



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Tremfya (guselkumab)

w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej
i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4331.12.2019

Data ukończenia: 30.05.2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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: Janssen-Cilag Polska Sp. Z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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.

Wykaz wybranych skrótów

AAD	ang. <i>American Academy of Dermatology</i>
ABP 501	biopodobny adalimumab
ADA	adalimumab
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (and. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AMA	ang. <i>American Medical Association</i>
amp.	ampułka
anty-TNF-α	inhibitory czynnika martwicy nowotworu (postać alfa) (ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BAD	ang. <i>British Association of Dermatologists</i>
bd	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
BSA	parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą (BSA - ang. <i>Body Surface Area</i>)
CDLQI	Wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych (ang. <i>Children's Dermatology Life Quality Index</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i>)
CRL	przedział wiarygodności (ang. <i>credible interval</i>)
CZN	cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DLQI	wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>)
EADV	ang. <i>European Academy of Dermatology and Venereology</i>
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. <i>European Article Number</i>)
EDF	ang. <i>European Dermatology Foundation</i>
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. <i>European Free Trade Association</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ETA	etanercept
EU CTR	ang. <i>EU Clinical Trials Register</i>
EURD	ang. <i>The European Union reference dates</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GC	ang. <i>Guidelines Central</i>
GRAPPA	ang. <i>Group for research And Assessment of Psoriasis And Psoriatic Arthritis</i>

GUS	guselkumab
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IGA	globalna ocena badacza (ang. <i>Investigator's Global Assessment</i>)
IL	Interleukina
INF	infliksymab
IPC	Międzynarodowe Kolegium Łuszczycy (ang. <i>International Psoriasis Council</i>)
IS	istotność statystyczna
ITT	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat analysis</i>)
jw.	jak wyżej
KCE	ang. <i>Belgian Federal Health Care Knowledge Centre</i>
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
ŁZS	Łuszczycowe zapalenie stawów
mAb	Przeciwciało monoklonalne
MP	ang. <i>Medycyna Praktyczna</i>
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczebność próby
n	liczba zdarzeń
NAPSI	wskaźnik nasilenia łuszczycy paznokci (ang. <i>Nail Psoriasis Severity Index</i>)
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	ang. <i>National Guideline Clearinghouse</i>
NHRMC	ang. <i>National Health and Medical Research Council</i>
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	ang. <i>National Institutes of Health</i>
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
NZGG	ang. <i>New Zealand Guidelines Group</i>
OBS	okres obserwacji
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PASI	Wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)
PGA	ang. <i>physician's global assessment</i>
PICO	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto

PLC	placebo
PSSD	dzienniczek objawów i oznak łuszczycy (ang. <i>Psoriasis Symptoms and Signs Diary</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PUVA	naświetlanie w połączeniu z podawaniem psolarenu (fotochemioterapia) (ang. <i>psoralen ultra-violet A</i>)
RACGP	ang. <i>The Royal Australian College of General Practitioners</i>
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SEK	sekukinumab
SF-36	kwestionariusz oceny stanu zdrowia (ang. 36-Item Short-Form Health Survey)
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
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
TNF	czynnik martwicy nowotworowej (ang. <i>tumor necrosis factor</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	ustekinumab
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
UVA	ang. <i>Ultra-Violet A</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
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	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	21
3.5. Refundowane technologie medyczne	22
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	25
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	34
4.2.2. Długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa guselkumabu	38
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł	38

4.2.3.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	38
4.2.3.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	40
4.3.	Komentarz Agencji	40
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	41
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	41
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	41
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	41
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	43
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	45
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	46
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	48
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	50
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	50
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	50
5.4.	Komentarz Agencji	50
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	51
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	51
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	51
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	53
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	57
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	58
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	58
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	59
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	60
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	61
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	64
11.	Kluczowe informacje i wnioski	65
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	68
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	69
14.	Źródła.....	70
15.	Załączniki.....	73

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 26.03.2017 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.3284.2018.29

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Tremfya, Guselkumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1, amp.-strzy. 1 ml, EAN: 5413868113006
 - Wnioskowane wskazanie:
W ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.
-

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

Wnioskodawca:

Janssen-Cilag Polska sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
02-135 Warszawa

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	Tremfya, Guselkumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1, amp.-strzyk. 1 ml, EAN 5413868113006
Kod ATC	L04AC16
Substancja czynna	Guselkumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Tremfya wynosi 100 mg podawana podskórnie w tygodniach 0. i 4. a następnie dawki podtrzymujące podawane co 8 tygodni. Należy rozważyć możliwość przerywania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach terapii. Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat): Nie ma konieczności dostosowania dawki. Dane u osób w wieku ≥ 65 lat są ograniczone. Zaburzenia czynności nerek i wątroby: Nie przeprowadzono badań produktu Tremfya w tych populacjach pacjentów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania leku. Dodatkowe informacje dotyczące wydalania guselkumabu. Dzieci i młodzież: Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Tremfya u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak danych.
Droga podania	Podanie podskórne. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknięć fragmentów skóry objętych łuszczycą. Za zgodą lekarza po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt Tremfya. Lekarz powinien jednak zapewnić odpowiednią, dalszą kontrolę nad pacjentem.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Guselkumab IgG1λ jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), które selektywnie wiąże się z interleukiną 23 (IL-23) z wysoką swoistością i powinowactwem. Interleukina IL-23 jest cytokiną regulacyjną, która wpływa na różnicowanie, rozprzestrzenianie i przeżycie podgrup limfocytów T (np. Th17 i Tc17) i komórek odpowiedzi nieswoistej, które są źródłem cytokin efektorowych, w tym IL-17A, IL-17F i IL-22, będących mediatorami reakcji zapalnej. U ludzi selektywne blokowanie IL-23 prowadziło do normalizacji wytwarzania tych cytokin. U pacjentów z łuszczycą plackowatą stężenie IL-23 w skórze jest zwiększone. W modelach in vitro, guselkumab hamował bioaktywność IL-23 przez blokowanie jej interakcji z receptorem IL-23 na powierzchni komórki, przerywając pośrednictwo IL-23 w szlaku sygnałowym, aktywacji i kaskadach cytokin. Guselkumab wykazuje działanie kliniczne w łuszczycy plackowatej na skutek blokowania szlaków cytokiny IL-23.

Do obrotu na terenie UE dopuszczone są również opakowanie zawierające:

Tremfya, 100mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. EU/1/17/1234/002

Źródło: ChPL Tremfya

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”
<p>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</p>	<p>1. Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjenci w wieku: <ul style="list-style-type: none"> 18 lat i powyżej 2) pacjenci: <ul style="list-style-type: none"> z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej - którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego; 3) pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami: <ol style="list-style-type: none"> a) PASI większym niż 10 oraz b) DLQI (ewentualnie CDLQI) większym niż 10, oraz c) BSA większym niż 10; 4) pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej: <ol style="list-style-type: none"> a) leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15mg/tydzień, oceniane po trzech miesiącach, b) leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach, c) leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach, d) leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA), oceniane po trzech miesiącach (nie dotyczy pacjentów poniżej 18 roku życia) <ul style="list-style-type: none"> - lub pacjenci, u których występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej, przy czym przeciwwskazania do stosowania terapii ogólnej muszą być oparte na Charakterystyce Produktu Leczniczego lub aktualnej wiedzy medycznej, - lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie. <p>3. W przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia oraz przez: 12 tygodni od podania ostatniej dawki guselkumabu.</p>
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>1. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w opisie przedmiotowego programu, jednak nie dłużej niż do 96 tygodni.</p> <p>2. W uzasadnionych przypadkach potwierdzonych decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, u niektórych pacjentów można zastosować w ramach programu terapię trwającą powyżej 96 tygodni</p>

<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>1. brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony w przypadku nieuzyskania poprawy klinicznej to znaczy: zmniejszenia wartości PASI o 75% albo nieuzyskania poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50-75% wraz z jednoczesnym nieuzyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI (ew. CDLQI) o minimum 5 punktów lub</p> <p>2. utrata odpowiedzi na leczenie po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie to znaczy:</p> <p>a) PASI większy niż 10 – jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI był mniejszy niż 18 albo PASI większy niż 18 – jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI był większy niż 18 oraz</p> <p>b) BSA większy niż 10, oraz</p> <p>c) DLQI (ew. CDLQI) większy niż 10, lub</p> <p>3. wystąpienie działań niepożądanych takich jak:</p> <p>a) reakcja alergiczna na lek;</p> <p>b) zakażenie o ciężkim przebiegu;</p> <p>c) objawy niewydolności nerek, serca, płuc, wątroby;</p> <p>d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna;</p> <p>e) stwierdzenie choroby nowotworowej;</p> <p>f) stwierdzenie wykładników wskazujących na rozwój ciężkiej choroby ogólnoustrojowej o podłożu autoimmunologicznym, jeżeli nie ustąpiły po przerwaniu terapii biologicznej bądź zastosowaniu odpowiedniego leczenia;</p> <p>g) inne, wymienione w przeciwwskazaniach do udziału w programie.</p>
<p>Kryteria zmiany terapii na inną:</p>	<p>1. u pacjenta będącego w trakcie terapii, u którego występuje adekwatna odpowiedź na zastosowane leczenie, terapię prowadzi się z użyciem substancji czynnej, która wywołała taką odpowiedź;</p> <p>2. zmiana terapii na leczenie inną substancją czynną wymaga każdorazowo uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej;</p> <p>3. zamiana terapii możliwa jest tylko w następujących przypadkach:</p> <p>1) wystąpienie nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze lub</p> <p>2) wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem substancji czynnej, których uniknięcie jest możliwe po podaniu innej substancji czynnej, lub</p> <p>3) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania substancji czynnej leku biologicznego.</p> <p>4. W ramach programu lekowego nie jest możliwa zmiana terapii jeżeli podczas kwalifikacji pacjent nie spełnił kryterium wartości PASI powyżej 18.</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie dotyczy leczenia pacjentów z łuszczycą plackowatą z postacią ciężką lub umiarkowaną. Guselkumab miałyby znaleźć się wśród terapii dostępnych w ramach istniejącego już programu lekowego. Wskazanie jest zgodne z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami. Analitycy nie zgłaszają uwag względem RSS, kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności.

3.2. Problem zdrowotny

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

Definicja

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

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):

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

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

Źródło: OT.4351.7.2016

Epidemiologia

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

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.

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

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

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 (80%-20%)	Opracowania własne
prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Ok 20% wszystkich chorych (...), ok. 2-3% populacji ogólnej	Wskaźnik chorobowości w Europie wynosi 2-5%	Ok. 1/5 chorych włączonych do terapii biologicznych w Polsce /rok	Dane własne. Borycki et al.: Przegląd Derm. 2018, 105, 693
dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek mazowiecka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Na łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej około 1 tys.	Okolo 200 osób	Okolo 20%- tj. 40 osób	Szacunki własne, dane z raportów zespołu ds. łuszczycy plackowatej

Źródło: Korespondencja z ekspertami

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/>;
- 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/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <http://www.sign.ac.uk/>;
- British Association of Dermatologists, <http://www.bad.org.uk/>;
- Trip Database, <https://www.tripdatabase.com/>;

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.04.2019 r. W wyniku wyszukiwania na powyższych stronach odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania.

