36 (0,56; 3,31)	0,02 (-0,03; 0,06)	n/d
Uczucie pieczenia		21/279 (7,5)	3/137 (2,2)	3,64 (1,07; 12,41)	0,05 (0,01; 0,09)	20 (11; 100)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Ogółem	16 tyg.	25/279 (9,0)	5/137 (3,6)	2,60 (0,97; 6,94)	0,05 (0,01; 0,10)	20 (10; 100)
Zmęczenie		10/279 (3,6)	2/137 (1,5)	2,51 (0,54; 11,61)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d
Uczucie gorąca		6/279 (2,2)	2/137 (1,5)	1,48 (0,30; 7,45)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d

Ciężkie zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia

W odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie leczenia, nie stwierdzono istotnej statystycznej różnicy pomiędzy FDM a PLC.

W publikacji EMA 2017 podano informację, że jednym ciężkim zdarzeniem niepożądanim powstałym w trakcie leczenia raportowanym u więcej niż 1 chorego w dowolnej grupie było migotanie przedsionków (zdarzenie wystąpiło u 2 chorych w grupie FDM).

W tabeli poniżej, przedstawiono szczegółowe wyniki dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia.

Tabela 21. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia – badanie BRIDGE (Publikacja EMA 2017)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
		FDM	PLC		
Ciężkie zdarzenie niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia ogółem	16 tyg.	9/279 (3,2)	5/137 (3,6)	0,88 (0,29; 2,68)	-0,004 (-0,04; 0,03)

Zdarzenia niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem zostały przeanalizowane w populacji ogółem oraz w podgrupach. Zdarzenia niepożądane ogółem, statystycznie częściej występowały u chorych poddanych terapii FDM w porównaniu z tymi, u których zastosowano PLC. Jedynie w podgrupie chorych w wieku powyżej 65 lat nie wykazano istotnej statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

Limfopenię, eozynofilię, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia żołądka i jelit ogółem, biegunkę, ból nadbrzusza i brzucha, nudności i wymioty, rumień i pieczenie, statystycznie częściej występowały w grupie chorych przyjmujących FDM.

W tabeli poniżej, przedstawiono szczegółowe wyniki dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia.

Tabela 22. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia – badanie BRIDGE (Publikacja EMA 2017)

Punkt końcowy	Podgrupa	Okres obserwacji	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
			FDM	PLC			
Działania niepożądane powstałe w czasie trwania leczenia ogółem	Ogółem	16 tyg.	234/279 (83,9)	82/137 (59,9)	3,49 (2,19; 5,57)	0,24 (0,15; 0,33)	4 (3; 6)
	≤18-<40 r.ż.		96/119 (80,7)	31/52 (59,6)	2,83 (1,38; 5,79)	0,21 (0,06; 0,36)	4 (2; 16)
	≤40-<65 r.ż.		115/132 (87,1)	44/73 (60,3)	4,46 (2,23; 8,91)	0,27 (0,14; 0,39)	3 (2; 7)
	≥65 r.ż.		23/28 (82,1)	7/12 (58,3)	3,29 (0,73; 14,74)	0,24 (-0,07; ,55)	n/d
	Mężczyźni		138/174 (79,3)	52/93 (55,9)	3,02 (1,74; 5,24)	0,23 (0,12; 0,35)	4 (2; 8)
	Kobiety		96/105 (91,4)	30/44 (68,2)	4,98 (1,96; 2,65)	0,23 (0,08; 0,38)	4 (2; 12)
	Umiarkowany stopień nasilenia łuszczycy (PASI)		195/234 (83,3)	68/113 (60,2)	3,31 (1,99; 5,51)	0,23 (0,13; 0,33)	4 (3; 7)
	Ciężki stopień nasilenia łuszczycy (PASI)		39/45 (86,7)	14/24 (58,3)	4,64 (1,42; 15,14)	0,28 (0,06; 0,50)	3 (2; 16)
	Umiarkowany stopień nasilenia łuszczycy (PGA)		138/167 (82,6)	47/80 (58,8)	3,34 (1,84; 6,08)	0,24 (0,12; 0,36)	4 (2; 8)
	Ciężki stopień nasilenia łuszczycy (PGA)		96/112 (85,7)	35/57 (61,4)	3,77 (1,78; 7,99)	0,24 (0,10; 0,39)	4 (2; 10)
	Łagodny stopień nasilenia		186/279 (66,7)	72/137 (52,6)	1,81 (1,19; 2,74)	1,81 (1,19; 2,74)	1,81 (1,19; 2,74)
	Umiarkowany stopień nasilenia		133/279 (47,7)	30/137 (21,9)	3,25 (2,03; 5,19)	3,25 (2,03; 5,19)	3,25 (2,03; 5,19)
	Ciężki stopień nasilenia		42/279 (15,1)	10/137 (7,3)	2,25 (1,09; 4,64)	2,25 (1,09; 4,64)	2,25 (1,09; 4,64)
	Prowadzące do przerwania leczenia		67/279 (24,0)	8/137 (5,8)	5,10 (2,37; 10,95)	5,10 (2,37; 10,95)	5,10 (2,37; 10,95)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)							
Nowotwór złośliwy	Ogółem	16 tyg.	0/279 (0,0)	0/137 (0,0)	Niemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d
Zaburzenia krwi i układu chłonnego							
Limfopenia	Ogółem	16 tyg.	28/279 (10,0)	0/137 (0,0)	4,93 (2,18; 11,13)	0,10 (0,06; 0,14)	0,10 (0,06; 0,14)
Eozynofilia			25/279 (9,0)	0/137 (0,0)	4,87 (2,06; 11,49)	0,09 (0,05; 0,12)	11 (8; 20)

Punkt końcowy	Podgrupa	Okres obserwacji	n/N (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)
			FDM	PLC			
Zaburzenia układu nerwowego							
Ból głowy	Ogółem	16 tyg.	23/279 (8,2)	14/137 (10,2)	0,79 (0,39; 1,59)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d
Zaburzenia naczyniowe							
Zaczerwienienie	Ogółem	16 tyg.	51/279 (18,3)	2/137 (1,5)	15,10 (3,62; 63,01)	0,17 (0,12; 0,22)	5 (4; 8)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia							
Zapalenie jamy ustnej i gardła	Ogółem	16 tyg.	18/279 (6,5)	13/137 (9,5)	0,66 (0,31; 1,39)	-0,03 (-0,09; 0,03)	n/d
Zaburzenia żołądka i jelit							
Ogółem	Ogółem	16 tyg.	175/279 (62,7)	41/137 (29,9)	3,94 (2,54; 6,11)	0,33 (0,23; 0,42)	3 (2; 4)
Biegunka			108/279 (38,7)	23/137 (16,8)	3,13 (1,88; 5,21)	0,22 (0,13; 0,30)	4 (3; 7)
Ból nadbrzusza			56/279 (20,1)	11/137 (8,0)	2,88 (1,45; 5,69)	0,12 (0,06; 0,19)	8 (5; 16)
Ból brzucha			55/279 (19,7)	7/137 (5,1)	4,56 (2,02; 10,31)	0,15 (0,09; 0,21)	6 (4; 11)
Nudności			30/279 (10,8)	5/137 (3,6)	3,18 (1,21; 8,39)	0,07 (0,02; 0,12)	14 (8; 50)
Wzdęcia			15/279 (5,4)	7/137 (5,1)	1,06 (0,42; 2,65)	0,003 (-0,04; 0,05)	n/d
Wymioty			13/279 (4,7)	2/137 (1,5)	3,30 (0,73; 14,83)	0,03 (0,0001; 0,06)	33 (16; 10000)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych							
Uraz wątrobowy	Ogółem	16 tyg.	21/279 (7,5)	10/137 (7,3)	1,03 (0,47; 2,26)	0,002 (-0,05; 0,06)	n/d
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej							
Rumień	Ogółem	16 tyg.	24/279 (8,6)	15/137 (10,9)	0,77 (0,39; 1,51)	-0,02 (-0,09; 0,04)	n/d
Świąd			27/279 (9,7)	3/137 (2,2)	-0,02 (-0,09; 0,04)	0,07 (0,03; 0,12)	14 (8; 33)
Uczucie pieczenia			22/279 (7,9)	3/137 (2,2)	n/d	0,06 (0,02; 0,10)	16 (10; 50)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie *BRIDGE* obejmowało stosunkowo krótki czas obserwacji (16 tygodni) w związku z czym wnioskodawca włączył również badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa FDM lub FAE w dłuższych okresach obserwacji (powyżej 16 tygodni):

- 1 badanie eksperymentalne: Kolbach 1992;
- 2 badania obserwacyjne, prospektywne: Wain 2010 i Walker 2014.

