

**Odpowiedź na pismo AOTMiT o  
sygnaturze OT.4331.23.2019.KO.3**

Warszawa, czerwiec 2019

**Autorzy**

[Redacted]  
[Redacted]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel /fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Zamawiający**

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

# Spis treści

<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>3</b>
<b>Odpowiedź na pismo AOTMiT o sygnaturze OT.4331.23.2019.KO.3</b> .....	<b>4</b>
<b>Aneks 1. Badania Genovese 2018 i Kavanaugh 2018</b> .....	<b>16</b>
Genovese 2018 - faza przedłużona badania SPIRIT-P2 .....	16
Kavanaugh 2018 - faza przedłużona badania SPIRIT-P2 .....	17
Kavanaugh 2019 - analiza post hoc badań SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 z zakresu jakości życia .....	19
<b>Aneks 2. Diagram PRISMA - opracowania pierwotne</b> .....	<b>21</b>
<b>Aneks 3. Przegląd analiz ekonomicznych</b> .....	<b>22</b>
<b>Spis rysunków</b> .....	<b>25</b>
<b>Spis tabel</b> .....	<b>26</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>27</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bLMPCh</b>	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
<b>BSA</b>	zajęta powierzchnia ciała (ang. <i>body surface area</i> )
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CRP</b>	białko C-reaktywne (ang. <i>C-Reactive Protein</i> )
<b>DAS</b>	wskaźnik Aktywności Choroby (ang. <i>Disease Activity Score</i> )
<b>HAQ-DI</b>	Health Assessment Questionnaire Disability Index
<b>HR-QoL</b>	jakość życia zależna od zdrowia (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> )
<b>ITT</b>	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
<b>IXE</b>	iksekizumab
<b>ksLMPCh</b>	klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
<b>LMPCh</b>	leki modyfikujące przebieg choroby
<b>ŁZ</b>	łuszczycowe zapalenie stawów
<b>MTX</b>	metotreksat
<b>n.d.</b>	nie dotyczy
<b>n.r.</b>	nie raportowano
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNTH</b>	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i> )
<b>NNTB</b>	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i> )
<b>NLPZ</b>	Niesteroïdowe leki przeciwzapalne
<b>OB (ESR)</b>	odczyn opadania krwinek czerwonych, odczyn Biernackiego (ang. <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i> )
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>P</b>	istotność statystyczna
<b>PASI</b>	Psooriasis Area Severity Index
<b>PLC</b>	placebo
<b>PsA</b>	łuszczycowe zapalenie stawów (ang. <i>Psoriatic Arthritis</i> )
<b>QoL</b>	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i> )
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>TNF</b>	czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i> )

**Odpowiedź na pismo AOTMiT o sygnaturze  
OT.4331.23.2019.KO.3**

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

\* procedurę medyczną w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku

[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 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]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

---

**† procedurę medyczną w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku**

[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]



# Aneks 1. Badania Genovese 2018 i Kavanaugh 2018

## Genovese 2018 - faza przedłużona badania SPIRIT-P2

**Odniesienie do artykułu:** Genovese MC, Combe B, Kremer JM, Tsai TF, Behrens F, Adams DH, Lee C, Kerr L, Nash P. Safety and efficacy of ixekizumab in patients with PsA and previous inadequate response to TNF inhibitors: week 52 results from SPIRIT-P2. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Nov 1;57(11):2001-2011. doi: 10.1093/rheumatology/key182.

### Wyniki:

Poniżej zaprezentowano wyniki z zakresu skuteczności terapii w horyzoncie 52 tygodni badania SPIRIT-P2. Wyniki zebrano w dwóch tabelach: oddzielnie dla zmiennych binarnych oraz zmiennych ciągłych.

Podobnie jak w analizie zasadniczej, również w przypadku fazy przedłużonej oceniano dane dla dwóch grup iksekizumabu - w dawce zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego, oraz w dawce zwiększonej (80 mg podawane co 2 tygodnie). Na użytek niniejszej analizy wykorzystano wyłącznie dane dotyczące dawki zarejestrowanej.