Opis przedstawiono wyłącznie na podstawie najnowszych dokumentów, tj. takich, które zostały opublikowane nie wcześniej niż w 2012 roku. Istotne jest, iż guselkumab jest lekiem nowym, zarejestrowanym w listopadzie 2017 roku, w związku z czym starsze dokumenty nie będą zawierały żadnych rekomendacji odnoszących się do tego leku. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTD 2018 (Polska)</p>	<p>Do rozpoczęcie terapii lekami biologicznymi kwalifikują się chorzy na łuszczycę o stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego, najczęściej ci u których nastąpiło niepowodzenie terapii jednym lub dwoma klasycznymi lekami przeciwłuszczycowymi, a także którzy mają przeciwwskazania do takiego leczenia, lub u których po takiej terapii wystąpiły objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuowanie.</p> <p>Leczenie powinno być poprzedzone szeregiem badań diagnostycznych. Dobór danego leku powinien uwzględniać dotychczasowe leczenie, preferencje chorego (np. lek dożylny vs. lek podskórny), doświadczenie lekarza prowadzącego oraz specyficzną sytuację chorego.</p> <p>Obecnie w Polsce dostępne są 3 różne leki biologiczne, blokujące czynnik martwicy nowotworu α (TNF-α):</p> <p>Infliksymab – leczenie prowadzi do wystąpienia poprawy PASI75 u 80% chorych w ciągu 10 tyg. terapii. Efekt ten utrzymuje się do 50 tyg. u 61%. Preparat ten odznacza się bardzo szybką skutecznością kliniczną, jednak w czasie trwania terapii u części chorych występuje utrata odpowiedzi na leczenie. Wyniki badań wskazują, że infliksymab powoduje istotną poprawę jakości życia już w 10. tygodniu terapii. Leczenie infliksymabem jest w większości przypadków dobrze tolerowane.</p> <p>Etanercept wykazuje w 12 tyg. leczenia skuteczność na poziomie odpowiedzi PASI75 u 47% chorych, a w 24. tyg. u 59%, choć pierwsze pozytywne efekty widoczne są zazwyczaj między 4. a 8. tygodniem. Jeśli w ciągu pierwszych 12 tyg. u chorego nie wystąpi odpowiedź PASI50 należy przerwać leczenie ETA.</p> <p>Adalimumab prowadzi do uzyskania odpowiedzi PASI75 u 71% chorych w 16. tyg. leczenia. W 48. tyg. odpowiedź PASI75 stwierdza się u 83% chorych, PASI90 u 58%, a PASI100 u 32% chorych.</p> <p>Leki blokujące interleukinę 17 (IL-17): obecnie w Europie zarejestrowane są dwa przeciwciała monoklonalne blokujące bezpośrednio IL-17 iksekizumab oraz sekukinumab. Skuteczność terapii wyrażona współczynnikiem PASI75 dla tej grupy leków wynosi ok. 80-90%, a ok. 70% chorych osiąga poprawę PASI90. Obecnie leki te stanowią statystycznie najskuteczniejszą opcję terapeutyczną.</p> <p>Wśród leków z grupy brokerów IL-12 oraz IL-23 wytyczne wymieniają: ustekinumab, guselkumab oraz tildrakizumab.</p> <p>Ustekinumab cechuje się dużą skutecznością zarówno w łuszczycy plackowatej, jak i łuszczycowym zapaleniu stawów oraz posiada bardzo korzystny profil bezpieczeństwa.</p> <p>Zarówno guselkumab, jak i tildrakizumab cechują się bardzo dużą skutecznością: PASI75 po 12 tygodniach terapii uzyskuje ponad 70% chorych.</p> <p>Obecnie w terapii łuszczycy rekomendowane są również klasyczne leki przeciwłuszczycowe (metotreksat, cyklosporyna, acytretyna). Rekomendacje dotyczą także nowych substancji drobnocząsteczkowych: apremilastu i estru dimetylowego kwasu fumarowego. W części łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego uzasadnione jest wykorzystanie fototerapii lub fotochemoterapii.</p> <p>Siła rekomendacji: brak danych Konflikt interesów: brak danych</p>
<p>NICE 2012 (aktualizacja z 2017 r.)</p>	<p>U chorych na łuszczycę plackowatą, którzy nie odpowiedzieli na leczenie systemowe, włączając w to cyklosporynę, metotreksat czy acytretynę, kolejnym etapem leczenia stanowią leki biologiczne. Wytyczne rekomendują zastosowanie adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu w opisanych przypadkach.</p> <p>Leczenie biologiczne może być stosowane u pacjentów, którzy spełniają następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI ≥ 10 (dla ustekinumabu, adalimumabu, etanerceptu, iksekizumabu, ustekinumabu lub sekukinumabu) lub ≥ 20 (dla infliksymabu), • DLQI > 10 (dla ustekinumabu, adalimumabu, etanerceptu, iksekizumabu, ustekinumabu lub sekukinumabu) lub > 18 (dla infliksymabu), • brak odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat i PUVA, lub przeciwwskazania do ich stosowania. <p>Zmianę na alternatywne leczenie biologiczne należy rozważyć w przypadku braku właściwej odpowiedzi na pierwszy lek biologiczny, w przypadku infliksymabu ocenie należy poddać chorych po 10 tygodniach leczenia, etanerceptu iksekizumabu i sekukinumabu – po 12 tygodniach, natomiast adalimumabu, ustekinumabu po 16 tygodniach. Zmianę należy również rozważyć gdy lek nie może być tolerowany lub istnieją przeciwwskazania lub początkowo chory odpowiada właściwie na leczenie, lecz później traci tę odpowiedź.</p> <p>Adekwatna odpowiedź w leczeniu powyższymi lekami biologicznymi oznacza:</p> <p>75% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI-75) od momentu rozpoczęcia leczenia lub</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>50% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI-50) i 5-punktowe zmniejszenie wskaźnika DLQI od początku leczenia</p> <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>Siła rekomendacji: w miejscach, w których zostało użyte słowo „powinno” (<i>ang. should</i>) rekomendacja silna (<i>ang. strong</i>), w miejscach, w których zostało użyte słowo „rozważyć” (<i>ang. consider</i>) rekomendacja warunkowa (<i>ang. conditional</i>)</p> <p>Konflikt interesów: 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>Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej jako II linii leczenia (adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab) u pacjentów z łuszczycą plackowatą umiarkowaną do ciężkiej, 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: ↑↑, 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: ↑). W przypadku podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych (3-5 krotnie) zaleca się konsultację z hepatologiem przed rozpoczęciem leczenia (Siła rekomendacji: ↑↑). 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: ↑↑, 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>Zaleca się leczenie ustekinumabem w II linii u chorych na łuszczycę plackowatą umiarkowaną do ciężkiej, u których leczenie innymi lekami systemowymi jest nieskuteczne, istnieją przeciwwskazania lub brak tolerancji na nie. Zaleca się stosowanie ustekinumabu jako leczenie wstępne oraz jako leczenie długoterminowe (Siła rekomendacji: ↑↑, oparta na dowodach i porozumieniu). Zaleca się leczenie sekukinumabem jako leczenie wstępne i leczenie długoterminowe (Siła rekomendacji: ↑↑)</p> <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów: silna rekomendacja ('We recommend . . ' – ↑↑), większość wybrałaby zaproponowaną interwencję.</p> <p>Konflikt interesów: szczegółowe informacje dostępne w załączniku II (https://doi.org/10.1111/jdv.14470.)</p>
<p>BAD 2017 (UK)</p>	<p>Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące zastosowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy.</p> <p>Kryteria kwalifikacji do leczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia lekami biologicznymi powinna być stosowana u pacjentów wymagających terapii systemowej, po niepowodzeniu leczenia metotreksatem i cyklosporyną (lub gdy terapia tymi lekami nie była tolerowana lub przeciwwskazana), u których łuszczycza wywiera poważny wpływ na funkcjonowanie fizyczne, psychologiczne oraz społeczne (na przykład, wynik formularzy DLQI lub cDLQI > 10, klinicznie istotne objawy depresji/ stanów lękowych) oraz spełniających co najmniej 1 z poniższych kryteriów: (siła rekomendacji: mocna) <ul style="list-style-type: none"> ○ łuszczycza zajmuje duże powierzchnie ciała pacjenta (BSA >10% lub PASI ≥10 lub umiarkowana ocena w skali „physician's global assessment” PGA); ○ występują zlokalizowane ogniska choroby z silnymi objawami, silnie wpływające na funkcjonowanie oraz poziom komfortu życia pacjenta (np.: łuszczycza paznokci, lub zajęcie innych trudnych do leczenia i poważnie wpływających na funkcjonowanie pacjenta miejsc takich jak: twarz, głowa, dłonie, podeszwy stóp, stawy oraz genitalia); • Leczenie biologiczne można włączyć na wcześniejszym etapie (np.: gdy leczenie metotreksatem było nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane) leczenia u pacjentów którzy spełniają kryteria dotyczące zaawansowania choroby i jednocześnie cierpią na łuszczycowe zapalenie stawów, lub cierpią na nawrotową postać łuszczycy (np.: objawy szybko powracają po odstawieniu terapii, która nie może być kontynuowana). • Zmiana leczenia na alternatywny lek (w tym biologiczny) powinna być rozważona w następujących sytuacjach:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> o nie osiągnięto poprawy zgodnej z minimalnymi kryteriami odpowiedzi; o nastąpiła wstępna odpowiedź na leczenie, lecz została ona utracona; o aktualnie stosowana terapia biologiczna nie jest tolerowana lub jest przeciwwskazana. <p>Wybór terapii biologicznej – I linia u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab powinien być terapią I linii u pacjentów spełniających kryteria leczenia lekami biologicznymi; (siła rekomendacji: mocna) • Adalimumab powinien być terapią I linii u pacjentów z łuszczycą i podejrzeniem artropatii łuszczycowej; (siła rekomendacji: mocna) • Sekukinumab może być terapią I linii u pacjentów z lub bez ŁZS; (siła rekomendacji: słaba) <p>Wybór terapii biologicznej – II linia u dorosłych</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku niepowodzenia terapii I linii należy rozważyć każdy inny z dostępnych leków biologicznych; • Infliksymab powinien być stosowanych u pacjentów z ciężką postacią choroby lub gdy pozostałe dostępne opcje leczenia okazały się nieskuteczne; (siła rekomendacji: mocna) <p>Zalecane dzieciom i młodzieży leki biologiczne to: adalimumab (wiek ≥ 4 lata), etanercept (≥ 6 lat) lub ustekinumab (≥ 12 lat) (Siła rekomendacji: mocna)</p> <p>Siła rekomendacji: Mocna: korzyści ze stosowania interwencji przewyższają ryzyko Słaba: korzyści jak i ryzyko stosowania interwencji jest na tym samym poziomie Konflikt interesów: szczegółowe informacje dostępne w pełnym tekście</p>
AMA 2012	<p><u>Wytyczne nie odnoszą się do guselkumabu, ponieważ powstały przed datą zarejestrowania leku.</u></p> <p>Chorzy z przewlekłą łuszczycą plackowatą umiarkowaną do ciężkiej mogą być leczeni lekami biologicznymi takimi jak:</p> <p>adalimumab – może być pierwszą linią leczenia systemowego łuszczycy plackowatej, w porównaniu do metotreksatu jest bezpieczniejszy i skuteczniejszy; jest podawany podskórnie, dawka inicjująca wynosi 80 mg, następnie w każdym kolejnym tygodniu podaje się adalimumab w dawce równej 40 mg.</p> <p>etanercept – często stosowany jako pierwsza linia leczenia systemowego chronicznej łuszczycy plackowatej; podaje się go podskórnie w dawce 2 x 50mg/tydzień przez 12 tygodni, a następnie 1 x 50mg/tydzień. U pacjentów, którzy w 24. tygodniu nie zareagowali odpowiednio na leczenie, należy rozważyć utrzymanie dawki 2 x 50mg/tydzień. Dawka ta nie jest związana z żadnymi dodatkowymi problemami związanymi z bezpieczeństwem stosowania.</p> <p>infliksymab – stosowany w postaci wlewu dożylnego, jest lekiem szybko działającym, stosowanym często jako druga lub trzecia linia leczenia biologicznego chronicznej łuszczycy plackowatej. Lek podaje się w 3 wlewach dożylnych (5 mg / kg) w ciągu 6. tygodniowego okresu indukcji (w tygodniach 0, 2 i 6), a następnie infuzje co 8 tygodni.</p> <p>Ustekinumab może być zastosowany jako pierwsza linia leczenia systemowego chorych na chroniczną łuszczycę plackowatą. W porównaniu do etanerceptu jest skuteczniejszy i bezpieczniejszy.</p> <p>Siła rekomendacji: brak danych Konflikt interesów: brak danych</p>
AAD 2019 USA	<p><u>Wytyczne odnoszące się do postępowania w leczeniu łuszczycy lekami biologicznymi.</u></p> <p>Wśród Inhibitorów TNF-α możliwych do zastosowania w monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim wytyczne zalecają: (Siła rekomendacji: A)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etanercept: podawany podskórnie 50 mg dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni; • Infliximab: podawany w postaci infuzji dożylnych 5 mg / kg w 0, 2 i 6 tygodniu; • Adalimumab: podawany podskórnie 80 mg (2 x 40 mg w dawce początkowej), a następnie wstrzyknięcie podskórne w dawce 40 mg co tydzień;

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Certolizumab: 400 mg, lub w przypadku pacjentów o masie ciała <90 kg: początkowo 400 mg w 2 i 4 tygodniu. Jako Inhibitory IL-12 / IL-23 możliwe do zastosowania wytyczne wymieniają: Ustekinumab: (a) Dla pacjentów ważących ≤100 kg: 45 mg podanych podskórnie początkowo i 4 tygodnie później (b) Dla pacjentów ważących > 100 kg: 90 mg podanych podskórnie początkowo i 4 tygodnie później (Siła rekomendacji: mocna) Inhibitory IL-17: zalecane jako opcja monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (Siła rekomendacji: A) • Secukinumab: 300 mg podawany podskórnie w tygodniu 0, 1, 2, 3 i 4; • Ixekizumab: 160 mg podawany podskórnie, a następnie 80 mg w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10, 12 • Brodalumab 210 mg podawany podskórnie w 0, 1, 2 tygodniu Inhibitory IL-23: • Tildrakizumab - zalecana dawka wynosi 100 mg podawana podskórnie przez lekarza w tygodniu 0 i 4, a następnie co 12 tygodni. • Risankizumab (aktualnie nie jest jeszcze zatwierdzony przez FDA) • Guselkumab: zalecany jako opcja monoterapii u dorosłego pacjenta z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego również u pacjentów z łuszczycą dłoni, stóp, paznokci i owłosionej skóry głowy, zalecana dawka guselkumabu wynosi 100 mg przez samodzielne wstrzyknięcie podskórne w tygodniu 0, 4 tygodnia, a następnie co 8 tygodni później; (siła rekomendacji: A) <p>Całkowita odpowiedź na leczenie antagonistami IL-23 jest najlepsza po około 12 tygodniach ciągłej terapii. Możliwe jest zwiększenie dawki u pacjentów którzy uzyskali tylko częściową odpowiedź na leczenie, lub włączenie np. leczenia miejscowego.</p> <p>Na chwilę obecną, brak badań dotyczących wpływu stosowania guselkumabu na wystąpienie nowotworów.</p> <p>Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów z immunosupresją i HIV.</p> <p>Ponowne rozpoczęcie/ wznowienie leczenia biologicznego po odstawieniu zależy od ciężkości choroby i liczby pominiętych dawek. Ponowne rozpoczęcie leczenia po przerwaniu przyjmowania lek biologicznego, może nie wywalać tak silnej odpowiedzi jak przy pierwszym cyklu leczenia.</p> <p>Etanercept jest jedynym lekiem biologicznym dopuszczonym do stosowania w łuszczycy plackowatej u dzieci w wieku od 4 do 17 lat. Ustekinumab można podawać dzieciom w wieku od 12 do 17 lat.</p>
	<p>Siła rekomendacji:</p> <p>A: Zalecenia oparte na spójnych i dobrej jakości dowodach, zorientowanych na pacjenta.</p> <p>Konflikt interesów: wybrani autorzy zgłosili potencjalny konflikt interesów (szczegółowe informacje dostępne w publikacji)</p>

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej zalecają rozpoczęcie terapii lekami biologicznym po niepowodzeniu terapii systemowej np. metotreksatem lub cyklosporyną. Ze względu na niedawną rejestrację guselkumabu przez FDA (lipiec 2017r.) większość wytycznych nie odnosi się jeszcze do zastosowania tej substancji w leczeniu biologicznym pacjentów.