W celu uzupełnienia informacji na temat bezpieczeństwa stosowania FDM w okresie obserwacji powyżej 16 tygodni, wnioskodawca włączył 11 badań których interwencją stanowił fumaran dimetylu w monoterapii (FDM) oraz fumaran dimetylu w skojarzeniu z innymi estrami (FAE):

- 1 badanie eksperymentalne: Kolbach 1992;
- 2 badania obserwacyjne, prospektywne: Carboni 2004 i Wain 2010;
- 8 badań obserwacyjnych retrospektywnych: Ismail 2014, Heelan 2012, Brewer 2007, Harries 2005, Hoefnagel 2003, badanie *FUTURE* (publikacja Reich 2009), Thaci 2013 oraz Menzies 2016.

Jedynie w badaniu eksperymentalnym Kolbach 1992 wyodrębniono wyniki dla chorych, którzy otrzymywali FDM w monoterapii. Pozostałe badania opisują bezpieczeństwo stosowania FAE. (por. rozdz. 4.3 Komentarz Agencji) Wyniki z publikacji Kolbach 1992 wskazują, że odpowiedź PASI 75 (w okresie obserwacji od 18 do 24 miesięcy) wzrastała z czasem zarówno u chorych stosujących FDM w monoterapii, jak również u tych, którzy przyjmowali FDM w postaci mieszaniny estrów. Odsetek wyniósł odpowiednio w w/w grupach ok. 77% i ok. 80%.

Ponadto, do dodatkowej analizy bezpieczeństwa oprócz informacji zawartych w ChPL Skilarence, wnioskodawca włączył dane z ADRReports oraz raport PBRER/PSUR.

Szczegółowe wyniki, charakterystyka badań oraz informacje z w/w dokumentów znajdują się w odpowiednich rozdziałach w AKL wnioskodawcy.

Informacje na podstawie ChPL Skilarence:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania produktu leczniczego Skilarence w ramach badania klinicznego III fazy (1102) z udziałem pacjentów chorych na łuszczycę były:

- zaburzenia żołądka i jelit (62,7%);
- nagłe zaczerwienienie (20,8%);
- limfopenia (10,0%).

Większość z działań niepożądanych uznano za łagodne i nie prowadziły one do zaprzestania stosowania badanego produktu leczniczego. Jedynymi działaniami niepożądanymi, które doprowadziły do zaprzestania leczenia u >5% pacjentów były zaburzenia żołądka i jelit.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Badania hematologiczne

Produkt leczniczy Skilarence może zmniejszać liczbę leukocytów i limfocytów. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania tego produktu u pacjentów z wcześniej stwierdzoną małą liczbą leukocytów bądź limfocytów.

- Zakażenia

Produkt leczniczy Skilarence jest immunomodulatorem i może wpływać na sposób odpowiedzi układu odpornościowego na zakażenie. U pacjentów z wcześniej obecnymi zakażeniami mającymi znaczenie kliniczne lekarz powinien określić, czy leczenie produktem leczniczym Skilarence należy rozpocząć jedynie w przypadku ustąpienia zakażenia. Jeśli podczas leczenia produktem leczniczym Skilarence rozwinie się zakażenie, należy rozważyć zawieszenie terapii i ponownie ocenić korzyści i zagrożenia przed jej ponownym włączeniem. Pacjentów leczonych produktem leczniczym Skilarence należy pouczyć o potrzebie zgłaszania lekarzowi objawów zakażenia.

- Wcześniej istniejąca choroba przewodu pokarmowego

Produktu leczniczego Skilarence nie badano u pacjentów ze wcześniej istniejącą chorobą przewodu pokarmowego. Produkt leczniczy Skilarence jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi chorobami żołądka i jelit. Tolerancję ze strony przewodu pokarmowego można poprawić stosując schemat stopniowego zwiększania dawki na początku leczenia produktem leczniczym Skilarence oraz przyjmując produkt leczniczy Skilarence podczas posiłku.

- Czynność nerek

Ze względu na to, że wydalanie przez nerki ma niewielkie znaczenie w usuwaniu z osocza produktu leczniczego Skilarence, mało prawdopodobne jest, że zaburzenie czynności nerek wpłynie na parametry farmakokinetyczne. Nie przewiduje się zatem konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Produktu leczniczego Skilarence nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, a w badaniach po wprowadzeniu do obrotu estrów kwasu fumarowego zgłaszano przypadki ich toksycznego wpływu na nerki. Z tego powodu stosowanie produktu leczniczego Skilarence jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Czynność nerek (np. stężenie kreatyniny, azotu mocznikowego we krwi i badanie ogólne moczu) należy sprawdzić przed rozpoczęciem leczenia, a następnie raz na 3 miesiące. W przypadku klinicznie istotnej zmiany w zakresie czynności nerek, zwłaszcza przy braku innych przyczyn, należy rozważyć zmniejszenie dawki leku lub zaprzestanie leczenia.

- Czynność wątroby

Produktu leczniczego Skilarence nie badano u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U tych pacjentów stosowanie produktu Skilarence jest przeciwwskazane.

- Nagłe zaczerwienienie

Należy pouczyć pacjentów, że w pierwszych kilku tygodniach przyjmowania produktu leczniczego Skilarence może występować nagłe zaczerwienienie.

- Laktoza

Produkt leczniczy Skilarence zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi chorobami dziedzicznymi, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zaburzenia wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

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

W celu odnalezienia/zaktualizowania komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Skilarence dokonano przeszukania stron internetowych:

- <http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa>
- <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>
- <http://www.fda.gov/safety/recalls/default.htm>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 07.03.2019 r., z zastosowaniem słów kluczowych 'skilarence', 'fumaran dimetylu', 'dimetylu fumaran', 'dimethyl fumaras'.

URPL

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Skilarence. Odnaleziono natomiast 2 komunikaty, dotyczące substancji czynnej 'fumaran dimetylu' znajdującej się w produkcie leczniczym Tecfidera.

FDA

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Skilarence.

4.3. Komentarz Agencji

W celu odnalezienia opracowań wtórnych (tj. przeglądów systematycznych z lub bez metaanalizą) dla ocenianej interwencji, wnioskodawca dokonał przeszukiwania w bazach danych Medline, Embase i Cochrane library. W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono 7 przeglądów systematycznych (8 publikacji): Atwan 2015, Atwan 2016, Balak 2015, Blair 2017, Griffiths 2001, Sbidian 2017, Smith 2017 oraz Landeck 2018. Szczegółowe wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych znajdują się w rozdziale 14.4 AKL wnioskodawcy.