Ze względu na brak rozbitcia danych na poszczególne grupy w obrębie dawki iksekizumabu Q4W (iksekizumab /iksekizumab i placebo/iksekizumab), nie było możliwości przeprowadzenia porównania.

**Tab. 2. Zmienne binarne - 52. tydzień.**

Punkt końcowy	Ikskizumab Q4W (NR)	Ikskizumab Q4W (AI)
	n/N (%)	n/N (%)
ACR20	75/122 (61,5)	100/122 (82,6)
ACR50	51/122 (41,8)	64/122 (53,4)
ACR70	32/122 (26,2)	38/122 (31,6)
MDA	42/122 (34,4)	46/122 (37,6)
LEI0 <sup>***</sup>	32/68 (47,1)	44/68 (64,5)
LDI-B0 <sup>**</sup>	21/28 (75,0)	22/28 (81,4)
IAS175 <sup>^</sup>	41/68 (60,3)	55/68 (81,3)
IAS190 <sup>^</sup>	34/68 (50,0)	45/68 (65,8)
IAS1100 <sup>^</sup>	27/68 (39,7)	35/68 (52,1)
NAFS10 <sup>****</sup>	41/89 (46,1)	53/89 (59,1)

n - liczba pacjentów z danym zdarzeniem; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; NR - imputacja pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi; M - wielokrotna imputacja; ACR - American College of Rheumatology; HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire Disability Index; MDA - minimalna aktywność choroby (ang. *Minimal Disease Activity*); LDI-B - Leeds Disability Index-Basis; LEI - Leeds Enthesitis Index; IAS1 - Psoriasis Area and Severity Index; sPGA - static Physician Global Assessment of psoriasis; NAFS1 - Nail Psoriasis Severity Index.

<sup>^</sup> Dane raportowane dla pacjentów z wyjściową wartością wskaźnika HAQ-DI  $\geq 0,35$ . Minimalna klinicznie istotna różnica względem wartości wyjściowej w okresie wyniku HAQ-DI wynosi  $\geq 0,35$ .

<sup>\*\*</sup> Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem LDI  $> 0$ .

<sup>\*\*\*</sup> Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem LEI  $> 0$ .

<sup>^</sup> Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym zajęciem powierzchni ciała przez chorobę  $\geq 3\%$ .

<sup>\*\*</sup> Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściowym wynikiem sPGA  $\geq 3$ .

<sup>\*\*\*\*</sup> Punkt końcowy oceniany w przypadku pacjentów z wyjściową łuszczycą paznokci.

**Tab. 3. Zmienne ciągłe - 52. tydzień.**

Punkt końcowy	Ilekizumab Q4W (mBOCF) N = 122 Średnia (SD)	Ilekizumab Q4W (AN) N = 122 Średnia (SE)
DAS28 CRP	-2,6 (1,2)	2,5 (0,1)
HAQ-DI	-0,4 (0,5)	0,5 (-0,1)
SF-36 PCS D	7,4 (8,9)	7,6 (0,8)
SF-36 MCS D	4,1 (11,1)	4,5 (1,0)
LDI-B <sup>^</sup>	-29,1 (34,5)	24,4 (4,0)
LEI <sup>^</sup>	-1,8 (1,9)	2,0 (0,2)
HAFSI <sup>^</sup>	-15,2 (19,7)	-15,7 (2,1)

n - liczba pacjentów z danym zdarzeniem; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; mBOCF - ekstra polowa obserwacji wyjściowej; MI - wielokrotna imputacja; ACR - American College of Rheumatology; HAQ-DI - Health Assessment Questionnaire Disability Index; MDA - minimalna aktywność choroby (ang. Minimal Disease Activity); LDI-B - Leeds Dactylitis Index-Basia; LEI - Leeds Enthesitis Index; FASI - Psoriasis Area and Severity Index; sPGA - static Physician Global Assessment of psoriasis; HAFSI - Nail Psoriasis Severity Index.

<sup>^</sup> Punkt końcowy oceniano wyłącznie wśród tych pacjentów z populacji ITT, u których wyjściowo uzyskano wartości dodatnie w zakresie danego parametru.