Najnowsze odnalezione wytyczne American Academy of Dermatology (AAD) opublikowane w 2019 roku, zalecają guselkumab w monoterapii u dorosłego pacjenta z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego również u pacjentów z łuszczycą dłoni, stóp, paznokci i owłosionej skóry głowy.

Polskie Towarzystwo Dermatologiczne wymienia możliwość zastosowania guselkumabu, podkreślając jednocześnie jego skuteczność – 70% chorych uzyskuje PASI-75 po 12 tygodniach terapii.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy 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. Danuta 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 nie jest dostępne.		
prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Ustekinumab, etanercept, adalimumab, infliximab, sekukinumab, ksekizumab		
dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Mazowiecka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab, cetrolizumab pegol, sekukinumab, iksekizumab, brodalimumab, guselkumab, tildrakizumab, risankizumab, mirikizumab		Infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab

Tabela 8. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe

Ekspert	Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
dr n. med. Danuta Nowicka dolnośląska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Wskaźnik PASI 75 stanowi istotny cel terapeutyczny	Wskaźnik zmiany istotnej klinicznie nie został określony
prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Poprawa PASI 75	Poprawa we wskaźniku DLQI, minimum o 5 pkt.
dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek mazowiecka Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Odpowiedź na leczenie PASI 90/PASI 100	Redukcja nasilenia zmian skórnych minimum PASI 90 i DLQI5

Źródło: Korespondencja z ekspertami

3.5. Refundowane technologie medyczne


Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 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, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab, ustekinumab. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. 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	07613421020897	1944,00	2041,20	2041,20
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 40 mg	2 wstrzykiwacze	07613421020880	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	08809593170983	1137,24	1194,10	1194,10
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz.po 1 ml	08809593170969	2274,48	2388,20	2388,20
Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml	08809593170976	2274,48	2388,20	2388,20
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	1984,50
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	05909990618255	3780,00	3969,00	3969,00
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	05909990712755	3780,00	3969,00	3969,00
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	09002260025770	1498,50	1573,43	1573,43
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	09002260025794	2997,00	3146,85	3146,85
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	09002260025787	2997,00	3146,85	3146,85
1050.3, blokery TNF - infliksymab					
Flixabi, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	939,60	986,58	986,58
Remsima, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991086305	1289,52	1354,00	986,58
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 10. 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"> • Infliksymab (INF) • Adalimumab (ADA); • Ustekinumab (UST); • Sekukinumab (SEK); • Iksekizumab (IKS); 	<p>„Uwzględniając zapisy Programu lekowego, zalecenia kliniczne dotyczące ich stosowania, zapisy zawarte we wniosku refundacyjnym oraz rozkład chorych leczonych w Programie poszczególnymi lekami należy uznać, że komparatorami dla guselkumabu są: INF, ADA oraz UST a od listopada 2018 roku (tj. po dacie złożenia wniosku refundacyjnego) w związku z wejściem w życie nowej wersji Programu lekowego, również SEK i IKS.</p> <p>W ramach Programu lekowego finansowany jest również etanercept, jednak uznano, iż nie stanowi on komparatora dla guselkumabu, ponieważ aktualnie leczonych tym lekiem jest poniżej 2% spośród chorych zakwalifikowanych do Programu”.</p>	<p>Wybór komparatorów 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. Zgodnie z zapisami aktualnego 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. Po wezwaniu wnioskodawcy do uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych wśród komparatorów znalazł się dostępny aktualnie w ramach programu lekowego sekukinumab i iksekizumab (PASI>18).

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 Tremfya (guselkumab) stosowanego w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego jest 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 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy*

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> dorośli łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI >10, BSA>10 oraz DLQI >10) chorzy, którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod, lub u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie, lub którzy nie tolerują innych metod leczenia ogólnego 	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. łuszczycy plackowata o łagodnym nasileniu, łuszczycy inna niż plackowata.	Brak uwag
Interwencja	Guselkumab (dawkowanie zgodne z ChPL Tremfya®) 100 mg podawana podskórnie w tygodniach 0. i 4. A następnie dawki podtrzymujące podawane co 8 tygodni	Niezgodna z zarejestrowaną	Brak uwag
Komparatory	<p>Leki biologiczne finansowane w ramach Programu lekowego leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0), wybrane jako komparatory:</p> <ul style="list-style-type: none"> Adalimumab Infl ksymb Ustekinumab Sekukinumab Iksekizumab <p>Dawkowanie poszczególnych leków biologicznych zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych. Do analizy włączane</p>	Niezgodne z założeniami.	<p>Dla SEK i IKS uwzględniano wyłącznie badania dotyczące bezpośredniego porównania względem GUS.</p> 

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	będą badania dotyczące leków oryginalnych, jak i biopodobnych.		
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: odpowiedź na leczenie (PASI); jakość życia (DLQI); aktywność i nasilenie choroby (BSA, PGA); profil bezpieczeństwa	Niezgodne z założeniami.	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) • Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie • Publikacje w językach: polskim, angielskim, opublikowane w pełnym tekście 	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe. Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	Brak uwag

*W związku z nieodnalezieniem badań bezpośrednio porównujących wnioskowany lek z INF, UST wnioskodawca w celu wykonania metaanalizy sieciowej przeprowadził odrębne wyszukiwanie. Kryteria selekcji oraz strategia wyszukiwania dot. komparatorów znajdują się w AKL wnioskodawcy.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, przeglądów systematycznych i metaanaliz, dokonano przeszukania m.in. w: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) i The Cochrane Library oraz bazie Centre for Reviews and Dissemination. Dodatkowo przeszukano rejestry badań klinicznych: National Institutes of Health (NIH) oraz EU Clinical Trials Register (EU CTR).

W celu wykonania oceny bezpieczeństwa stosowania guselkumabu, 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.

Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 08.03.2018 r. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library, przeprowadzone dnia 28.05.2019 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

Do analizy wnioskodawcy włączono 2 badania randomizowane, porównujące wnioskowaną terapię GUS względem ADA:

- badanie VOYAGE 1 (publikacja Blauvelt 2017, publikacja Papp 2018)
- badanie VOYAGE 2 (publikacja Reich 2017)

W obydwu badaniach dokonano również porównania względem placebo.

Ponadto, do analizy klinicznej włączono publikację *Gordon 2018* – publikacja zawierająca wyniki łącznie dla badań *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2*, ze szczególnym uwzględnieniem wyników w podgrupach.

[Redacted text block]

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu: Voyage 1, Voyage 2, [Redacted]

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
<p>Voyage 1 (Papp 2018, Bluvett 2017) <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development LLC</p>	<p>Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy.</p> <p>Opis metody randomizacji: przydział blokowy (ang. permuted block method); przydział do grup GUS, PLC, ADA w stosunku 2:1:2</p> <p>Zaślepienie: Tak (podwójnie); Skala Jadad: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IIA Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 101 ośrodków</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Tak (Liczba utraconych pacjentów łącznie 92.</p> <p>Okres leczenia: 48 tygodni okresu Hipoteza badawcza: <i>superiority (non-inferiority w stosunku do wybranych punktów końcowych)</i></p>	<p>GUS w dawce 100 mg w 0., 4. i 12. tyg., a następnie co 8 tyg ADA w dawce 80 mg w 0. tyg., następnie w dawce 40 mg w 1. tyg., a następnie w dawce 40 mg podawanej co 2 tyg. aż do 47 tyg. PLC podawane w 0., 4. i 12. tyg., od 16. tyg. chorym stosującym PLC zaczęto podawać GUS w dawce 100 mg w 16. i 20. tyg., a następnie co 8 tyg. aż do 44. tyg.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorośli chorzy ze zdiagnozowanym łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (≥ 3 pkt. w skali IGA, ≥ 12 pkt. w skali PASI, $\geq 10\%$ BSA) przez co najmniej 6 miesięcy, • kandydaci do terapii systemowej lub fototerapii. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, którzy w przeszłości mieli lub obecnie mają objawy ciężkiego, postępującego lub niekontrolowanego stanu chorobowego • czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenie zostało zakończone w ostatnich 5 latach (wyjątek rak podstawnomórkowy skóry) • pacjenci ze stwierdzoną w wywiadzie gruźlicą lub jej aktywnymi objawami • pacjenci, którzy wcześniej otrzymali guselkumab lub adalimumab; inną terapię anty-TNF-α (w ciągu 3 miesięcy); inne leczenie ukierunkowane na IL-12/23, IL-17 lub IL-23 (6 miesięcy); lub jakiegokolwiek ogólnoustrojowe leki immunosupresyjne (np. metotreksat) lub fototerapia (4 tygodnie). <p><u>Liczebność populacji:</u></p> <p>Grupa badana GUS: N= 329 Grupa badana ADA: N= 334 Grupa kontrolna: N= 174</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u> Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli IGA 0/1 i PASI 90</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> Aktywność choroby: - zmiana nasilenia choroby w skali IGA; ss-IGA; f-PGA; hf-PGA; NAPSII.</p> <p>Ocena jakości życia: - oceniania w skali DLQI; - oceniana w skali PSSD, SF-36;</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgony • Zdarzenia/ działania niepożądane

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
Voyage 2 (Reich 2017) <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development LLC	Wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy. Opis metody randomizacji: przydział blokowy (ang. permuted block method), przydział do grup GUS, PLC, ADA w stosunku 2:1:1 Zaślepienie: Tak (podwójne); Skala Jadad: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IIA Wielośrodkowe, liczba ośrodków: Tak, 115 ośrodków Opis utraty chorych z badania: Tak, pełny opis (Liczba utraconych pacjentów 96) Okres leczenia: 24 tygodni okresu Hipoteza badawcza: superiority (non-inferiority w stosunku do wybranych punktów końcowych)	GUS w dawce 100 mg w 0., 4., 12. i 20. tyg. W 28. tygodniu ponowny przydział do grup otrzymujących PLC lub GUS w dawce 100 mg co 8 tygodni ADA w dawce 80 mg w 0. tyg., następnie w dawce 40 mg w 1. tyg., a następnie w dawce 40 mg podawanej co 2 tyg. aż do 23. tyg. PLC podawane w 0., 4. i 12. tyg., od 16. tyg. chorym stosującym PLC zaczęto podawać GUS w dawce 100 mg w 16. i 20. tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli chorzy ze zdiagnozowanym łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (≥ 3 pkt. w skali IGA, ≥ 12 pkt. w skali PASI, $\geq 10\%$ BSA) przez co najmniej 6 miesięcy • kandydaci do terapii systemowej lub fototerapii. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci, którzy w przeszłości mieli lub obecnie mają objawy ciężkiego, postępującego lub niekontrolowanego schorzenia • czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenie zostało zakończone w ostatnich 5 latach (wyjątek rak podstawnomórkowy skóry) • pacjenci z wywiadem lub objawami aktywnej gruźlicy. • pacjenci, którzy wcześniej otrzymali guse kumab lub adalimumab; inną terapię anty-TNF-α (w ciągu 3 miesięcy); inne leczenie ukierunkowane na IL-12/23, IL-17 lub IL-23 (6 miesięcy); lub jakiegokolwiek ogólnoustrojowe leki <u>Liczebność populacji:</u> Grupa badana GUS: N= 496 Grupa badana ADA: N= 248 Grupa kontrolna: N= 248	<u>Pierwszorzędowe:</u> Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli IGA 0/1 i PASI 90 i PASI 75 <u>Drugorzędowe:</u> Aktywność choroby: - zmiana nasilenia choroby w skali IGA; ss-IGA; f-PGA; hf-PGA; NAPSI. Ocena jakości życia: - oceniania w skali DLQI; - oceniana w skali PSSD, SF-36 <u>Bezpieczeństwo</u> - Zgony - Zdarzenia/ działania niepożądane

Szczegółowy opis badania *Voyage 1 i Voyage 2*, [redacted] znajduje się w rozdziale 3.8.1. AKL wnioskodawcy.

Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do metaanalizy sieciowej znajduje się w rozdz. 3.9 AKL Wnioskodawcy

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Badania bezpośrednio zostały zaklasyfikowane przez wnioskodawcę do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych zgodnie z wytycznymi AOTMIT z 2016 roku.

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań VOYAGE 1, VOYAGE 2 wnioskodawca przeprowadził zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.

W związku z zastosowaniem losowego przydziału do grup, utajnienia kodu randomizacji, opisem utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników ryzyko błędów wynikających z selekcji oraz związanych z wykluczeniem oraz z raportowaniem określono jako niskie.

Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z związanych ze znajomością interwencji oraz oceną punktów końcowych było niemożliwe do określenia z uwagi na brak wystarczających informacji zawartych w analizowanych badaniach.

Nie zidentyfikowano innych rodzajów błędów mogących mieć wpływ na obniżenie jakości danych.

[redacted]

Wyniki oceny jakości badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 wg wnioskodawcy zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 wg zaleceń Cochrane

Oceniany element	Badanie VOYAGE 1	Badanie VOYAGE 2
Metoda randomizacji	Niskie ryzyko błędu	Niskie ryzyko błędu
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie ryzyko błędu	Niskie ryzyko błędu
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Ryzyko niemożliwe do określenia	Ryzyko niemożliwe do określenia
Zaślepienie oceny efektów	Ryzyko niemożliwe do określenia	Ryzyko niemożliwe do określenia
Niekompletne dane nt. efektów	Niskie ryzyko błędu	Niskie ryzyko błędu
Selektywne raportowanie	Niskie ryzyko błędu	Niskie ryzyko błędu

Metaanaliza sieciowa**Komentarz analityków Agencji**

Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- w badaniach VOYAGE 1 i VOYAGE 2 jako kryterium włączenia wskazano poziom PASI ≥ 12 pkt, podczas gdy Program lekowy zakłada kwalifikację chorych od PASI ≥ 10 pkt;
- część wyników (głównie dla podgrup) przedstawiono jedynie w postaci skumulowanej (łącznie dla badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2). Taki sposób prezentacji danych uniemożliwia wnioskowanie na temat homogeniczności uzyskanych wyników w oparciu o parametr I2 oraz nie pozwala na przedstawienie wyników również w postaci wykresu typu forest plot (analogicznie do wyników dla punktów końcowych, dla których obliczenia przeprowadzono na podstawie danych z poszczególnych badań włączonych);
- kryteria włączenia chorych do badań nie wymagały niepowodzenia co najmniej 2 metod klasycznej terapii systemowej (przy czym należy podkreślić, że analiza przeprowadzona w podgrupach wykazała brak różnic w skuteczności GUS bez względu na rodzaj zastosowanego wcześniej leczenia – w każdej z podgrup wykazano znamienne statystycznie wyższą skuteczność GUS względem ADA. Ponadto należy podkreślić, że badania dla leków biologicznych są projektowane dla populacji chorych, która zgodnie z wiedzą kliniczną mogłaby odnieść największe korzyści z zastosowania określonej interwencji, a zapisy Programu lekowego sztucznie zawężają tę populację. Z tego względu dla większości leków biologicznych nie są dostępne badania w pełni odpowiadające zapisom programów lekowych);

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- brak badań bezpośrednio porównujących GUS z INF, GUS z UST, GUS z IKS;

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- brak badań dla bezpośredniego porównania guselkumabu względem infliksymabu oraz ustekinumabu.
- ;
- brak możliwości zestawienia wyników długookresowej oceny bezpieczeństwa ze względu na brak takich danych dla guselkumabu (dostępne wyłącznie dane przedstawione w postaci pacjentolat);

- ograniczone, niskiej jakości i bez porównania z grupą kontrolną dane dotyczące długookresowej oceny skuteczności leku;
- 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);

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:



4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

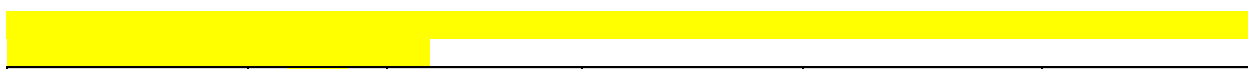
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Porównanie bezpośrednie GUS vs. SEK

Odpowiedź na leczenie została oceniana w skali PASI. Wskaźnik ten przedstawia stopień nasilenia zmian łuszczycowych u chorego, dzięki niemu określa się stopień nasilenia łuszczycy, a także poprawę w leczeniu.

Odpowiedź PASI:

- PASI 50 - oznacza 50% zmniejszenie wskaźnika PASI;
- PASI 75 – oznacza 75% zmniejszenie wskaźnika PASI;
- PASI 90 – oznacza 90 % zmniejszenie wskaźnika PASI.



Porównanie bezpośrednie GUS vs. ADA

- **Kontrola objawów choroby – odpowiedź na leczenie w skali PASI**

Odpowiedź na leczenie została oceniana w skali PASI. Wskaźnik ten przedstawia stopień nasilenia zmian łuszczycowych u chorego, dzięki niemu określa się stopień nasilenia łuszczycy, a także poprawę w leczeniu. Ocenie poddane zostają: głowa, tułów, kończyny dolne oraz górne.

Przeprowadzono metaanalizę na podstawie danych pochodzących z badań VOYAGE 1 (16 tygodniowy okres obserwacji) oraz VOYAGE 2 (24 tygodniowy okres obserwacji), która wykazała znamienne statystycznie wyższy odsetek chorych poddanych terapii GUS w porównaniu z ADA, uzyskujących odpowiedź PASI 100, PASI 90 i PASI 75.

Podczas 48 tygodniowego okresu obserwacji pacjentów w badaniu VOYAGE 1, w zakresie odpowiedzi na leczenie, guselkumab wskazuje istotną statystycznie przewagę nad adalimumabem, Również wyniki dla PASI 100 i PASI 90 uzyskane podczas leczenia guselkumabem (48. Tyg.) były wyższe, niż te osiągnięte po 16 i 24 tygodniu obserwacji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali PASI w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia w populacji ogółem.

Badanie	OBS. [tyg.]	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
PASI 100									
VOYAGE 1	16	123 (37,4)	329	57 (17,1)	334	2,90 (2,02; 4,17)	0,20 (0,14; 0,27)	5 (4; 8)	TAK
VOYAGE 2		169 (34,1)	496	51 (20,6)	248	2,00 (1,39; 2,86)	0,14 (0,07; 0,20)	8 (5; 15)	TAK
Wynik metaanalizy		292 (35,4)	825	108 (18,6)	582	2,41 (1,67; 3,47)	0,17 (0,10; 0,24)*	6 (5; 10)	TAK
VOYAGE 1	24	146 (44,4)	329	83 (24,9)	334	2,41 (1,73; 3,36)	0,20 (0,12; 0,27)	5 (4; 9)	TAK
VOYAGE 2		219 (44,2)	496	66 (26,6)	248	2,18 (1,56; 3,04)	0,18 (0,11; 0,25)	6 (4; 10)	TAK
Wynik metaanalizy		365 (44,2)	825	149 (25,6)	582	2,29 (1,81; 2,90)	0,19 (0,14; 0,24)	6 (5; 8)	TAK
VOYAGE 1	48	156 (47,4)	329	78 (23,4)	334	2,96 (2,12; 4,13)	0,24 (0,17; 0,31)	5 (4; 6)	TAK
PASI 90									
VOYAGE 1	16	241 (73,3)	329	166 (49,7)	334	2,77 (2,00; 3,84)	0,24 (0,16; 0,31)	5 (4; 7)	TAK
VOYAGE 2		347 (70,0)	496	116 (46,8)	248	2,65 (1,93; 3,63)	0,23 (0,16; 0,31)	5 (4; 7)	TAK
Wynik metaanalizy		588 (71,3)	825	282 (48,5)	582	2,71 (2,16; 3,40)	0,23 (0,18; 0,29)	5 (4; 6)	TAK
VOYAGE 1	24	264 (80,2)	329	177 (53,0)	334	3,60 (2,55; 5,09)	0,27 (0,20; 0,34)	4 (3; 5)	TAK
VOYAGE 2		373 (75,2)	496	136 (54,8)	248	2,50 (1,81; 3,45)	0,20 (0,13; 0,28)	5 (4; 8)	TAK
Wynik metaanalizy		637 (77,2)	825	313 (53,8)	582	2,98 (2,08; 4,27)	0,24 (0,19; 0,29)	5 (4; 6)	TAK
VOYAGE 1	48	251 (76,3)	329	160 (47,9)	334	3,50 (2,51; 4,88)	0,28 (0,21; 0,35)	4 (3; 5)	TAK
PASI 75									
VOYAGE 1	16	300 (91,2)	329	244 (73,1)	334	3,82 (2,43; 5,99)	0,18 (0,12; 0,24)	6 (5; 9)	TAK
VOYAGE 2		428 (86,3)	496	170 (68,5)	248	2,89(1,99; 4,18)	0,18 (0,11; 0,24)	6 (5; 10)	TAK
Wynik metaanalizy		728 (88,2)	825	414 (71,1)	582	3,27 (2,45; 4,34)	0,18 (0,14; 0,22)	6 (5; 8)	TAK
VOYAGE 1	24	300 (91,2)	329	241 (72,2)	334	3,99 (2,55; 6,26)	0,19 (0,13; 0,25)	6 (4; 8)	TAK
VOYAGE 2		442 (89,1)	496	176 (71,0)	248	3,35 (2,26; 4,96)	0,18 (0,12; 0,24)	6 (5; 9)	TAK
Wynik metaanalizy		742 (89,9)	825	417 (71,6)	582	3,64 (2,71; 4,89)	0,19 (0,14; 0,23)	6 (5; 8)	TAK
VOYAGE 1	48	289 (87,8)	329	209 (62,6)	334	4,32 (2,90; 6,43)	0,25 (0,19; 0,32)	4 (4; 6)	TAK

* metaanaliza przeprowadzona metodą efektów losowych

- **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.

Po przeprowadzeniu metaanalizy na podstawie wyników z badania VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2 wykazano, że po 16 i 24 tyg. w grupie chorych z wynikiem ≥ 1 w skali DLQI na początku badania istotnie statystycznie częściej osiągnęto wynik 0/1 w grupie otrzymującej GUS niż w grupie otrzymującej ADA.

W okresie 48 tyg. wynik 0/1 w skali DLQI osiągnęto istotnie statystycznie częściej w grupie GUS niż w grupie ADA.

Wartości NNT mogą świadczyć o dużej sile badanej interwencji.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Liczba chorych, u których odnotowano odpowiedź na leczenie w skali DLQI w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia w populacji ogółem

Badanie	OBS. [tyg.]	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Wynik 0/1 w skali DLQI – chorzy z wynikiem >1 na początku badania									
VOYAGE 1	16	180 (56,3)	320	123 (38,6)	319	2,05 (1,49; 2,81)	0,18 (0,10; 0,25)	6 (4; 10)	TAK
VOYAGE 2		254 (51,7)	491	96 (39,0)	246	1,67 (1,23; 2,29)	0,13 (0,05; 0,20)	8 (5; 20)	TAK
Wynik metaanalizy		434 (53,5)	811	219 (38,8)	565	1,85 (1,48; 2,31)	0,15 (0,10; 0,21)	7 (5; 10)	TAK
VOYAGE 1	24	195 (60,9)	320	126 (39,5)	319	2,39 (1,74; 3,28)	0,21 (0,14; 0,29)	5 (4; 8)	TAK
VOYAGE 2		283 (57,6)	491	101 (41,1)	246	1,95 (1,43; 2,67)	0,17 (0,09; 0,24)	6 (5; 12)	TAK
Wynik metaanalizy		478 (58,9)	811	227 (40,2)	565	2,16 (1,73; 2,69)	0,19 (0,14; 0,24)	6 (5; 8)	TAK
VOYAGE 1	48	200 (62,5)	320	124 (38,9)	319	2,62 (1,90; 3,61)	0,24 (0,16; 0,31)	5 (4; 7)	TAK

Redukcja względem wartości początkowych w skali DLQI po 16 i 24 tygodniach jest istotnie statystycznie wyższa w grupie chorych otrzymujących GUS niż w grupie chorych przyjmujących ADA.

O skuteczności interwencji świadczy również wynik otrzymany od pacjentów, którzy byli obserwowani przez 48 tyg., ponieważ różnica pomiędzy badanymi grupami jest istotnie wyższa u osób poddanych terapii GUS.

Tym samym uzyskane wyniki świadczą o wyższej jakości życia chorych poddanych terapii GUS w porównaniu z tymi, którzy przyjmowali ADA.

Szczegółowe dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali DLQI w czasie 16, 24 oraz 48 tygodni leczenia w populacji ogółem.

Badanie	OBS. [tyg.]	GUS		ADA		MD (95% CI)	IS
		Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku względem wartości początkowych w skali DLQI							
VOYAGE 1	16	-11,2 (7,24)	322	-9,3 (7,80)	328	-1,90 (-3,06; -0,74)	TAK
VOYAGE 2		-11,3 (6,8)	496	-9,7 (6,8)	248	-1,60 (-2,64; -0,56)	TAK
Wynik metaanalizy		n/d	818	n/d	576	-1,73 (-2,51; -0,96)	TAK
VOYAGE 1	24	-11,6 (7,55)	322	-9,5 (7,89)	328	-2,10 (-3,29; -0,91)	TAK
VOYAGE 2		-11,9 (7,0)	495	-9,9 (7,4)	247	-2,00 (-3,11; -0,89)	TAK
Wynik metaanalizy		n/d	817	n/d	575	-2,05 (-2,86; -1,24)	TAK
VOYAGE 1	48	-11,8 (7,87)	322	-9,2 (8,27)	328	-2,60 (-3,84; -1,36)	TAK

Metaanaliza sieciowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie GUS vs. SEK



Porównanie bezpośrednie GUS vs. ADA

Podczas 48 tygodniowego czasu trwania badania VOYAGE 1 odnotowano jedynie jeden przypadek zgonu u chorego stosującego ADA, jednakże spowodowany był on gronkowcowym zapaleniem płuc. W badaniu VOYAGE 2 nie odnotowano zgonów.