W badaniu Bridge dodatkowo (oprócz porównania uwzględnionego w AKL wnioskodawcy, tj. FDM vs PLC) porównywano skuteczność i bezpieczeństwo leków Skilarence vs Fumaderm. Wyniki wykazały brak istotnych statystycznie różnic zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa między FDM (Skilarence) a FDM+MEF (Fumaderm). W niniejszej AWA nie przedstawiono wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa FDM+MEF – znajdują się one w AKL wnioskodawcy w rozdziale 7. oraz 8.

Fumaderm to lek złożony z fumaranu dimetylu oraz soli wodorowotyłu fumaranu (DMF-MEF), który zarejestrowany został w Niemczech w 1994 r. w leczeniu łuszczycy. Ze względu na żołądkowo-jelitowe działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Fumaderm, dokonano jego dalszej rafinacji do BG-12, który jest preparatem zawierającym tylko fumaran dimetylu (FDM) w postaci dojelitowej tabletki powlekanej. [Phillips 2013]

Pierwszym zarejestrowanym (w 2014 r. we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego) w Europie produktem zawierającym sam DMF (BG00012/BG-12) był lek Tecfidera. W związku z wnioskiem o europejską rejestrację produktu leczniczego Tecfidera w 2013 r., Komisja Europejska zleciła Komitetowi ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) ocenę¹, czy Tecfidera zawierający fumaran dimetylu (FDM) różni się od leku

¹ https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/tecfidera-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 20.03.2019)

Fumaderm, który oprócz FDM zawiera także sól wapniową fumaranu etylu oraz sole magnezową i cynkową wodorofumaranu etylu (inaczej sole MEF).

Opierając się na danych jakościowych oraz informacjach o nieklinicznych i klinicznych właściwościach FDM oraz MEF, CHMP uznało, że substancja aktywna produktu Tecfidera – sam FDM – nie jest tym samym co mieszanina FDM+MEF w leku Fumaderm. Mając na uwadze powyższe, substancja aktywna leku Tecfidera – fumaran dimetylu (FDM), uznana została jako nowa substancja aktywna.

Podobnie jak Tecfidera, lek Skilarence zawiera sam FDM, bez dodatkowych soli fumaranu monoetylu, MEF.

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

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce fumaranu dimetylu (FDM, Skilarence) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne. Sekwencję leczenia z wykorzystaniem FDM, tj. FDM → leczenie biologiczne → BSC, porównano z sekwencją leczenia bez FDM, tj. leczenie biologiczne → BSC. W ramach leczenia biologicznego rozpatrywano stosowanie adalimumabu (ADA), etanerceptu (ETA), infliksimabu (INF), ustekinumabu (UST) lub złożenia wszystkich opcji terapii biologicznej, [REDACTED]

Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ i pacjenta), w ramach analizy podstawowej w dożywotnim horyzoncie czasowym. Model Markowa [REDACTED]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

[REDACTED]

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty leków i ich podania oraz koszty monitorowania i diagnostyki.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej na podstawie publikacji [REDACTED]

Dyskontowanie

3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów w analizie podstawowej.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Parametr	FDM → uśrednione leczenie biologiczne → BSC	uśrednione leczenie biologiczne → BSC
Koszt leczenia [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		
Parametr	FDM → ETA → BSC	ETA → BSC
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		
Parametr	FDM → INF → BSC	INF → BSC
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		
Parametr	FDM → UST → BSC	UST → BSC
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Należy zaznaczyć, że wnioskodawca zawyżył koszty NFZ i jednocześnie nieznacznie zawyżył ICUR z perspektywy NFZ poprzez nieprawidłowe oszacowanie odpłatności pacjenta (szczegóły patrz 5.3.3 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej). Oszacowania z perspektywy wspólnej nie ulegają zmianie.



Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta)

Parametr	FDM → uśrednione leczenie biologiczne → BSC	uśrednione leczenie biologiczne → BSC
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		

Parametr	FDM → uśrednione leczenie biologiczne → BSC	uśrednione leczenie biologiczne → BSC
ICUR [zł/QALY]		
Parametr	FDM → ADA → BSC	ADA → BSC
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		
Parametr	FDM → ETA → BSC	ETA → BSC
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		
Parametr	FDM → INF → BSC	INF → BSC
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		
Parametr	FDM → UST → BSC	UST → BSC
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem badań RCT porównujących wnioskowaną interwencję i komparatory w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Wnioskodawca przedstawił oszacowania zgodne zarówno z art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji, jak z §5 ust. 5 pkt 2 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań.

Przed oszacowaniem ww. cen z perspektywy NFZ poprawiono oszacowanie odpłatności pacjenta (szczegół patrz 5.3.3 *Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej*). Oszacowania z perspektywy wspólnej nie ulegają zmianie. Ponadto zaktualizowano wartość płacy minimalnej obowiązującej od 1 stycznia 2019 r. Oszacowane przez wnioskodawcę ceny zbytu netto przeliczono na urzędowe ceny zbytu.

Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Skilarence z perspektywy NFZ, przy której koszt całkowity sekwencji z wykorzystaniem FDM [redacted] nie jest wyższy od kosztu całkowitego refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. sekwencji [redacted]

Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Skilarence z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta), przy której koszt całkowity sekwencji z wykorzystaniem [redacted] nie jest wyższy od kosztu całkowitego refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. sekwencji [redacted]

Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Skilarence z perspektywy NFZ, przy której iloraz kosztu całkowitego i wyników zdrowotnych sekwencji z wykorzystaniem FDM [redacted] nie jest wyższy od ilorazu kosztu całkowitego i wyników zdrowotnych refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. sekwencji ET [redacted]

Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Skilarence z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta), przy której iloraz kosztu całkowitego i wyników zdrowotnych sekwencji z wykorzystaniem FDM [redacted] nie jest wyższy od ilorazu kosztu całkowitego i wyników zdrowotnych refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. sekwencji [redacted]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie deterministycznej testowano najważniejsze parametry analizy, [redacted] W analizie probabilistycznej testowano parametry określające [redacted] Analiza wrażliwości prawidłowa.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. 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	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/NIE	Strategia wyszukiwania wnioskodawcy nie odpowiada zdefiniowanemu problemowi decyzyjnemu (nie porównano sekwencji leczenia).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizę jednokierunkową i analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, komparatory, typ i struktura modelu oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analizy wnioskodawcy aktualne na dzień złożenia wniosku, tj. nie uwzględniono refundacji iksekizumabu i sekukinumabu oraz zamienników zawierających adalimumab (refundacja o 1.03.2019 r., brak danych o wielkości refundacji).

Odnotowano publikację danych refundacyjnych DGL NFZ za listopad 2018 r. (wnioskodawca wykorzystuje dane za styczeń 2017 – październik 2018 r.).

Stanowi to ograniczenie przedstawionej analizy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali znaczących błędów w formułach użytych w modelu. Wnioskodawca zawyżył jednak koszty NFZ i jednocześnie nieznacznie zawyżył ICUR z perspektywy NFZ poprzez nieprawidłowe oszacowanie odpłatności pacjenta. W modelu wnioskodawcy odpłatność ryczałtowa wynosi zawsze 3,20 zł niezależnie od wielkości opakowania. Tymczasem zgodnie z art. 6 ust. 3 Ustawy o refundacji odpłatność ryczałtowa w wysokości 3,20 zł „dotyczy jednostkowego opakowania leku zawierającego nie więcej niż 30 DDD, a w przypadku większej liczby DDD w opakowaniu odpłatność ta zwiększana jest proporcjonalnie do ilorazu liczby DDD w opakowaniu i 30 DDD”. Oszacowania z perspektywy wspólnej nie ulegają zmianie.