D Wzrost wartości oznacza poprawę w zakresie tego parametru.

% Spadek wartości oznacza poprawę w zakresie tego parametru.

W zakresie bezpieczeństwa leczenia ocenianego w 156. tygodniu analizy nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami - w obu odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w czasie trwania leczenia oscyływały wokół wartości 70%, poważne zdarzenia niepożądane nie przekroczyły 6% w żadnej z grup, a zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia - 2%.

**Tab. 4. Bezpieczeństwo leczenia - 156. tydzień.**

Punkt końcowy	Ilekizumab/ Ilekizumab n/N (%)	Placebo/ Ilekizumab n/N (%)	OR		RD		NNTI (95% CI)
			OR (95% CI)	Wartość P	RD (95% CI)	Wartość P	
AE	79/111 (71,2%)	32/46 (69,6%)	1,08 (0,51; 2,29)	0,84	1,61 (-14,14; 17,35)	0,84	-
SAE	6/111 (5,4%)	2/46 (4,3%)	1,26 (0,24; 6,47)	0,78	1,06 (-6,18; 8,30)	0,77	-
AE prowadzące do przerwania leczenia	2/111 (1,8%)	0/46 (0,0%)	2,12 (0,10; 45,09)	0,63	1,80 (-2,21; 5,81)	0,38	-

n - liczba pacjentów z danym zdarzeniem; N - liczba wszystkich pacjentów w danej grupie; OR - iloraz szans (ang. odds ratio); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); NNTI - liczba pacjentów, którym należy poddać określoną interwencję, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. number needed to treat for an additional harmful endpoint); AE - zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); SAE - poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events); n.d. - nie dotyczy.

Podsumowując, zestawienie danych z fazy przedłużonej (24.-52. tydzień dla skuteczności, 24.-156. tydzień dla bezpieczeństwa) z danymi z randomizowanej, kontrolowanej fazy badania (tj. do 24. tygodnia) można wnioskować, iż w fazie przedłużonej ogólny profil bezpieczeństwa ilekizumabu pozostawał zgodny z profilem obserwowanym w okresie badania z podwójnie ślepa próbą, a poprawa kliniczna utrzymywała się do 1 roku.

## Kavanaugh 2018 - faza przedłużona badania SPIRIT-P2

### Odnosnik do artykułu:

Kavanaugh A, Marzo-Ortega H, Vender R, Wei CC, Birt J, Adams DH, Benichou O, Lin CY, Nash P. Ilekizumab improves patient-reported outcomes in patients with active psoriatic arthritis

and inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: SPIRIT-P2 results to 52 weeks. Clin Exp Rheumatol. 2018 Nov 19. [Epub ahead of print]

### Wyniki:

Podczas badania SPIRIT-P2 z podwójnie ślepą próbą (tygodnie 0-24) pacjenci byli losowo przydzieleni 1:1:1 do podskórnego podawania iksekizumabu 80 mg co 4 tygodnie (Q4W; n = 122) lub co 2 tygodnie (Q2W; n = 123) po dawce nasycającej 160 mg w tygodniu 0 lub PLC (n = 118). 310 pacjentów ukończyło etap badania z podwójnie ślepą próbą i zostało włączonych do fazy przedłużonej (tygodnie 24-156). Pacjenci przydzieleni losowo do grupy przyjmującej iksekizumab w tygodniu 0, kontynuowali taki sam schemat dawkowania w fazie przedłużonej. Pacjenci otrzymujący placebo byli ponownie randomizowani (1:1) do iksekizumabu Q4W lub Q2W w 16. tygodniu (leczenie ratunkowe dla grupy pacjentów, którzy nie uzyskali adekwatnej odpowiedzi na leczenie) lub 24. W publikacji Kavanaugh 2018 analizowano skuteczność w zakresie wyników raportowanych przez pacjentów i jakość życia oceniane do 52. tygodnia, w populacji fazy przedłużonej, zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci, którzy w trakcie trwania fazy przedłużonej otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. Brakujące wartości uznano za brak odpowiedzi dla danych kategorycznych, natomiast w przypadku danych ciągłych zastosowano zmodyfikowaną metodę ekstrapolacji obserwacji wyjściowej.