- **Zdarzenia niepożądane ogółem**

Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych, na podstawie wyników badania VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2, u chorych stosujących GUS lub ADA, biorąc po uwagę wszystkie analizowane okresy czasu, jest bardzo zbliżona a różnica ta nie wykazuje istotności statystycznej. Występowanie zakażeń i zarażeń pasożytniczych było porównywalne w grupie chorych stosujących GUS oraz ADA (25,8% vs. 25,5% w 16. tygodniu oraz 52,3% vs. 50,2% w 48. tygodniu).

Najczęstszym zdarzeniem niepożądającym występującym w badaniu VOYAGE 1 było zapalenie nosogardzieli oraz zakażenia górnych dróg oddechowych.

Na podstawie wyników z przeprowadzonej metaanalizy, odnotowano istotnie statystycznie częściej występowanie zapalenie górnych dróg oddechowych w czasie 16 tygodni w grupie chorych stosujących GUS niż w grupie stosującej ADA (5,0% vs. 3,4%).

Badanie VOYAGE 1 z 48. tygodniowym czasem obserwacji wykazało znamienne statystycznie wyższą częstość występowania rumienia w miejscu wstrzyknięcia w grupie chorych poddanych terapii ADA- 2,4% vs. GUS 6,6%.

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Badanie	OBS. [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
VOYAGE 2	16	Ogółem	235 (47,6)	494	120 (48,4)	248	0,97 (0,71; 1,31)	-0,01 (-0,08; 0,07)	NIE
VOYAGE 1			170 (51,7)	329	170 (51,1)	333	1,03 (0,76; 1,39)	0,01 (-0,07; 0,08)	NIE
Wynik metaanalizy			405 (49,2)	823	290 (49,9)	581	1,00 (0,80; 1,24)	-0,007 (-0,05; 0,05)	NIE
VOYAGE 2	28	Ogółem	288 (58,3)	494	156 (62,9)	248	0,82 (0,60; 1,13)	-0,05 (-0,12; 0,03)	NIE
VOYAGE 1	48		243 (73,9)	329	248 (74,5)	333	0,97 (0,68; 1,37)	-0,01 (-0,07; 0,06)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
VOYAGE 1	16	Ogółem	85 (25,8)	329	85 (25,5)	333	1,02 (0,72; 1,44)	0,003 (-0,06; 0,07)	NIE
VOYAGE 2			106 (21,5)	494	58 (23,4)	248	0,89 (0,62; 1,29)	-0,02 (-0,08; 0,04)	NIE
Wynik metaanalizy			191 (23,2)	823	143 (24,6)	581	0,96 (0,74; 1,23)	-0,01 (-0,05; 0,04)	NIE
VOYAGE 2	28	Ogółem	153 (31,0)	494	87 (35,1)	248	0,83 (0,60; 1,15)	-0,04 (-0,11; 0,03)	NIE
VOYAGE 1	48		172 (52,3)	329	167 (50,2)	333	1,09 (0,80; 1,48)	0,02 (-0,05; 0,10)	NIE
VOYAGE 1	16	Ogółem, wymagające terapii	20 (6,1)	329	24 (7,2)	333	0,83 (0,45; 1,54)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
VOYAGE 2			35 (7,1)	494	19 (7,7)	248	0,92 (0,51; 1,64)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
Wynik metaanalizy			55 (6,7)	823	43 (7,4)	581	0,88 (0,58; 1,34)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
VOYAGE 2	28	Ogółem	58 (11,7)	494	29 (11,7)	248	1,00 (0,63; 1,61)	0,0005 (-0,05; 0,05)	NIE
VOYAGE 1	48		54 (16,4)	329	60 (18,0)	333	0,89 (0,60; 1,34)	-0,02 (-0,07; 0,04)	NIE
VOYAGE 1	16	Zapalenie nosogardziel i	30 (9,1)	329	35 (10,5)	333	0,85 (0,51; 1,43)	-0,01 (-0,06; 0,03)	NIE
VOYAGE 2			35 (7,1)	494	20 (8,1)	248	0,87 (0,49; 1,54)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
Wynik metaanalizy			65 (7,9)	823	55 (9,5)	581	0,86 (0,59; 1,26)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
VOYAGE 2	28	Ogółem	51 (10,3)	494	34 (13,7)	248	0,72 (0,46; 1,15)	-0,03 (-0,08; 0,02)	NIE
VOYAGE 1	48		83 (25,2)	329	74 (22,2)	333	1,18 (0,82; 1,69)	0,03 (-0,03; 0,09)	NIE
VOYAGE 1	16	Zapalenie górných dróg oddechowy ch	25 (7,6)	329	16 (4,8)	333	1,63 (0,85; 3,11)	0,03 (-0,01; 0,06)	NIE
VOYAGE 2			16 (3,2)	494	4 (1,6)	248	2,04 (0,68; 6,17)	0,02 (-0,01; 0,04)	NIE
Wynik metaanalizy			41 (5,0)	823	20 (3,4)	581	1,74 (1,00; 3,03)	0,02 (0,00; 0,04)	TAK
VOYAGE 2	28	Ogółem	25 (5,1)	494	10 (4,0)	248	1,27 (0,60; 2,69)	0,01 (-0,02; 0,04)	NIE
VOYAGE 1	48		47 (14,3)	329	42 (12,6)	333	1,15 (0,74; 1,81)	0,02 (-0,04; 0,07)	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
VOYAGE 1	48	Rak piersi	1 (0,3)	329	0 (0,0)	333	7,48 (0,15; 376,97)	0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VOYAGE 2	28	Rak prostaty	1 (0,2)	494	0 (0,0)	248	4,49 (0,07; 286,27)	0,002 (-0,01; 0,01)	NIE
VOYAGE 1	48		1 (0,3)	329	0 (0,0)	333	7,48 (0,15; 376,97)	0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VOYAGE 1	16	NMSC	1 (0,3)	329	0 (0,0)	333	7,48 (0,15; 376,97)	0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VOYAGE 2			0 (0,0)	494	0 (0,0)	248	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Wynik metaanalizy			1 (0,1)	823	0 (0,0)	581	7,48 (0,15; 376,97)	0,00 (-0,00; 0,01)	NIE
VOYAGE 2	28	Ogółem	1 (0,2)	494	0 (0,0)	248	4,49 (0,07; 286,27)	0,002 (-0,01; 0,01)	NIE
VOYAGE 1	48		2 (0,6)	329	1 (0,3)	333	2,03 (0,18; 22,50)	0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VOYAGE 1	16	Rak podstawnek omórkowy skóry	1 (0,3)	329	0 (0,0)	333	7,48 (0,15; 376,97)	0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
	48		2 (0,6)	329	1 (0,3)	333	2,03 (0,18; 22,50)	0,003 (-0,01; 0,01)	NIE
VOYAGE 2	28	Rak koleczystoko	1 (0,2)	494	0 (0,0)	248	4,49 (0,07; 286,27)	0,002 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie	OBS. [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
		mórkowy skóry							
Zaburzenia układu nerwowego									
VOYAGE 1	16	Ból głowy	12 (3,6)	329	13 (3,9)	333	0,93 (0,42; 2,07)	-0,003 (-0,03; 0,03)	NIE
VOYAGE 2			25 (5,1)	494	5 (2,0)	248	2,59 (0,98; 6,85)	0,03 (0,004; 0,06)	TAK
Wynik metaanalizy			37 (4,5)	823	18 (3,1)	581	1,50 (0,55; 4,09)***	0,01 (-0,02; 0,05)	NIE
VOYAGE 2	28		29 (5,9)	494	9 (3,6)	248	1,66 (0,77; 3,56)	0,02 (-0,01; 0,05)	NIE
VOYAGE 1	48		18 (5,5)	329	25 (7,5)	333	0,71 (0,38; 1,33)	-0,02 (-0,06; 0,02)	NIE
Zaburzenia serca									
VOYAGE 1	16	Poważne zaburzenia sercowo- naczyniowe	1 (0,3)	329	1 (0,3)	333	1,01 (0,06; 16,25)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
VOYAGE 2			0 (0,0)	494	1 (0,4)	248	0,05 (0,0008; 3,20)	-0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
Wynik metaanalizy			1 (0,1)	823	2 (0,3)	581	0,45 (0,06; 3,25)	-0,00 (-0,01; 0,00)	NIE
VOYAGE 2	28		1 (0,2)**	494	1 (0,4)**	248	0,50 (0,03; 8,04)	-0,002 (-0,01; 0,01)	NIE
VOYAGE 1	48		1 (0,3)	329	1 (0,3)	333	1,01 (0,06; 16,25)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
VOYAGE 1	48	Choroba Crohna	0 (0,0)	329	0 (0,0)	333	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									
VOYAGE 1	16	Świąd	5 (1,5)	329	7 (2,1)	333	0,72 (0,23; 2,29)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
	48		8 (2,4)	329	12 (3,6)	333	0,67 (0,27; 1,65)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej									
VOYAGE 1	16	Ból stawów	11 (3,3)	329	9 (2,7)	333	1,25 (0,51; 3,05)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
	48		18 (5,5)	329	16 (4,8)	333	1,15 (0,57; 2,29)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE
	16	Ból pleców	6 (1,8)	329	4 (1,2)	333	1,53 (0,43; 5,46)	0,01 (-0,01; 0,02)	NIE
	48		12 (3,6)	329	17 (5,1)	333	0,70 (0,33; 1,50)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE
Zaburzenia ogóle i stany w miejscu podania									
VOYAGE 1	16	Rumień w miejscu wstrzyknięci a	6 (1,8)	329	15 (4,5)	333	0,39 (0,15; 1,03)	-0,03 (-0,05; - 0,0003)	TAK
VOYAGE 2			34 (6,9)	494	6 (2,6)	248	2,98 (1,23; 7,20)	0,04 (0,02; 0,07)	TAK
Wynik metaanalizy			40 (4,9)	823	21 (3,6)	581	1,27 (0,72; 2,22)***	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
VOYAGE 1	48		8 (2,4)	329	22 (6,6)	333	0,35 (0,15; 0,80)	-0,04 (-0,07; -0,01)	TAK

* odnotowanym zdarzeniem u obu chorych było zapalenie tkanki łącznej

** między 16. a 48. Tygodniem badania odnotowanymi zdarzeniami w grupie GUS był ropień w okolicy uda oraz zapalenie tkanki łącznej z pooperacyjnym zakażeniem rany, natomiast w grupie ADA- ropień jamy brzusznej i gronkowcowe zapalenie płuc ze skutkiem śmiertelnym

*** u 1 (0,4%) chorego wystąpiła gruźlica rozsiana

• Ciężkie zdarzenia niepożądane

Po przeprowadzeniu analizy dotyczącej występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszący 16, 24 i 48 tygodni, nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy pacjentami przyjmującymi GUS i ADA. Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze występują bardzo rzadko, jednakże można zaobserwować minimalną różnicę w częstości występowania na niekorzyść ADA.

Ciężkie zdarzenia niepożądane przeanalizowano w ujęciu ogólnym oraz przedstawiono poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane jakie odnotowano.

Tabela 22. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych

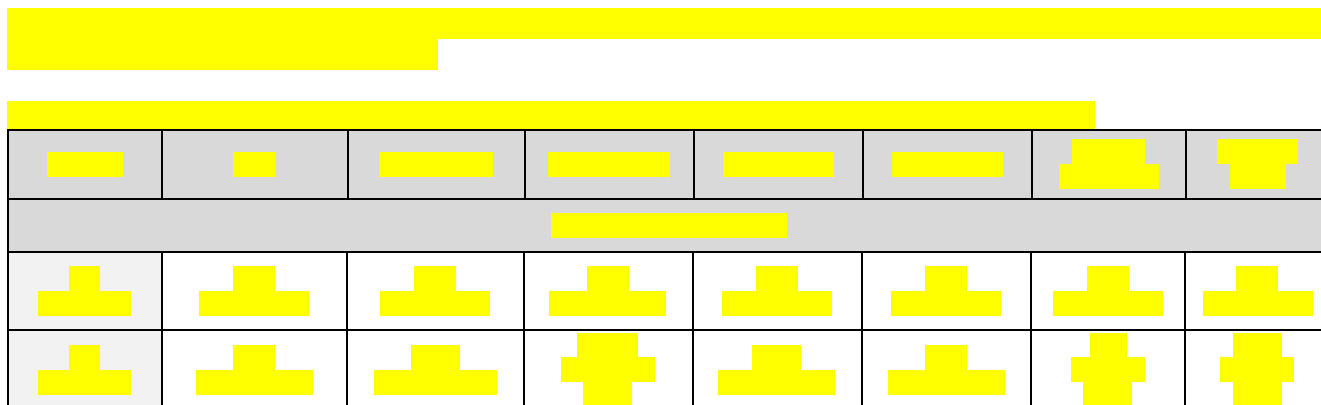
Badanie	OBS. [tyg.]	Punkt końcowy	GUS		ADA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane									
VOYAGE 1	16	Ogółem	8 (2,4)	329	6 (1,8)	333	1,36(0,47; 3,96)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
VOYAGE 2			8 (1,6)	494	6 (2,4)	248	0,66 (0,23; 1,93)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
Wynik metaanalizy			16 (1,9)	823	12 (2,1)	581	0,96 (0,45; 2,04)	-0,001 (-0,02; 0,01)	NIE
VOYAGE 2	28	Ogółem	18 (3,6)	494	9 (3,6)	248	1,00 (0,44; 2,27)	0,0001 (-0,03; 0,03)	NIE
VOYAGE 1	48		16 (4,9)	329	15 (4,5)	333	1,08 (0,53; 2,23)	0,004 (-0,03; 0,04)	NIE
Wynik metaanalizy	16 (1,9)		823	12 (2,1)	581	0,96 (0,45; 2,04)	-0,001 (-0,02; 0,01)	NIE	
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
VOYAGE 1	16	Ogółem	0 (0,0)	329	2 (0,6)	333	0,14 (0,01; 2,19)	-0,01 (-0,02; 0,004)	NIE
VOYAGE 2			1 (0,2)	494	2 (0,8)	248	0,25 (0,02; 2,76)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
Wynik metaanalizy			1(0,1)	823	4 (0,7)	581	0,23 (0,03; 1,50)	-0,01 (-0,01; 0,00)	NIE
VOYAGE 2	28	Ogółem	3 (0,6)	494	3 (1,2)	248	0,50 (0,10; 2,49)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
VOYAGE 1	48		2 (0,6)	329	3 (0,9)**	333	0,67 (0,11; 4,05)	-0,003 (-0,02; 0,01)	NIE
Wynik metaanalizy	1(0,1)		823	4 (0,7)	581	0,23 (0,03; 1,50)	-0,01 (-0,01; 0,00)	NIE	
VOYAGE 2	28	Zapalenie oskrzeli	1 (0,2)	494	0 (0,0)	248	4,49 (0,07; 286,27)	0,002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Róża	1 (0,2)	494	0 (0,0)	248	4,49 (0,07; 286,27)	0,002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Zakażenie tkanek miękkich	1 (0,2)	494	0 (0,0)	248	4,49 (0,07; 286,27)	0,002 (-0,01; 0,01)	NIE
		Gruźlica	0 (0,0)	494	2 (0,8)	248	0,05 (0,003; 0,95)	-0,01 (-0,02; 0,005)	NIE
		Ropień w miejscu wstrzyknięcia	0 (0,0)	494	1 (0,4)	248	0,05 (0,0008; 3,20)	-0,004 (-0,01; 0,01)	NIE