Wnioskodawca przeprowadził walidację zewnętrzną poprzez porównanie wyników modelowania z długoterminowym badaniem Wain 2010.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

W rozdziale 5.2.2 *Wyniki analizy progowej*, szacując ceny z perspektywy NFZ poprawiono oszacowanie odpłatności pacjenta (szczegóły patrz 5.3.3 *Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej*). Oszacowania z perspektywy wspólnej nie ulegają zmianie. Ponadto zaktualizowano wartość płacy minimalnej obowiązującej od 1 stycznia 2019 r. Podobnie postąpiono przy aktualizacji oszacowań zaprezentowanych poniżej.

Odnotowano publikację danych refundacyjnych DGL NFZ za listopad 2018 r. (wnioskodawca wykorzystuje dane za styczeń 2017 – październik 2018 r.).

Wartość zaktualizowanej urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Skilarence z perspektywy NFZ, przy której koszt całkowity sekwencji z wykorzystaniem FDM [redacted] nie jest wyższy od kosztu całkowitego refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. sekwencji [redacted]

Wartość zaktualizowanej urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Skilarence z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta), przy której koszt całkowity sekwencji z wykorzystaniem FDM [redacted] nie jest wyższy od kosztu całkowitego refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. sekwencji [redacted]

Wartość zaktualizowanej urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Skilarence z perspektywy NFZ, przy której iloraz kosztu całkowitego i wyników zdrowotnych sekwencji z wykorzystaniem FDM [redacted] nie jest wyższy od ilorazu kosztu całkowitego i wyników zdrowotnych refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. sekwencji [redacted]

Wartość zaktualizowanej urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Skilarence z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta), przy której iloraz kosztu całkowitego i wyników zdrowotnych sekwencji z wykorzystaniem FDM [redacted] nie jest wyższy od ilorazu kosztu całkowitego i wyników zdrowotnych refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania,

tj. sekwencji

5.4. **Komentarz Agencji**

Wnioskodawca odnalazł publikację Kuster 2016 prezentującą wyniki innej analizy ekonomicznej. Wyników analiz nie można porównać z uwagi na różnice w kluczowych założeniach analizy (2-letni horyzont czasowy, jedna linia leczenia, brak przedstawienia wyników zdrowotnych jako QALY).

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 wskazanym przez wnioskodawcę było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Skilarence (fumaran dimetylu) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Populacja docelowa

W analizie przyjęto, że leczenie produktem Skilarence będzie stanowiło dodatkowy, nowy etap ścieżki leczenia, po niepowodzeniu terapii systemowych (brak skuteczności/ tolerancji/ wystąpienie przeciwwskazań). Do populacji docelowej wnioskodawca zaliczył dwie grupy chorych po niepowodzeniu terapii systemowej:

- a) nowowłączanych do Programu lekowego, którzy zostaliby pozytywnie zakwalifikowani do Programu lekowego w łuszczycy plackowatej i rozpoczęliby leczenie którymś z dostępnych w programie leków biologicznych;
- b) chorych, którzy spełniają wszystkie kryteria kwalifikacji do leczenia biologicznego, jednak z powodu ograniczonej dostępności leczenia biologicznego, nie mogą go rozpocząć.

Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) i wspólna (NFZ+pacjent).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (od maja 2019 do kwietnia 2021 roku),

Porównywane scenariusze

W analizie rozpatrywano dwa scenariusze:

- **istniejący**, stanowiący przedłużenie stanu aktualnego, w którym fumaran dimetylu (Skilarence) nie podlega finansowaniu ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.
- **nowy**, przedstawiający sytuację, w której Minister Zdrowia wyda pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych fumaranu dimetylu.

W scenariuszu istniejącym, chorzy nowowłączani do PL, korzystają z leczenia biologicznego (w przypadku niepowodzenia leczenia chorzy otrzymują BSC). Natomiast grupa chorych, która ma ograniczony dostęp do leczenia biologicznego, w scenariuszu aktualnym pozostaje na terapii BSC.

W scenariuszu nowym grupa pacjentów nowowłączanych, którzy zakwalifikowaliby się do leczenia biologicznego (w ramach programu lekowego) rozpocznie leczenie produktem Skilarence i w przypadku powodzenia tej terapii będzie leczona FDM do momentu utraty odpowiedzi lub wystąpienia działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia fumaranem dimetylu. W przypadku niepowodzenia bądź dyskontynuacji terapii z wykorzystaniem produktu Skilarence chorzy przejdą do leczenia biologicznego.

Pacjenci spełniający kryteria włączenia do leczenia biologicznego, którzy jednak na skutek ograniczonej dostępności leczenia biologicznego nie rozpoczną tej terapii, w scenariuszu nowym otrzymają leczenie fumaranem dimetylu i w przypadku powodzenia tej terapii będą je kontynuować (w przypadku niepowodzenia przejdą do terapii BSC).

Wszystkie kalkulacje przeprowadzono w wariantcie bez i z RSS.

Kategoria odpłatności i kwalifikacja do grupy limitowej

Lek Skilarence ma być dostępny w ramach refundacji aptecznej, za odpłatnością ryczałtową.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej, w analizach wnioskodawcy korzystano z następujących źródeł danych:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego Skilarence,
- Zapisy Programu Lekowego B.47 dotyczącego leczenia chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego,
- Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej (za okres 03/2013-11/2017),
- Analizy weryfikacyjne AOTMiT.

W celu oszacowania populacji a), tj. pacjentów nowowłączanych, którzy zakwalifikowaliby się do leczenia biologicznego (w ramach programu lekowego) i która rozpocznie leczenie produktem Skilarence w AWB wnioskodawcy wykorzystano dane z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej. Na ich podstawie określono średnią miesięczną liczbę osób kwalifikowanych do PL - [REDACTED]

W przypadku oszacowania liczby pacjentów, którzy kwalifikują się, ale nie otrzymują leczenia biologicznego w ramach programu lekowego wnioskodawca wykorzystał dane z opublikowanych Analiz Weryfikacyjnych Agencji dla leków Humira (adalimumab), Stelara (ustekinumab) oraz Cosentyx (sekukinumab), w których szacunki oparto na danych z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego oraz opiniach ekspertów klinicznych.

Dawkowanie

Dawkowanie w modelu oparto na podstawie ChPL Skilarence; przyjęto schemat zwiększania dawki zgodnie do maksymalnej dawki dobowej 720 mg w 9 tygodniu leczenia. Początkowe leczenie obejmuje stosowanie w pierwszym tygodniu 30 mg raz na dobę, w drugim tygodniu dwa razy na dobę, a w trzecim tygodniu trzy razy na dobę. Od czwartego tygodnia leczenie sprowadza się do stosowania tylko jednej tabletki Skilarence 120 mg. Tę dawkę zwiększa się następnie o jedną tabletkę 120 mg tygodniowo przez kolejnych 5 tygodni. [REDACTED]

Koszty

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono:

- koszty fumaranu dimetylu oraz leków biologicznych (adalimumab, infliksymab, ustekinumab, etanercept),
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i kwalifikacji do programu
- koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia,
- koszty BSC i leków stosowanych w remisji choroby.