Podobnie jak w analizie zasadniczej, również w przypadku fazy przedłużonej oceniano dane dla dwóch grup iksekizumabu - w dawce zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego, oraz w dawce zwiększonej (80 mg podawane co 2 tygodnie). Na użytek niniejszej analizy wykorzystano wyłącznie dane dotyczące dawki zarejestrowanej.

Wyniki w zakresie najistotniejszych miar, ocenianych również w zasadniczej części analizy przedstawiono w Tab. 2.

**Tab. 5. Wyniki raportowane przez pacjentów i w zakresie jakości życia - 52. tydzień.**

Punkt końcowy	Iksekizumab Q4W		
	N	Średnia	SE
SF-36 PCS <sup>a</sup>	122	7,6	0,8
SF-36 MCS <sup>a</sup>	122	4,5	1,0
EQ-5D VAS <sup>b</sup>	122	12,8	2,2
WPAI-5H f. absenteizm <sup>c</sup>	122	-6,9	3,1
WPAI-5H f. presentizm <sup>c</sup>	122	27,3	3,8
WPAI-5H f. produktywność w pracy <sup>c</sup>	122	26,5	4,1
WPAI-5H f. upośledzenie produktywności <sup>c</sup>	122	25,7	2,6
HRS Świad <sup>d</sup>	122	-3,5	0,4

N - liczba pacjentów; SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation); MD - średnia różnica (ang. mean difference) - stosuje się do wyników uzyskanych w pojedynczych badaniach; DAS28 - Disease Activity Score 28; CRP - białko C-reaktywne (ang. C-reactive protein); SF-36 - Short Form 36; PCS - komponenta fizyczna (ang. Physical Component Score); MCS - komponenta psychiczna (ang. Mental Component Score); EQ-5D VAS - EuroQoL skala 5-wymiarowa - wizualna skala analogowa; WPAI-5H f. - Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specifia Health Problem; HRS - numeryczna skala oceny (ang. numerical rating scale).

<sup>a</sup> Punkt końcowy oceniało wyłącznie wśród tych pacjentów z populacji ITT, u których w fazie przedłużonej występowało zajęcie z 3% powyżej zera.

<sup>b</sup> Wzrost wartości oznacza poprawę w zakresie tego parametru.

<sup>c</sup> Spadek wartości oznacza poprawę w zakresie tego parametru.

W zakresie wyników raportowanych przez pacjentów, takich jak funkcjonowanie fizyczne i psychiczne, jakość życia, wydajność w pracy, zmęczenie i świąd (w przypadku pacjentów z wyjściowym zajęciem  $\geq 3\%$  powierzchni ciała przez łuszczycę) ocenianych w 52. tygodniu analizy obserwowano poprawę w stosunku do wartości wyjściowych.

Podsumowując, wyniki z fazy przedłużonej, w której pacjenci pierwotnie przypisani losowo do iksekizumabu kontynuowali terapię, natomiast pacjenci wyjściowo otrzymujący placebo byli ponownie randomizowani do grup iksekizumabu, potwierdzają wnioski płynące z analizy fazy badania z podwójnie ślepą próbą. Iksekizumab wykazywał utrzymującą się w czasie poprawę wyników zdrowotnych raportowanych przez pacjentów, obejmujących jakość życia związaną ze zdrowiem oraz produktywność w pracy.

## **Kavanaugh 2019 - analiza post hoc badań SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 z zakresu jakości życia**

### **Odniesienie do artykułu::**

Kavanaugh A, Gottlieb A, Morita A, Merola JF, Lin CY, Birt J, Shuler CL, Hufford MM, Thaçi D. The contribution of joint and skin improvements to the health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a post hoc analysis of two randomised controlled studies. *Ann Rheum Dis.* 2019 May 21. pii: annrheumdis-2018-215003. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-215003. [Epub ahead of print]

### **Wyniki:**

Publikacja przedstawia analizę skumulowanych post hoc wyników z dwóch badań: SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 z podziałem na dwie subpopulacje: pacjentów z  $\geq 3\%$  zajęcia powierzchni ciała i z  $\geq 10\%$  zajęcia powierzchni ciała. Dane analizowano w 24. tygodniu.