* odnotowanym zdarzeniem u obu chorych było zapalenie tkanki łącznej

** między 16. A 48. Tygodniem badania odnotowanymi zdarzeniami w grupie GUS był ropień w okolicy uda oraz zapalenie tkanki łącznej z pooperacyjnym zakażeniem rany, natomiast w grupie ADA- ropień jamy brzusznej i gronkowcowe zapalenie płuc ze skutkiem śmiertelnym

*** u 1 (0,4%) chorego wystąpiła gruźlica rozsiana

Metaanaliza sieciowa



4.2.2. Długookresowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa guselkumabu

W ramach długookresowej analizy skuteczności i bezpieczeństwa GUS zaprezentowano wyniki dla okresu obserwacji wynoszącego 52 i 100 tygodni dla badania VOYAGE 1 oraz 72 tygodnie dla badania VOYAGE 2.

W okresie obserwacji wynoszącym 52. tygodnie, 94% pacjentów osiągnęło odpowiedź PASI 75, zaś 81,5 % PASI 90. Po 100 tygodniach odsetki te były jeszcze wyższe i wyniosły odpowiednio ok. 96,8% i 83,8%.

Odpowiedź PASI 90 u pacjentów leczonych guselkumabem, w badaniu VOYAGE 2 wystąpiła u 86% leczonych.

Ponad połowa chorych leczona GUS przez odpowiednio 52 i 100 tygodni uzyskała całkowitą eliminację zmian łuszczykowych ze skóry (IGA 0).

Szczegółowe zestawienie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Liczba chorych u których odnotowano redukcję wyniku względem wartości początkowych w skali PASI-75, PASI-90 oraz IGA 0 po 52, 72, 100 tygodniach.

Badnie (publikacja)	Punkt końcowy	GUS		Jakość wyników w skali GRADE	Waga punktu końcowego w skali GRADE	
		n (%)	N			
VOYAGE 1 (dane niepublikowane 1)	PASI-75*	Po 52 tyg.	284 (94,0)	302	niska	krytyczna
		Po 100 tyg.	275 (96,8)	284	niska	krytyczna
VOYAGE 1 (dane niepublikowane 1)	PASI-90*	Po 52 tyg.	246 (81,5)	302	niska	krytyczna
		Po 100 tyg.	238 (83,8)	284	niska	krytyczna
VOYAGE 2 (dane niepublikowane 2)	PASI-90*	Po 72 tyg.	166 (86,0)	193	niska	krytyczna
VOYAGE 1 (dane niepublikowane 1)	IGA 0*	Po 52 tyg.	165 (54,6)	302	niska	krytyczna
		Po 100 tyg.	156 (54,6)	284	niska	krytyczna

* analizowano u chorych, u których łuszczyca obejmowała co najmniej 10% powierzchni ciała w chwili kwalifikacji do badania.

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Tremfya Wnioskodawca w AKL przedstawił dokument FDA z 2017 roku. W publikacji zwrócono uwagę na zachowanie środków ostrożności dotyczących szczególnie zakażenia grzybicą przed rozpoczęciem terapii guselkumabem oraz monitorowanie chorych w tym

zakresie. Zalecono również, aby przed rozpoczęciem terapii GUS rozważyć aktualizację szczepień ochronnych, przy czym istotne jest, aby nie stosować szczepionek żywych.

Wszystkie te informacje, są zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Tremfya (guselkumab) i odstąpiono od szczegółowego opisywania.

Informacje na podstawie ChPL Tremfya:

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym było zakażenie górnych dróg oddechowych.

Często występowało również: zapalenie żołądka i jelit, zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, zakażenie grzybicze skóry, ból głowy, biegunka, pokrzywka, ból stawów, rumień w miejscu wstrzyknięcia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Możliwość identyfikacji produktu

W celu poprawy możliwości identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, nazwę handlową oraz numer serii podanego produktu należy wyraźnie odnotować w dokumentacji.

- Zakażenia

Produkt leczniczy Tremfya® może zwiększać ryzyko zakażeń. Nie należy rozpoczynać podawania GUS chorym z jakimkolwiek istotnym klinicznie czynnym zakażeniem do czasu jego wyleczenia lub gdy wdrożono odpowiednie leczenie.

Chorych leczonych produktem leczniczym Tremfya® należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, sugerujących istnienie zakażenia. W przypadku wystąpienia u chorego istotnej klinicznie lub ciężkiej infekcji lub braku odpowiedzi na standardowe leczenie, chory powinien być ściśle monitorowany, a GUS nie należy podawać, aż do momentu ustąpienia objawów infekcji.

- Badanie w celu wykrycia gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia

Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Tremfya® należy ocenić, czy chory nie jest zakażony gruźlicą.

Chorzy, którzy otrzymują GUS, powinni być monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy w czasie leczenia oraz po jego zakończeniu.

Przed podaniem GUS należy rozpocząć terapię przeci gruźliczą u chorych z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić wcześniejszego, właściwie przeprowadzonego leczenia.

- Reakcje nadwrażliwości

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy zastosować odpowiednie leczenie i zaprzestać podawania produktu leczniczego Tremfya®.

- Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia GUS należy rozważyć zaktualizowanie wszystkich odpowiednich szczepień, zgodnie z obowiązującym programem szczepień. Nie należy podawać żywych szczepionek równocześnie z produktem leczniczym Tremfya®.

Brak dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na żywe lub inaktywowane szczepionki u chorych otrzymujących produkt GUS.

Przed rozpoczęciem szczepienia żywą szczepionką wirusową lub bakteryjną terapia produktem leczniczym Tremfya® powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 12 tygodni po podaniu ostatniej dawki i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie leku powinna zapoznać się z ChPL właściwej szczepionki w celu uzyskania dodatkowych informacji oraz wytycznych na temat podawania leków immunosupresyjnych po wykonaniu szczepienia.

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

W celu odnalezienia/zaktualizowania komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tremfya 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 25.04.2019 r., z zastosowaniem słów kluczowych 'tremfya', 'guselkumab'.

URPL

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tremfya.

FDA

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Tremfya.

4.3. Komentarz Agencji

W celu odnalezienia badań oceniających skuteczność wnioskowanej interwencji, wnioskodawca dokonał przeszukiwania w bazach danych Medline, Embase i Cochrane library. W wyniku wykonanego przeglądu odnaleziono 2 badania VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2 dotyczące bezpośredniego porównania GUS vs. ADA (4 publikacje): Blauvelt 2017, Papp 2017, Gordon 2018, Reich 2017) oraz [redacted]. Szczegółowe wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych znajdują się w rozdziale 3. AKL wnioskodawcy.

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie określonych punktów końcowych, takich jak: ocena odpowiedzi chorych na leczenie (PASI), aktywność choroby oraz oceny jakości życia. Wyniki porównania GUS vs. ADA otrzymano na podstawie 16, 24, 48 tygodniowego czasu obserwacji. Przeprowadzona analiza wyników obu badań wykazała wyższą skuteczność GUS w porównaniu do ADA. Uzyskane wyniki wskazują, że znacznie wyższe odsetki chorych leczonych GUS w porównaniu do ADA osiągają odpowiedź PASI 100, PASI 90, PASI 75.

Częstość występowania jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas przyjmowania GUS vs. ADA jest porównywalna i nie wpływa na poziom bezpieczeństwa terapii, gdyż występowały one u pojedynczych pacjentów.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było spełniającej wymogi formalne określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Tremfya (guselkumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę płackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Guselkumab (GUS) porównano z adalimumabem (ADA), infliksimabem (INF), ustekinumabem (UST) i sekukinumabem (SEK). Analiza użyteczności kosztów z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ + pacjenta). Schemat modelu Markowa wnioskodawcy przedstawiono na rysunku *Schemat modelu wnioskodawcy* poniżej.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Uwzględnione koszty

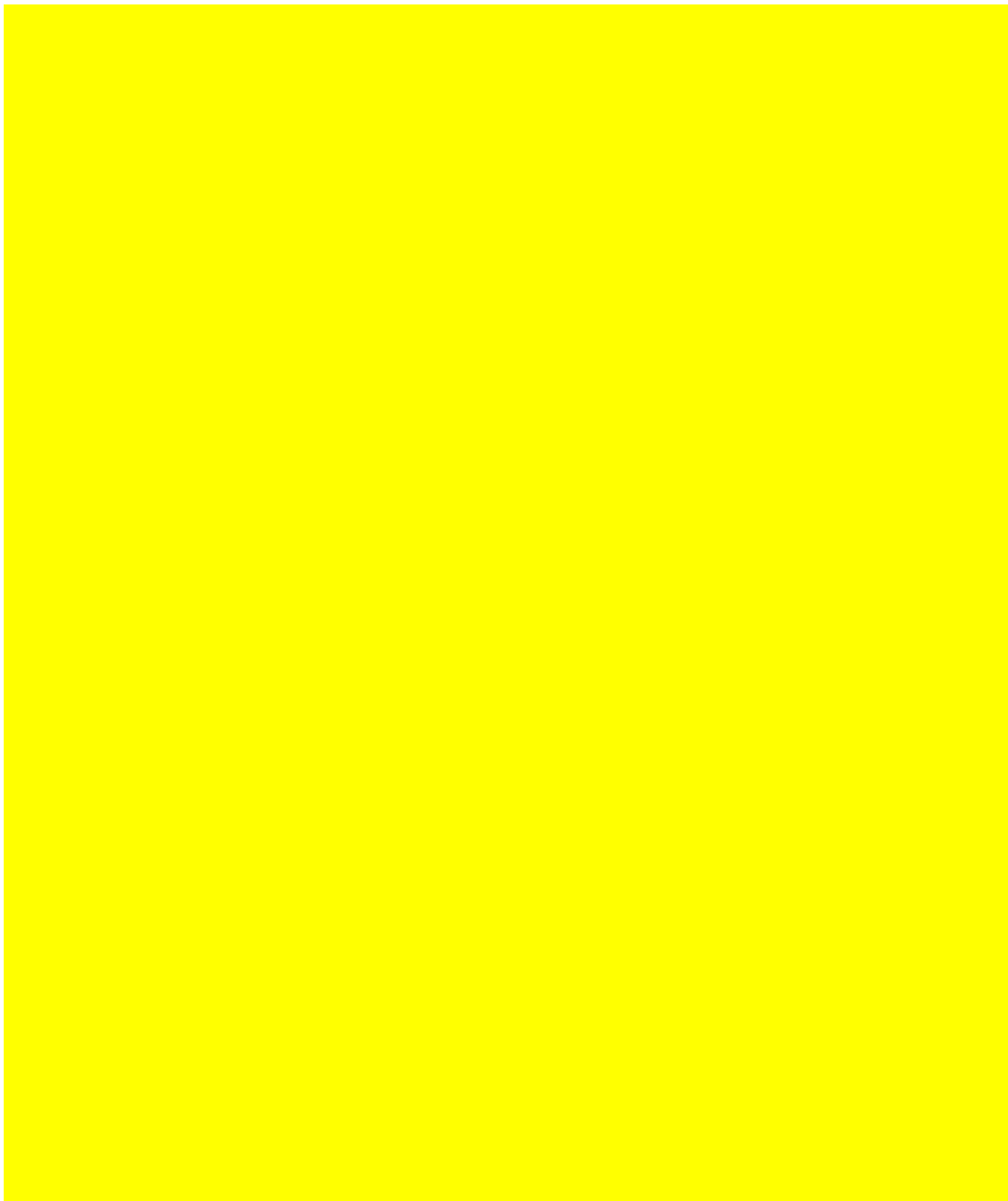
Uwzględniono koszty leków oraz ich podania, koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, koszty fototerapii oraz koszty zdarzeń niepożądanych.