Dane kosztowe są takie same jak w analizie ekonomicznej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: perspektywa płatnika publicznego [mln zł]*

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Całkowite koszty różniące				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Całkowite koszty różniące				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Całkowite koszty różniące				

* Wariant prawdopodobny (minimalny; maksymalny)

Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy (po uwzględnieniu poprawki dot. oszacowania odpłatności pacjenta), w przypadku braku uwzględnienia RSS łączne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej

W przypadku uwzględnienia RSS, wydatki NFZ w I. roku refundacji w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym)

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: perspektywa wspólna [mln zł]*

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (bez RSS)		Perspektywa wspólna (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Całkowite koszty różniące				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Całkowite koszty różniące				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Całkowite koszty różniące				

* Wariant prawdopodobny (minimalny; maksymalny)

Zgodnie z wynikami AWB wnioskodawcy, w przypadku braku uwzględnienia RSS łączne wydatki w perspektywie wspólnej w populacji docelowej

W przypadku uwzględnienia RSS, wydatki w perspektywie wspólnej w I. roku refundacji w wariantcie prawdopodobnym (minimalnym; maksymalnym)

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. 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?	?	<p><u>Ad Populacja pacjentów nowo włączanych do Programu lekowego, którzy zostaliby pozytywnie zakwalifikowani do Programu lekowego w łuszczycy plackowatej i rozpoczeliby leczenie którymś z dostępnych w programie leków biologicznych.</u></p> <p>- [REDACTED]</p> <p>Można przypuszczać, iż w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, założenie o leczeniu FDM u wszystkich pacjentów kwalifikujących się do PL nastąpi wolniej niżeli to zostało założone w AWB [REDACTED]).</p> <p>Ponadto, do obowiązującego PL mogą być włączani pacjenci w wieku ≥ 6 lat (terapia etanerceptem), co wykracza poza wnioskowaną populację. Biorąc pod uwagę jednak udział ETA w stosunku do udziału pozostałych leków, tj. 1,22%, ewentualne różnice w wielkości populacji byłyby nieznaczne.</p> <p><u>Ad Pacjenci z trudnością w dostępie do obowiązującego Programu Lekowego.</u></p> <p>- [REDACTED]</p> <p>Jako minimalny wariant, wnioskodawca przyjął najmniejszą wartość podaną w opublikowanych AWA. Wariant maksymalny obliczono natomiast jako średnią z liczby chorych kwalifikujących się do leczenia biologicznego oraz podzielił otrzymany wynik na 2 lata przyjętego w analizie horyzontu czasowego (dane z AWA dla leku Humira).</p> <p>Eksperti, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinię wskazują na 9 000 - 11 000 pacjentów z łuszczycą plackowatą w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego, wymagających leczenia biologicznego. Eksperti wskazują, że po objęciu refundacją leku Skilarence od 20 do 70% z tych pacjentów byłoby leczonych z jego udziałem, co w przypadku uwzględnienia najwyższych wartości, przekracza oszacowania wnioskodawcy nawet w wariantcie maksymalnym.</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Należy zauważyć, że terapię FDM rozpoczyna opakowanie 30 mg (42 tabl.), którego odpłatność dla pacjenta będzie wynosić [REDACTED] ([REDACTED], jednorazowy zakup; terapia z wykorzystaniem najniższej dawki leku wystarcza na 21 dni [REDACTED])
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Por. z komentarzem dot. wielkości populacji docelowej.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Wnioskodawca oparł oszacowania o dane NFZ uzyskanych na potrzeby AWA z ubiegłych lat oraz danych przedstawianych przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczyca Plackowatej
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wariantów skrajnych (minimalnych i maksymalnych) oraz analizę jednokierunkową dla wybranych parametrów.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W modelu wnioskodawcy zidentyfikowano błędy, na co wskazano już w rozdziale dotyczącym oceny analizy ekonomicznej - poprawiono nieprawidłowe oszacowanie odpłatności pacjenta (szczegóły patrz 5.3.3 Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej). Wprowadzona zmiana spowodowała nieznaczny spadek wydatków płatnika publicznego; oszacowania z perspektywy wspólnej nie ulegają zmianie.

Dodatkowo zaktualizowano wartość płacy minimalnej obowiązującej od 1 stycznia 2019 r., jednak nie spowodowało to zmiany poziomu odpłatności pacjenta.

Jak wskazano w AWA w rozdziale dot. analizy ekonomicznej, na czas tworzenia niniejszego dokumentu dostępne były najnowsze dane refundacyjne DGL NFZ za listopad 2018 r. W rozdziale 6.3.3. przeprowadzono obliczenia własne Agencji z uwzględnieniem obniżonego kosztu ETA.

Uwagi dotyczące poziomu odpłatności, proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, omówione zostały w rozdziale 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji niniejszej AWA.

Pozostałe założenia prawidłowe.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca przetestował wpływ poszczególnych parametrów na wyniki analizy, dotyczące skuteczności klinicznej, charakterystyki pacjentów oraz alternatywnych wartości kosztów (34 parametry).

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości nie przekraczają wyniku uzyskanego dla wariantu maksymalnego. Wnioskodawca wskazuje, że największy wpływ na wyniki analizy (>20%) miało uwzględnienie:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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 zmianę wnioskowania z AWB wnioskodawcy. Jak wskazano wcześniej w ramach obliczeń własnych analitycy Agencji uwzględnili aktualne dane kosztowe dotyczące ETA, jednak wprowadzone zmiany spowodowały nieznaczny wzrost oszacowanych wcześniej wydatków.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę



Tabela 30. Inkrementalny wynik Analizy racjonalizacyjnej oraz Analizy wpływu na system ochrony zdrowia [mln zł]

Wyniki	Suma - perspektywa płatnika publicznego	
	Bez RSS	Z RSS
Wynik analizy racjonalizacyjnej	■	■
Inkrementalny wynik analizy wpływu na budżet (variant maksymalny)*	■	■
Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej i wpływu na system ochrony zdrowia	■	■

*wydatki związane z refundacją FDM



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Skilarence (fumaran dimetylu) we wskazaniu leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.02.2019 r. przy zastosowaniu słów: „Skilarence” lub „Dimethyl fumarate”²; poszukiwano rekomendacji dostępnych w języku angielskim. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne dla leku Skilarence we wnioskowanym wskazaniu (NICE 2017, SMC 2018).

AWMSG w 2017 r. odstąpiło od wydania rekomendacji, gdyż wniosek spełniał kryteria odrzucenia w związku z równoczesną oceną NICE. Irlandzki NCPE w 2018 r. rekomendował przeprowadzenie pełnej oceny HTA dla leku Skilarence we wskazaniu leczenie umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających ogólnoustrojowej terapii; dodatkowo przedstawiono informację, że w związku z przeprowadzonymi negocjacjami w lutym 2019 r. irlandzki HSE (Zarządu Funduszu Zdrowia, Health Service Executive) zatwierdził refundację leku w tym wskazaniu.

Ponadto, na stronie holenderskiego Zorginstituut Nederland odnaleziono informację o włączeniu leku Skilarence do listy leków 1A, na której znajduje się lek Tacfidera zawierający tę samą substancję czynną. Wskazano, że produkty te mogą być stosowane wymienne (spełniają kryteria substytucji „interchangeability”).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 31. Rekomendacje refundacyjne dla leku Skilarence we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2018	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Fumaran dimetylu rekomendowany jako opcja leczenia u chorych na łuszczycę plackowatą wyłącznie, gdy terapia innymi niebiologicznymi lekami systemowymi (metotreksat, cyklosporyna, acytretyna) była nieskuteczna lub gdy istnieją przeciwwskazania do leczenia lekami biologicznymi ze względu na stan choroby lub preferencje chorego.</p> <p>W uzasadnieniu wskazano na przewagę w skuteczności leczenia w odniesieniu do placebo oraz, że FDM jest „nie gorszy” niż estry kwasu fumarowego.</p>
NICE 2012 (aktualizacja z 2017 r.) [*]	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Fumaran dimetylu jest rekomendowany jako opcja leczenia u chorych na łuszczycę plackowatą tylko wtedy, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • choroba przebiega z ciężkim nasileniem, definiowanym jako wynik w skali PASI ≥ 10 oraz DLQI $\geq 10$14; • chory nie odpowiedział na inne leczenie systemowe, włączając w to cyklosporyny, metotreksat i fotochemioterapię lub gdy istnieją przeciwwskazania do jej zastosowania, lub brak tolerancji. <p>Leczenie powinno być przerwane, jeśli nie będzie skuteczne po 16 tygodniach. Skuteczność jest definiowana jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75% redukcja w skali PASI (PASI75) w odniesieniu do wartości wyjściowych;