Autorzy publikacji analizowali wpływ poprawy objawów stawowych i skórnych w 24. tygodniu na poziom HRQoL (jakości życia zależnej od zdrowia, ang. *health-related quality of life*) pacjentów, wykorzystując zintegrowane wyniki z badań SPIRIT dla 402 pacjentów z aktywnym PsA i wyjściowym BSA (zajęciem powierzchni ciała, ang. *body surface area*)  $\geq 3\%$  (w tym 224 pacjentów z BSA  $\geq 10\%$ ). Zajęcie stawów było podobne w grupie pacjentów z BSA  $\geq 3\%$  i BSA  $\geq 10\%$ . Poprawa objawów stawowych była określana jako poprawa w stosunku do wartości wyjściowej w skali DAPSA, a dla objawów skórnych w skali PASI. Z kolei do oceny jakości życia wykorzystano skale: EQ-5D VAS, WPAI (Work Productivity and Activity Impairment) i SF-36.

W modelach z EQ-5D VAS poprawa HRQoL była najwyższa (o 33,1 w stosunku do wartości wyjściowej), gdy pacjenci osiągnęli całkowitą remisję objawów stawowych (DAPSA ang. Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis), jak i skórnych (PASI). Poprawa tylko objawów stawowych (tj. poprawa DAPSA/PASI = 100%/0%) przyniosła 17,7 poprawy HRQoL w stosunku do wartości wyjściowej. Z kolei samo ustąpienie objawów skórnych (tj. poprawa DAPSA/PASI = 0%/100%) nie przyniosło poprawy wyniku HRQoL w stosunku do wartości wyjściowej.

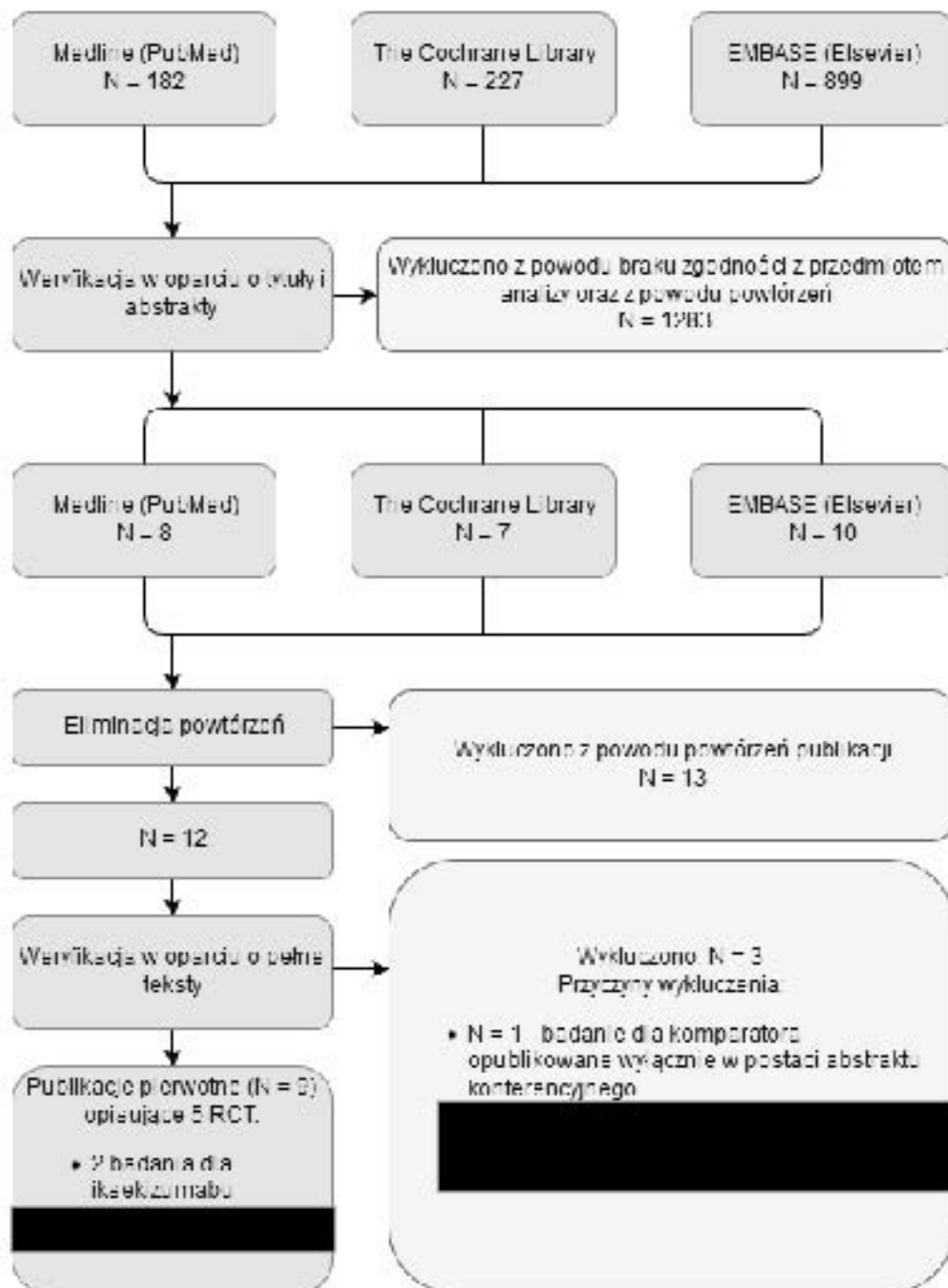
Dla populacji pacjentów z  $\geq 10\%$  BSA wykazano większą zależność pomiędzy uzyskaniem optymalnych wyników EQ-5D VAS a poprawą objawów skórnych.