Użyteczności stanów zdrowia

Na podstawie Pickard 2017.

Dyskontowanie

3,5% dla efektów zdrowotnych, 5% dla kosztów.



Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Parametr	GUS	ADA
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	GUS	INF
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	GUS	SEK
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	GUS	UST
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie GUS w miejsce ADA, INF, SEK i UST [redacted]

[redacted] Należy mieć na uwadze, że oszacowane koszty dla komparatorów, pomimo wykorzystania danych DGL i [redacted], mogą nie uwzględniać ewentualnych RSS.

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta)

Parametr	GUS	ADA
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	GUS	INF
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	GUS	SEK
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	GUS	UST
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie GUS w miejsce ADA, INF, SEK i UST [redacted]

[redacted] Należy mieć na uwadze, że oszacowane koszty dla komparatorów, pomimo wykorzystania danych DGL i [redacted], mogą nie uwzględniać ewentualnych RSS.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 27. Wyniki analizy progowej (ceny zbytu netto) [zł]

Perspektywa NFZ		
GUS vs.	z RSS	bez RSS
ADA		
INF		
SEK		
UST		
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
GUS vs.	z RSS	bez RSS
ADA		
INF		
SEK		
UST		

Z perspektywy NFZ, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości prog¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy,

Należy mieć na uwadze, że oszacowane koszty dla komparatorów, pomimo wykorzystania danych DGL i , mogą nie uwzględniać ewentualnych RSS.

Na prośbę Agencji wnioskodawca przedstawił oszacowania zgodne z art. 13 ust. 3 UoR.

Tabela 28. Wyniki analizy zgodnej z art. 13 ust. 3 UoR (urzędowe ceny zbytu) [zł]

	GUS vs. INF	
	z RSS	bez RSS
Perspektywa NFZ		
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		

Urzędowe ceny zbytu oszacowane zgodnie z art. 13 ust. 3 UoR dla porównania GUS vs. INF wynoszą z perspektywy NFZ . Te same ceny z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wynoszą .

¹ 139 953 zł/QALY

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości


W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną. W analizie deterministycznej testowano najważniejsze parametry analizy, [REDACTED]. W analizie probabilistycznej testowano parametry określające [REDACTED]. Analiza wrażliwości prawidłowa.

Wnioskodawca wskazuje, że największy wpływ na wyniki analizy ma przyjęcie [REDACTED]



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. 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?	?	 (patrz 5.3.1 Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy).
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	
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 jednokierunkową analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

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

Należy jednak zwrócić uwagę, że 

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Wnioskodawca przedstawił zaktualizowane analizy datowane na 10.05.2019 r.

Ponadto koszty oszacowane dla komparatorów mogą nie uwzględniać RSS zakładających rozliczenia pomiędzy dostawcą leku i NFZ, tj. z pominięciem świadczeniodawcy. Podobnie skutki niektórych RSS nie będą widoczne w analizie danych sprawozdawanych przez DGL NFZ.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną i dołączył raport z walidacji. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

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 wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca odnalazł publikację ICER 2018 prezentującą wyniki innej analizy ekonomicznej. Należy odnotować, że w ww. analizie GUS został uznany za interwencję zdominowaną (gorszą i droższą) przez ADA.

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

Cel analizy według Wnioskodawcy

„Celem analizy jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Tremfya (guselkumab, GUS) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Wnioskowanym sposobem refundacji jest finansowanie leku w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w części B – Leki dostępne w ramach programu lekowego.”

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Horizont czasowy

Scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony porównano skutki dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia w dwóch scenariuszach sytuacyjnych:

- scenariusz „istniejący”, w którym produkt leczniczy Tremfya nie jest finansowany z budżetu płatnik publiczny, chorzy z populacji docelowej otrzymują schematy leczenia obecnie refundowane w ramach programu lekowego. Wnioskodawca w przedstawionym scenariuszu wziął pod uwagę leki biologiczne dostępne w programie lekowym leczenia łuszczycy plackowatej zgodnie z Obwieszczeniem MZ z 30 kwietnia 2019 r. tj. adalimumab, etenercept, infliksymab, ustekinumab, sekukinumab i iksekizumab.
- scenariusz „nowy”, w którym produkt leczniczy Tremfya jest refundowany w ramach wnioskowanego programu lekowego. W analizie uwzględniono finansowanie wnioskowanej technologii medycznej w ramach oddzielnej grupy limitowej.

Dla każdego z przedstawionych scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty (minimalny, prawdopodobny i maksymalny) zależne od wielkości populacji docelowej.

Żałożenia dotyczące rozwoju scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”, w tym dotyczące:

- **kategoria odpłatności:** lek będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie w ramach programu lekowego (komentarz analityków Agencji: rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji),
- **kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku:** oddzielna grupa limitowa (komentarz analityków Agencji: rozdz. 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji),
- **populacja docelowa:**

W analizie wnioskodawcy przyjęto, że

Do populacji docelowej wnioskodawca zaliczył pacjentów:

- nowowłączonych do programu lekowego chorzy, którzy w scenariuszu istniejącym (brak refundacji guselkumabu) zostaliby zakwalifikowani do programu lekowego łuszczycy plackowatej w rozpatrywanym horyzoncie czasowym (od września 2019 r. do lutego 2021 r.).

Udział w rynku

Tabela 30. Udziały rynkowe substancji czynnych wg protokołu nr 28*

Lek	Pacjenci w toku (aktywne leczenie)	Postać umiarkowana	Postać ciężka	Udziały w analizie podstawowej	Pacjenci ze statusem przerwa w leczeniu	Udziały z uwzględnieniem pacjentów ze statusem przerwa w leczeniu
ADA						
ETA						
INF						
UST						
Suma						

* Protokół z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej

W opinii Konsultanta Krajowego, o którego opinię zwrócili się analitycy Agencji u ok. 40 osób mógłby być zastosowany wnioskowany lek po objęciu go refundacją.

W opinii Konsultant Wojewódzkiej ds. dermatologii i wenerologii dr n. med. Danuty Nowickiej u 80-20% pacjentów z aktualnym rozpoznaniem oraz u nowo kwalifikujących się do PL można by było zastosować guselkumab.

Profesor dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dz. Dermatologii i wenerologii określiła populację, u której można by było zastosować wnioskowaną technologię u ok 1/5 chorych włączonych do programu.

Tabela 31. Udziały rynkowe substancji czynnych w scenariuszu nowym wg wnioskodawcy (analiza podstawowa)

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wielkość populacji



Uwzględnione koszty

Uwzględniono bezpośrednie różniące koszty medyczne tj. koszty leków biologicznych podawanych w pierwszej linii leczenia oraz koszty leków w BSC i REM, koszty podania leków, koszty diagnostyki (w tym koszt kwalifikacji chorego do Programu lekowego leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej), monitorowania i oceny skuteczności leczenia lekami biologicznymi oraz koszty diagnostyki i monitorowania (w tym także koszt zabiegów fototerapii) w BSC i REM, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) wnioskodawca przeprowadził na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r., zarządzeń Prezesa NFZ nr 30/2019/DGL, nr 64/2018/DSOZ oraz zarządzenia nr 38/2019/DSOZ, informatora o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów. Przedstawione przez wnioskodawcę źródła analitycy ocenili na aktualne.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono wyniki oszacowań populacyjnych wnioskodawcy.



Tabela 32 Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji włączonej do leczenia lekiem Tremfya



Koszty

Wyceny jednostkowych zużywanych zasobów – leków i świadczeń przeprowadzono na podstawie obowiązujących zasad rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych NFZ w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia.

W kalkulacji zużycia zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w 28 – dniowym cyklu leczenia lekiem Tremfya (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie zapisów programu lekowego Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD L 40.0).

Wyznaczono dawkę leków konieczną do obliczenia kosztu stosowania uwzględnionych technologii medycznych na podstawie ChPL guselkumabu, adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu, ustekinumabu, sekukinumabu i iksekizumabu. Wartości przyjęte przez wnioskodawcę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Założenia odnośnie dawkowania technologii opcjonalnych przyjęte przez wnioskodawcę

Substancja czynna	Dawka leku w cyklu – 28 dni (mg)				5 cykl i kolejne
	1 cykl	2 cykl	3 cykl	4 cykl	
Guselkumab	100	100	0	100	50
Adalimumab	160	80	80	80	80
Etanercept	200	200	200	200	200
Infliksymab*	891	445,5	0	445,5	222,75
Ustekizumab**	55,85	55,85	0	0	18,62
Sekukinumab***	1 200	275,98	275,98	275,98	275,98
Iksekizumab	240	160	160	80	80

* Przyjęto średnią wagę chorego równą 89,1 kg (średnia ważona z badań klinicznych VOYAGE 1 i VOYAGE 2 dla wszystkich ramion) oraz brak reguły wastage

**Przyjęto średnią wagę chorego równą 89,1 kg (średnia ważona z badań klinicznych VOYAGE 1 i VOYAGE 2 dla wszystkich ramion) oraz odsetek pacjentów powyżej 100 kg wynoszący 24,1% (średnia ważona z badań klinicznych VOYAGE 1 i VOYAGE 2 dla ramienia guselkumabu oraz placebo) oraz brak reguły wastage

***Dawkę miesięczną równą 300 mg przeliczono na dawkę na cykl (28 dni)

Cenę zbytu netto guselkumabu wnioskodawca przedstawił biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej. Ceny przedstawiono w dwóch wersjach bez RSS i z RSS.

W analizie podstawowej ceny leków biologicznych za mg (ADA, ETA, INF) stosowanych w ramach obowiązującego programu lekowego leczenia łuszczycy plackowatej oszacowano na podstawie komunikatu DGL dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programie lekowych i chemioterapii ze stycznia 2019 r. Cenę UST oszacowano na podstawie danych refundacyjnych za okres styczeń 2018 – styczeń 2019 r.

W analizie scenariuszy ceny ustalono na podstawie Obwiedzenia MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r.

Tabela 34. Ceny jednostkowe substancji czynnych w analizie podstawowej (w oparciu o DGL i Obwieszczenie MZ)

Substancja czynna	Cena jednostkowa [PLN/mg]	
	Efektywna (na podstawie DGL i [redacted])	Oficjalna (na podstawie Obwieszczenia MZ)
Adalimumab	27,84	26,28
Etanercept	7,72	17,97 (25 mg substancji 19,85; 50 mg substancji: 17,88)
Infliksymab	8,12	9,98
Ustekinumab	197,53	288,46
Sekukinumab	[redacted]	16,45
Iksekizumab	[redacted]	60,91

Tabela 35 Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

	2020		2021	
	Wydatki	Przychody	Wydatki	Przychody
Wydatki				
Wydatki na badania kliniczne	0	0	0	0
Wydatki na badania farmakologiczne	1000000	0	1000000	0
Wydatki na badania toksykologiczne	1000000	0	1000000	0
Wydatki na badania farmakodynamiczne	1000000	0	1000000	0
Przychody				
Przychody z tytułu sprzedaży	0	0	0	0
Przychody z tytułu licencji	0	0	0	0
Przychody z tytułu wynajmu	0	0	0	0
Przychody z tytułu innych źródeł	0	0	0	0
Wynik				
Wynik netto	-1000000	0	-1000000	0
Wynik brutto	-1000000	0	-1000000	0
Wynik po opodatkowaniu	-1000000	0	-1000000	0

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36. 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?	TAK	-
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	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	
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?	nd.	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy niniejszej AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Uzasadnienie zamieszczono w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

[Redacted content]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości



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 wpłynęłyby w znaczący sposób na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Oszacowania AR wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem, przyjętym w przedłożonej AWB.

[Redacted]

Poniżej zamieszczono wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej

Tabela 37. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi eksperta

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Uwagi Agencji

[Redacted]

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Tremfya (guselkumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą 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 16.04.2019 r. przy zastosowaniu słów: „guselkumab” lub „Tremfya”; poszukiwano rekomendacji dostępnych w języku angielskim. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych dla leku Tremfya w postaci ciężkiej łuszczycy (NICE 2018, SMC 2018, NCPE 2018, CADTH 2018, HAS 2018).