² Przy użyciu słów kluczowych „Dimethyl fumarate” odnaleziono część rekomendacji odnoszących się do leku Tecfidera, zawierającej tę samą substancję czynną, jednak zarejestrowanej w odmiennym niż wnioskowane wskazanie, tj. w stwardnieniu rozsianym – odnalezione rekomendacje odnosiły się do tegoż wskazania

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> 50% redukcja PASI (PASI50) oraz redukcja o 5 pkt w skali DLQI w odniesieniu do wartości wyjściowych. <p>Podczas oceny w skali PASI, lekarz powinien wziąć pod uwagę ewentualne zmiany w kolorze skóry chorego.</p> <p>Podczas oceny w skali DLQI lekarz powinien wziąć pod uwagę ograniczenia fizyczne, psychologiczne, związane z odczuwaniem i uczeniem się, a także trudności z komunikacją.</p> <p>U chorych, u których leczenie zostało rozpoczęte przed wydaniem rekomendacji finansowej należy kontynuować leczenie do momentu gdy chory lub lekarz prowadzący zadecyduje o przerwaniu terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wyniki badania klinicznego wykazały, że fumaran dimetylu jest skuteczniejszy niż placebo w leczeniu łuszczycy plackowatej o ciężkim nasileniu. W porównaniu pośrednim wykazano natomiast jego mniejszą skuteczność niż leków biologicznych i apremilastu. Zaznaczono, że modelowanie sekwencji leczenia nie było wystarczająco wiarygodne do podejmowania decyzji. Wskazano, że stosowanie fumaranu dimetylu jest tańsze niż leczenie biologiczne i terapia apremilaste. Część pacjentów może wybrać terapię FDM. Terapia ta powinna być stosowana w przypadku umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy, po nieskuteczności leczenia systemowego z wykorzystaniem innych, niż leki biologiczne, lub kiedy te nie mogą być zastosowane.</p>

* w przypadku pozytywnej oceny technologii (dokument „Technology appraisal guidance”), tj. gdy NICE zaleca stosowanie określonego leku lub leczenia, NHS zobowiązany jest zapewnić finansowanie na ten cel w ciągu 2 miesięcy od pierwszej publikacji ostatecznego dokumentu.

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 03.01.2019 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leków:

- Skilarence (fumaran dimetylu), 120 mg, tabletki dojelitowe, 90 tabl., EAN: 8430308130574;
- Skilarence (fumaran dimetylu), 120 mg, tabletki dojelitowe, 180 tabl., EAN: 8430308130567;
- Skilarence (fumaran dimetylu), 30 mg, tabletki dojelitowe, 42 tabl., EAN: 8430308130581.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.01.2019 r. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Pismem z dnia 12.02.2019 r., Agencja ponowiła prośbę o uzupełnienie wymagań minimalnych. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji pismem z dnia 19.02.2019 r.

Problem zdrowotny

Łuszczyca 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 – złuszczeniami się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia trwałego śladu (żywoczerwone blaszki pokryte srebrzystymi łuskami). Łuszczycę zwykłą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rozpoznaje się, jeżeli przynajmniej w jednym ze wskaźników PASI, BSA lub DLQI pacjent uzyskał co najmniej 10 pkt. Szacuje się, że u 70–80% pacjentów zmiany skórne mają niewielkie nasilenie i wymagają jedynie stosowania leków miejscowych. U pozostałych pacjentów nasilenie zmian jest większe i konieczne bywa wdrożenie fototerapii, a nierzadko także leczenia ogólnego. Ocenia się, że u ok. 5–30% pacjentów z łuszczycą występuje łuszczycowe zapalenie stawów, przy czym choroba stawów może pojawić się zarówno u pacjentów z nasilonymi zmianami skórnymi, jak i u tych chorych, u których widoczne są jedynie pojedyncze ogniska łuszczycy na skórze i/lub paznokciach. Wg ekspertów klinicznych szacunkowa liczebność pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku to ok. 24,5-25,5 tys. osób.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał INF, ADA, ETA, UST jako leki biologiczne dostępne w ramach programu lekowego [Program lekowy leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy płackowatej (ICD-10 L40.0)], aktualnego na czas złożenia wniosku refundacyjnego. Obecnie, w ramach ww. programu lekowego dostępny jest także sekukinumab i iksekizumab.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa FDM względem PLC wykonano na podstawie badania *BRIDGE*. W okresie obserwacji wynoszącym 16 tygodni nie zanotowano żadnego: zgonu (odnotowanego w czasie trwania leczenia lub w czasie do 30 dni od przyjęcia ostatniej dawki), oraz ciężkiego zdarzenia niepożądanego zarówno w grupie stosującej FDM, jak i PLC.

W grupie chorych poddanych terapii FDM, zaobserwowano statystycznie częstsze występowanie działań niepożądanych oraz poszczególnych działań niepożądanych niż w grupie chorych przyjmujących PLC. Zdarzenia niepożądane ogółem, statystycznie częściej występowały u chorych poddanych terapii FDM w porównaniu z tymi, u których zastosowano PLC. Jedynie w podgrupie chorych w wieku powyżej 65 lat nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania produktu leczniczego Skilarence były: zaburzenia żołądka i jelit (62,7%), nagłe zaczerwienienie (20,8%), limfopenia (10,0%).

Większość z działań niepożądanych uznano za łagodne i nie prowadziły one do zaprzestania stosowania badanego produktu leczniczego. Jedynymi działaniami niepożądanymi, które doprowadziły do zaprzestania leczenia u >5% pacjentów były zaburzenia żołądka i jelit.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z deklaracją wnioskodawcy celem analizy było określenie opłacalności stosowania w Polsce fumaranu dimetylu (FDM, Skilarence) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne. Sekwencję leczenia z wykorzystaniem FDM, tj. FDM → leczenie biologiczne → BSC, porównano z sekwencją leczenia bez FDM, tj. leczenie biologiczne → BSC. W ramach leczenia biologicznego rozpatrywano stosowanie adalimumabu (ADA), etanerceptu (ETA), infliksimabu (INF), ustekinumabu (UST) lub złożenia wszystkich opcji terapii biologicznej, [redacted]. Wnioskodawca przedstawił analizę użyteczności kosztów z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ i pacjenta), w ramach analizy podstawowej w dożywotnym horyzoncie czasowym.

W związku z brakiem badań RCT porównujących wnioskowaną interwencję i komparatory w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Wnioskodawca przedstawił oszacowania zgodne zarówno z art. 13. ust. 3. Ustawy o refundacji, jak z §5 ust. 5 pkt 2 Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań.

Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Skilarence z perspektywy NFZ, przy której koszt całkowity sekwencji z wykorzystaniem FDM [redacted] nie jest wyższy od kosztu całkowitego refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. sekwencji [redacted].

Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Skilarence z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta), przy której koszt całkowity sekwencji z wykorzystaniem [redacted] nie jest wyższy od kosztu całkowitego refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. sekwencji [redacted].

Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Skilarence z perspektywy NFZ, przy której iloraz kosztu całkowitego i wyników zdrowotnych sekwencji z wykorzystaniem FDM [redacted] nie jest wyższy od ilorazu kosztu całkowitego i wyników zdrowotnych refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. sekwencji ET [redacted].

Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Skilarence z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta), przy której iloraz kosztu całkowitego i wyników zdrowotnych sekwencji z wykorzystaniem FDM () nie jest wyższy od ilorazu kosztu całkowitego i wyników zdrowotnych refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. sekwencji

Odnotowano publikację danych refundacyjnych DGL NFZ za listopad 2018 r. (wnioskodawca wykorzystuje dane za styczeń 2017 – październik 2018 r.).

Wartość zaktualizowanej urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Skilarence z perspektywy NFZ, przy której koszt całkowity sekwencji z wykorzystaniem FDM () nie jest wyższy od kosztu całkowitego refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. sekwencji

Wartość zaktualizowanej urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Skilarence z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta), przy której koszt całkowity sekwencji z wykorzystaniem FDM () nie jest wyższy od kosztu całkowitego refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. sekwencji

Wartość zaktualizowanej urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Skilarence z perspektywy NFZ, przy której iloraz kosztu całkowitego i wyników zdrowotnych sekwencji z wykorzystaniem FDM () nie jest wyższy od ilorazu kosztu całkowitego i wyników zdrowotnych refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. sekwencji

Wartość zaktualizowanej urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Skilarence z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta), przy której iloraz kosztu całkowitego i wyników zdrowotnych sekwencji z wykorzystaniem FDM () nie jest wyższy od ilorazu kosztu całkowitego i wyników zdrowotnych refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania, tj. sekwencji

Należy zwrócić uwagę, że w AKL wnioskodawcy porównano FDM z leczeniem biologicznym (nie jak zdefiniowano w AE sekwencje FDM → leczenie biologiczne vs. leczenie biologiczne), a następnie na podstawie otrzymanych OR i prawdopodobieństwa odpowiedzi w grupie placebo oszacowano prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie FDM i każdym z leków biologicznych. Stanowi to ograniczenie przedstawionej analizy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wskazanym przez wnioskodawcę było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Skilarence (fumaran dimetylu) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy zauważyć, że terapię FDM rozpoczyna opakowanie 30 mg (42 tabl.), którego odpłatność dla pacjenta będzie wynosić [REDACTED], jednorazowy zakup; terapia z wykorzystaniem najniższej dawki leku wystarcza na 21 dni), co może stanowić barierę dla niektórych pacjentów.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne – NICE z aktualizacją z 2017 r. oraz SMC z 2018 r. W opiniach tych wskazano FDM jako dodatkową opcję terapeutyczną, wskazano na wyższą skuteczność FDM względem PLC, oraz na niższe koszty terapii FDM względem leczenia biologicznego. W 2017 r., AWMSG odstąpiło od wydania rekomendacji, gdyż wniosek spełniał kryteria odrzucenia w związku z równoczesną oceną NICE. Irlandzki NCPE w 2018 r. rekomendował przeprowadzenie pełnej oceny HTA dla leku Skilarence wnoskowanym wskazaniu; dodatkowo przedstawiono informację, że w związku z przeprowadzonymi negocjacjami w lutym 2019 r. irlandzki HSE zatwierdził refundację leku w tym wskazaniu. Ponadto, na stronie holenderskiego Zorginstituut Nederland odnaleziono informację o włączeniu leku Skilarence do listy leków 1A, na której znajduje się lek Tacfidera zawierający tę samą substancję czynną.

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

Strategia wyszukiwania wnioskodawcy nie odpowiada zdefiniowanemu problemowi decyzyjnemu. AKL wnioskodawcy odnosi się do porównania terapii FDM vs. leczenie biologiczne, nie zaś jak nakazywałoby założenie w APD - porównanie aktualnego schematu leczenia, z (uzupełnioną o uprzednie leczenie fumaranem dimetylu) sekwencją leczenia tj. porównanie: leczenie biologiczne vs. FDM → leczenie biologiczne. W opinii analityków Agencji AKL wnioskodawcy nie oddaje w pełni istoty problemu; biorąc pod uwagę przedstawione dowody, wnioskowanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa powinno być prowadzone z ostrożnością. Pozostałe analizy wnioskodawcy przedstawiono porównując sekwencję leczenia z wykorzystaniem FDM, tj. FDM → leczenie biologiczne → BSC, z sekwencją leczenia bez FDM, tj. leczenie biologiczne → BSC.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

ACCEPT (Griffiths 2010)	Griffiths C.E., Strober B.E., van de Kerkhof P., i in., Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis, <i>N Engl J Med.</i> 2010 Jan 14;362.:118-28.
Asahina 2010	Asahina A., Nakagawa H., Etoh T., i in., Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study, <i>J Dermatol.</i> 2010 Apr;37(4):299-310.
AMAGINE-2 (Lebwohl 2015)	Lebwohl M., Strober B., Menter A., i in., Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis, <i>N Engl J Med.</i> 2015 Oct;373(14):1318-28.
AMAGINE-3 (Lebwohl 2015)	Lebwohl M., Strober B., Menter A., i in., Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis, <i>N Engl J Med.</i> 2015 Oct;373(14):1318-28.
Bachelez 2015	Bachelez H., van de Kerkhof P.C., Strohal R., i in., Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial, <i>Lancet.</i> 2015 Aug 8;386(9993):552-61.
Bagel 2012	Bagel J., Lynde C., Tying S., i in., Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept, <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2012 Jul;67.:86-92.
BRIDGE (EMA 2017)	EMA 2017, EMA Assessment report Skilarence, 21 April 2017, EMA/412737/2017, Procedure No. EMEA/H/C/002157/0000
BRIDGE (Mrowietz 2017)	Mrowietz U., Szepietowski J.C., Loewe R., i in., Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm® - and placebo-controlled trial (BRIDGE), <i>Br J Dermatol.</i> 2017 Mar;176(3):615-623
BRIDGE (Mrowietz 2017)	Mrowietz U., Szepietowski J.C., Loewe R., i in., Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm® - and placebo-controlled trial (BRIDGE), <i>Br J Dermatol.</i> 2017 Mar;176(3):615-623
Cai 2017	Cai L., Gu J., Zheng J., i in., 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, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2017 Jan;31.:89-95.
CHAMPION (Revicki 2008b)	Revicki D., Willian M.K., Saurat J.H., i in., Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis, <i>Br J Dermatol.</i> 2008 Mar;158.:549-57.
CHAMPION (Saurat 2008)	Saurat J.H., Stingl G., Dubertret L., i in., Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION), <i>Br J Dermatol.</i> 2008 Mar;158.:558-66.
Chaudhari 2001	Chaudhari U., Romano P., Mulcahy L.D., i in., Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial, <i>Lancet.</i> 2001 Jun 9;357(9271):1842-7
EXPRESS (Reich 2005)	Reich K., Nestle F.O., Papp K., i in., Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial, <i>Lancet YR: 2005 VL: 366 NO: 9494 PG: 1367-1374</i>
EXPRESS (Reich 2006)	Reich K., Nestle F.O., Papp K., i in., Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial, <i>Br J Dermatol.</i> 2006 Jun;154(6):1161-8.
EXPRESS II (Feldman 2008)	Feldman S.R., Gottlieb A.B., Bala M., i in., Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis, <i>Br J Dermatol.</i> 2008 Sep;159.:704-10.
EXPRESS II (Mentel 2007)	Menter A., Feldman S.R., Weinstein G.D., i in., A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis, <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2007 Jan;56.:31.
FIXTURE (Bhat 2017)	Bhat R.M., Leelavathy B., Aradhya S.S., i in., Secukinumab efficacy and safety in indian patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Sub-analysis from FIXTURE, a randomized, placebo-controlled, phase 3 study, <i>Indian Dermatol Online J.</i> 2017 Jan-Feb;8.:16-24.
FIXTURE (Langley 2014)	Langley R.G., Elewski B.E., Lebwohl M, i in., Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials, <i>New England journal of medicine YR: 2014 VL: 371 NO: 4 PG: 326-338</i>
Gordon 2006	Gordon K.B., Langley R.G., Leonardi C., i in., Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study, <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2006 Oct;55(4):598-606.