Odnaleziono 2 rekomendacje negatywne. AWMSG w 2018 r. odstąpiło od wydania rekomendacji, gdyż wniosek spełniał kryteria odrzucenia w związku z równoczesną oceną NICE. PBAC 2018 nie zarekomendowało stosowania GUS w populacji chorych na łuszczycę plackowatą o ciężkim nasileniu. Uznano, że wybór ustekinumabu jako głównego komparatora dla GUS był niewłaściwy, a jednocześnie wskazano, iż każdy z leków biologicznych aktualnie refundowanych mógłby być komparatorem.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla leku Tremfya we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2018	Leczeniu łuszczycy plackowatej u dorosłych	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Guselkumab uzyskał rekomendację NICE u chorych na łuszczycę plackowatą o ciężkim nasileniu (PASI \geq 10 oraz DLQI \geq 10), którzy nie odpowiedzieli na leczenie systemowe, w tym cyklosporyne, metotreksat i PUVA lub wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub wystąpiła nietolerancja na tą terapię.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny zapewnił dostarczenie leku z rabatem wynającym z uzgodnionego programu dostępu chorych do leczenia. Należy przerwać terapię GUS jeśli w czasie 16 tygodni u chorego nie zostanie osiągnięta adekwatna odpowiedź na leczenie, za którą uznaje się: 75% redukcję w skali PASI lub 50% redukcję w skali PASI oraz 5-punktową redukcję w skali DLQI w stosunku do wartości początkowych.</p> <p>Jeśli guselkumab zostanie uznany zarówno przez chorych jak i lekarzy za jeden z szeregu odpowiednich terapii do zastosowania uwzględniając w tym iksekizumab i secukiinumab, należy podjąć terapię najtańszym z nich (biorąc pod uwagę koszty administracyjne i ustalenia handlowe).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Guselkumab jest proponowany jako alternatywa dla innych terapii biologicznych zalecanych przez NICE w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych. Dowody z badań klinicznych i porównań pośrednich pokazują, że guselkumab jest bardziej skuteczny niż inhibitory TNF-alfa (czyli adalimumab, etanercept i inflixymab) i ustekinumab. Sugeruje to również, że guselkumab prawdopodobnie zapewnia podobne korzyści zdrowotne jak ksekizumab i sekukinumab.</p> <p>W celu porównania kosztów należy porównać guselkumab z ksekizumabem i sekukinumabem. Biorąc pod uwagę, ile osób kontynuuje leczenie (co wpływa na koszt dla płatnika), guselkumab zapewnia podobne korzyści zdrowotne jak iksekizumab i secukinumab przy podobnym lub niższym koszcie. Dlatego NICE zaleca stosowanie guselkumabu jako opcji w leczeniu łuszczycy plackowatej.</p> <p>W badaniach klinicznych VOYAGE 1 i VOYAGE 2 wykazano, że podanie guselkumabu istotnie statystycznie wpływa na poprawę odpowiedzi PASI w porównaniu z adalimumabem oraz placebo zarówno po 16, jak i 24 tygodniach.</p>
SMC 2018	Leczenie łuszczycy plackowatej od postaci umiarkowanej do ciężkiej u dorosłych	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>SMC rekomenduje stosowanie guselkumabu u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie cyklosporyną, metotreksatem i PUVA lub mają przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W dwóch randomizowanych badaniach III fazy guselkumab był lepszy od inhibitora TNF w poprawie objawów umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.</p> <p>Guselkumab stanowi alternatywną terapię biologiczną, która umożliwia podniesienie jakości życia.</p>
NCPE 2018	leczenie łuszczycy plackowatej od postaci umiarkowanej do ciężkiej u dorosłych, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>W kwietniu w wyniku niejawnych negocjacji cenowych zarekomendowano refundację GUS.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2018	Leczenie łuszczycy plackowatej od postaci umiarkowanej do ciężkiej u dorosłych, którzy są kandydatami do leczenia systemowego lub fototerapii	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>CADTH rekomenduje stosowanie guselkumabu zgodnie z następującymi zasadami:</p> <p>Refundacja będzie zbliżona do innych leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</p> <p>Leczenie guselkumabem będzie przerwane po 16 tygodniach w przypadku nieskuteczności. Skuteczność jest zdefiniowana jako 90% redukcja w skali PASI w odniesieniu do wartości na początku i/lub wynik 0 lub 1 w skali IGA (ang. Investigators' Global Assessment – globalna ocena badaczy).</p> <p>Koszty związane z refundacją GUS nie powinny przekraczać kosztów refundacji terapii najtańszym lekiem biologicznym stosowanym w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych VOYAGE 1 i VOYAGE 2 wykazały, że guselkumab istotnie statystycznie i klinicznie wpływa na poprawę jakości życia (HRQoL) w skali DLQI w porównaniu z placebo po 16 tygodniach terapii.</p> <p>Wykazano również wyższą skuteczność w porównaniu do adalimumabu w uzyskaniu wyniku 0 lub 1 w skali IGA oraz PASI 90 w 16 tygodniu. Badanie NAVIGATE wykazało, że chorzy z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie ustekinumabem po zmianie leku na guselkumab istotnie statystycznie częściej uzyskiwali wynik 0 lub 1 w skali IGA oraz poprawę o co najmniej 2 punkty w porównaniu do chorych, którzy kontynuowali terapię ustekinumabem. Profil bezpieczeństwa guselkumabu był zbliżony do adalimumabu.</p>
HAS 2018	Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych, którzy wymagają systemowego leczenia	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>HAS rekomenduje stosowanie guselkumabu ze względu na wysoką korzyść kliniczną w leczeniu ciężkiej przewlekłej łuszczycy plackowatej u dorosłych, u których zanotowano niepowodzenie leczenia niebiologiczną terapią systemową i fototerapią oraz rozległą formę i / lub znaczący wpływ psychospołeczny ale nie wykazano poprawy klinicznej w porównaniu z innymi anty-interleukinami.</p>
PBAC 2018	Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>PBAC nie rekomenduje stosowania GUS w populacji chorych na łuszczycę plackowatą o ciężkim nasileniu. Uznano, że wybór ustekinumabu jako głównego komparatora dla GUS był niewłaściwy, a jednocześnie wskazano, iż każdy z leków biologicznych aktualnie refundowanych mógłby być komparatorem. PBAC zgadza się z ESC, że infliksymab jest odpowiednim komparatorem i uznał, że pośrednie porównanie jest wymagane. PBAC odnotował informacje wspomniane przez ESC, które sugerowały, że iksekizumab może być najskuteczniejszym z leków biologicznych wymienionych na liście PBS. Biorąc to pod uwagę, PBAC uznał, że porównanie GUS z iksekizumabem również miałyby charakter informacyjny.</p>
AWMSG 2017	Leczenie łuszczycy plackowatej od postaci umiarkowanej do ciężkiej u dorosłych, którzy są zakwalifikowani do leczenia systemowego	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p>Wniosek o wydanie rekomendacji spełnia kryteria odrzucenia w związku z oceną NICE (w czasie wydania rekomendacji przez AWMSG NICE już był w trakcie prac nad rekomendacją).</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Dostępność w obrocie	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	Refundacja 100%	NIE
Belgia	TAK	Refundacja 100%	NIE
Bułgaria	NIE	-	-
Chorwacja	NIE	-	-
Cypr	NIE	-	-
Czechy	NIE	-	-
Dania	TAK	Refundacja 100%	NIE
Estonia	NIE	-	-
Finlandia	TAK	Refundacja 100%	NIE
Francja	NIE	-	-
Grecja	NIE	-	-
Hiszpania	NIE	-	-
Holandia	TAK	Refundacja 100%	NIE
Irlandia	TAK	Refundacja 100%	NIE
Islandia	NIE	-	-
Liechtenstein	NIE	-	-
Litwa	NIE	-	-
Luksemburg	TAK	Refundacja 100%	NIE
Łotwa	NIE	-	-
Malta	NIE	-	-
Niemcy	TAK	Refundacja 100%	NIE
Norwegia	TAK	Refundacja 100%	NIE
Portugalia	NIE	-	-
Rumunia	NIE	-	-
Słowacja	NIE	-	-
Słowenia	TAK	Refundacja 100%	NIE
Szwajcaria	NIE	-	-
Szwecja	TAK	Refundacja 100%	NIE
Węgry	NIE	-	-
Wielka Brytania	TAK	Refundacja 100%	NIE
Włochy	NIE	-	-

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Tremfya (guselkumab) jest dostępny w 12 UE i EFTA (na 31 wskazanych). We wszystkich tych krajach lek jest refundowany w 100%. W żadnym kraju nie jest stosowany RSS.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 26.03.2019 r., znak PLR.4600.3284.2018.29 (data wpływu do AOTMiT 27.03.2019 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 2019 poz. 784.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leków:

Tremfya (Guselkumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1, amp.-strzyk. 1 ml, EAN: 5413868113006.

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 – złuszczać 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, że komparatorami dla guselkumabu są: INF, ADA oraz UST a od listopada 2018 roku (tj. po dacie złożenia wniosku refundacyjnego) w związku z wejściem w życie nowej wersji Programu lekowego [Program lekowy leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)], również SEK i IKS.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie określonych punktów końcowych, takich jak: ocena odpowiedzi chorych na leczenie (PASI), aktywność choroby oraz oceny jakości życia. Wyniki porównania GUS vs. ADA otrzymano na podstawie 16, 24, 48 tygodniowego czasu obserwacji. Przeprowadzona analiza wyników obu badań wykazała wyższą skuteczność GUS w porównaniu do ADA. Uzyskane wyniki wskazują, że znacznie wyższe odsetki chorych leczonych GUS w porównaniu do ADA osiągają odpowiedź PASI 100, PASI 90, PASI 75.

Analiza bezpieczeństwa

Częstość występowania jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas przyjmowania GUS vs. ADA jest porównywalna i nie wpływa na poziom bezpieczeństwa terapii, gdyż występowały one u pojedynczych pacjentów.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę było spełniającej wymogi formalne określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Tremfya (guselkumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Guselkumab (GUS) porównano z adalimumabem (ADA), infliksimabem (INF), ustekinumabem (UST) i sekukinumabem (SEK). Analiza użyteczności kosztów z perspektywy NFZ oraz wspólnej (NFZ + pacjenta).

Użyteczności stanów zdrowia na podstawie Pickard 2017.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie GUS w miejsce ADA, INF, SEK i UST

[REDACTED]

Z perspektywy NFZ, przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości prog², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, [REDACTED]

Należy mieć na uwadze, że oszacowane koszty dla komparatorów, pomimo wykorzystania danych DGL i [REDACTED], mogą nie uwzględniać ewentualnych RSS.

[REDACTED]

Na prośbę Agencji wnioskodawca przedstawił oszacowania zgodne z art. 13 ust. 3 UoR.

Urzędowe ceny zbytu oszacowane zgodnie z art. 13 ust. 3 UoR dla porównania GUS vs. INF wynoszą z perspektywy NFZ [REDACTED]. Te same ceny z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wynoszą [REDACTED].

Analiza wrażliwości prawidłowa. [REDACTED]

Wnioskodawca wskazuje, że największy wpływ na wyniki analizy ma przyjęcie [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Uwagi do zapisów programu lekowego

² 139 953 zł/QALY



Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 2 rekomendacje negatywne. AWMSG w 2018 r. odstąpiło od wydania rekomendacji, gdyż wniosek spełniał kryteria odrzucenia w związku z równoczesną oceną NICE. PBAC 2018 nie zarekomendowało stosowania GUS w populacji chorych na łuszczycę plackowatą o ciężkim nasileniu. Uznano, że wybór ustekinumabu jako głównego komparatora dla GUS był niewłaściwy, a jednocześnie wskazano, iż każdy z leków biologicznych aktualnie refundowanych mógłby być komparatorem.

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. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji były zgodne z polskimi wytycznymi HTA.

EDF/EADV/IPC 2015/2017	British Association of Dermatologists, BAD Treatments for moderate to severe psoriasis, 2017; 1-5 British Association of Dermatologists, British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017 https://www.guidelinecentral.com/share/summary/5a66c15da3207# (dostęp: 23.04.2019) European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update Apremilast and Secukinumab EDF in cooperation with EADV and IPC, 2017 European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris Update 2015 EDF in cooperation with EADV and IPC; Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology Volume 29, 2277-2294
Nice 2012 (aktualizacja 2017 r.)	National Institute for Health and Care Excellence, Psoriasis: assessment and management, Clinical guideline 2012 (aktualizacja 2017)
PTD 2018	Reich A et al.: <i>Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego Część II: łuszczycy umiarkowana do ciężkiej</i> , 2018: <i>Dermatol Rev/Przegl Dermatol</i> 2018, 105, 329–357 <i>Łuszczycy. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycy łagodna</i> 2018: <i>Dermatol Rev/Przegl Dermatol</i> 2018, 105, 225–243
FDA 2017	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761061s000lbl.pdf (data dostępu: 17.04.2018 r.)

Wytuczne refundacyjne

NICE 2018	https://www.nice.org.uk/guidance/ta521/resources/guselkumab-for-treatingmoderate-to-severe-plaque-psoriasis-pdf-82606835435461 (dostęp 16.04.2019 r.)
CADTH 2018	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH Canadian Drug Expert Review Committee final recommendation, Guselkumab (Tremfya — Janssen Inc.) Indication: For the treatment of adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy, 2018. 1-9
PBAC 2018	MARCH 2018 - PBAC OUTCOMES – 1 st TIME DECISIONS NOT TO RECOMMEND
SMC 2018	Scottish Medicines Consortium, guselkumab 100mg solution for injection (Tremfya®) SMC No 1340/18,
NCPE 2018	http://www.ncpe.ie/?s=guse+kumab&x=21&y=9 (dostęp 16.04.2019 r.)
AWMSG 2017	http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/3078 (dostęp 16.04.2019 r.)
HAS 2018	TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION SUMMARY TREMFYA (guselkumab), interleukin 23 inhibitor immunosuppressant https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2877053/en/tremfya-guselkumab-interleukin-23-inhibitor-immunosuppressant (dostęp 16.04.2019 r.)
Inne	
ChPI Tremfya	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya®, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171110139063/anx_139063_pl.pdf (data dostępu: 23.04.2019 r.)
Raport	Wniosek o objęcie refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniu: leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego
OT.4351.7.2016	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2018-10-26 (poz.105). Wykaz refundowanych leków, środków
Obwieszczenie MZ z 27.02.19 r.	spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2018-11-01

15. Załączniki

Załącznik 1. Uzgodniony projekt programu lekowego.