- Gottlieb 2003b** Gottlieb A.B., Matheson R.T., Lowe N., i in., A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis, *Arch Dermatol.* 2003 Dec;139(12):1627-32; discussion 1632.
- Gottlieb 2011** Gottlieb A.B., Leonardi C., Kerdel F., i in., Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis, *Br J Dermatol.* 2011 Sep;165.:652-60.
- Igarashi 2012** Igarashi A., Kato T., Kato M., i in., Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial, *J Dermatol.* 2012 Mar;39.:242-52.
- IXORA-S (Reich 2017c)** Reich K., Pinter A., Lacour J.P., i in., Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study, *Br J Dermatol.* 2017 Oct;177(4):1014-1023.
- Kuster 2016** Kuster D., Nast A., Gerdes S. i in., Cost-effectiveness of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in the German health care setting, *Arch Dermatol Res.* 2016 May;308(4):249-61
- Leonardi 2003** Leonardi C.L., Powers J.L., Matheson R.T., i in., Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis, *N Engl J Med.* 2003 Nov 20;349(21):2014-22.
- LIBERATE (Reich 2016)** Reich K., Gooderham M., Green L., i in., The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE), *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Mar;31.: 507-517.
- LOTUS (Zhu 2013)** Zhu X., Zheng M., Song M., i in., Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS), *J Drugs Dermatol.* 2013 Feb;12.:166-74.
- Papp 2005** Papp K.A., Tying S., Lahfa M., i in., A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction, *Br J Dermatol.* 2005 Jun;152(6):1304-12
- PEARL (Tsai 2012)** Tsai T.F., Ho J.C., Song M., i in., Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL), *J Dermatol Sci.* 2011 Sep;63.:154-63.
- [REDACTED]
- PHOENIX-1 (Leonardi 2008)** Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A., i in., Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1), *Lancet (london, england) YR: 2008 VL: 371 NO: 9625 PG: 1665-1674*
- PHOENIX-2 (Papp 2008)** Papp K.A., Langley R.G., Lebwohl M., i in., Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2), *Lancet.* 2008 May 17;371(9625):1675-84.
- PRISTINE (Strohal 2013)** Strohal R., Puig L., Chouela E., i in., The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomised, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial), *J Dermatolog Treat.* 2013 Jun;24.:169-78.
- reSURFACE 2 (Reich 2017a)** Reich K., Papp K.A., Blauvelt A., i in., Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials, *Lancet.* 2017 Jul 15;390(10091):276-288.
- Reich 2009** Reich K., Segaert S., Van de Kerkhof P., i in., Once-weekly administration of etanercept 50 mg improves patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, *Dermatology.* 2009;219.:239-49.
- REVEAL (Mentel 2008)** Menter A., Tying S.K., Gordon K., i in., Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial, *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jan;58.:106-15.
- Revicki 2007** Revicki D.A., Willian M.K., Menter A., i in., Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis, *J Dermatolog Treat.* 2007;18(6):341-50
- Strober 2011** Strober B.E., Crowley J.J., Yamauchi P.S., i in., Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis, *Br J Dermatol.* 2011 Sep;165.:661-8.
- Tying 2006** Tying S., Gottlieb A., Papp K., i in., Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial, *Lancet.* 2006 Jan 7;367(9504):29-35

UNCOVER 1 (Imafuku 2017)	Imafuku S., Torisu-Itakura H., Nishikawa A., i in., Efficacy and safety of ixekizumab treatment in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Subgroup analysis of a placebo-controlled, phase 3 study (UNCOVER-1), <i>J Dermatol.</i> 2017 Nov;44(11):1285-1290.
UNCOVER 2 (Griffiths 2015)	Griffiths C.E., Reich K., Lebwohl M., i in., Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials, <i>Lancet.</i> 2015 Aug 8;386(9993):541-51.
UNCOVER 3 (Griffiths 2015)	Griffiths C.E., Reich K., Lebwohl M., i in., Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials, <i>Lancet.</i> 2015 Aug 8;386(9993):541-51.
Wain 2010	Wain E.M., Darling M.I. i in., Treatment of severe, recalcitrant, chronic plaque psoriasis with fumaric acid esters: a prospective study, <i>Br J Dermatol.</i> 2010 Feb 1;162(2):427-34
Van der Kerkhof 2008	van de Kerkhof P.C., Segaeert S., Lahfa M., i in., 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> 2008 Nov;159(5):1177-85.
VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	Blauvelt A., Papp K.A., Griffiths C.E., i in., Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial, <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2017 Mar;76.:405-417.
VOYAGE 2 (Reich 2017)	Reich K., Armstrong A.W., Foley P., i in., Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial, <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2017 Mar;76.:418-431.
X-PLORE (Gordon 2015)	Gordon K.B., Langley R.G., Leonardi C., i in., Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study, <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2006 Oct;55(4):598-606.
Yang 2012	Yang H.Z., Wang K., Jin H.Z., i in., Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial, <i>Chin Med J (Engl).</i> 2012 Jun;125(11):1845-51

Rekomendacje kliniczne i finansowe

EFD/EADV/IPC 2015	European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update 2015 – Short version – EDF in cooperation with EADV and IPC 2015 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.13354 [data dostępu 20.03.2019 r.]
EFD/EADV/IPC 2017	European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update Apremilast and Secukinumab – EDF in cooperation with EADV and IPC https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.14470 [data dostępu 20.03.2019 r.]
NCPE 2018	Dimethyl fumarate (Skilarence®) for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults in need of systemic medicinal therapy; National Centre for Pharmacoeconomics 2018 r. http://www.ncpe.ie/drugs/dimethyl-fumarate-skilarence/ [data dostępu: 19.03.2019 r.]
NICE 2012 (aktualizacja z 2017 r.)	Dimethyl fumarate for treating moderate to severe plaque psoriasis; National Institute for Health and Care Excellence 2017 r. https://www.nice.org.uk/guidance/ta475 [data dostępu 19.03.2019 r.]
PTD 2018 cz. I	Łuszczycza. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycza łagodna 2018 r., https://www.termedia.pl/Czasopismo/-56/pdf-32722-10?filename=Psoriasis.pdf [data dostępu 20.03.2019 r.]
PTD 2018 cz. II	Łuszczycza. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycza umiarkowana do ciężkiej https://www.termedia.pl/Czasopismo/-56/pdf-33304-10?filename=Psoriasis.pdf [data dostępu 20.03.2019 r.]
SMC 2018	Dimethyl fumarate 30mg and 120mg gastro-resistant tablets (Skilarence®) SMC No 1313/18 https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3277/dimethyl-fumarate-skilarence-final-march-2018-for-website.pdf [data dostępu: 19.03.2019 r.]
Zorginstituut Nederland 2018	Dimethyl fumarate (Skilarence®) for the treatment of plaque psoriasis in adults https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2018/05/09/dimethyl-fumarate-skilarence-for-the-treatment-of-plaque-psoriasis-in-adults [data dostępu: 19.03.2019 r.]

Pozostałe publikacje

ChPL Skilarence	Charakterystyka Produktu Leczniczego Skilarence https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138037/anx_138037_pl.pdf [data dostępu 20.03.2019 r.]
------------------------	--

AWA OT.4351.7.2016	Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniu: leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego 15.04.2016 r.
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
Phillips 2013	Phillips J., Fox R., Preparat BG-12 w stwardnieniu rozsianym (BG-12 in multiple sclerosis), Polski Przegląd Neurologiczny, 2013, tom 9, nr 4

15. Załączniki

Nie dotyczy.