Podobne zależności zaobserwowano w modelach oceniających wpływ zmiany objawów skórnych i stawowych na produktywność pacjentów ocenianą kwestionariuszem WPAI (Work Productivity and Activity Impairment). Korekta modeli pod względem wieku, płci i wcześniejszego stosowania leczenia biologicznego nie zmieniła wyniku analizy.

W modelach uwzględniających wszystkie domeny kwestionariusza SF-36, poprawa wyłącznie w zakresie objawów stawowych skutkowała osiągnięciem minimalnie istotnej klinicznie różnicy (MCID) ( $\geq 5$  punktów poprawy) we wszystkich domenach w populacji pacjentów z  $\geq 3\%$  BSA. Dla tej populacji pacjentów wykazano również, że jeśli obecna była również poprawa w zakresie objawów skórnych, do osiągnięcia MCID dla wszystkich domen (z wyjątkiem witalności) konieczna była mniejsza poprawa objawów stawowych. Szczególnie zależne od ustąpienia objawów skórnych były domeny ogólne zdrowie i funkcjonowanie społeczne. Największą poprawę zaobserwowano we wszystkich domenach, z wyjątkiem bólu, gdy zarówno objawy stawowe, jak i skórne uległy poprawie. U pacjentów z BSA  $\geq 10\%$  wykazano największy wpływ poprawy objawów skórnych dla domen: ogólny stan zdrowia, funkcjonowanie społeczne, ból ciała i witalność. Z kolei poprawa tylko objawów stawowych była wystarczająca dla optymalnej poprawy domen zdrowia psychicznego i funkcjonowania emocjonalnego.

Autorzy publikacji zaznaczyli, że w celu zapewnienia optymalnej jakości życia u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów ze współistniejącą łuszczycą jest stosowanie u nich terapii wykazującej skuteczność zarówno w leczeniu objawów stawowych, jak i skórnych. Autorzy publikacji podkreślają także, że wyniki analizy wskazują, że wpływ poprawy w zakresie objawów skórnych na zmianę jakości życia jest zależny od wyjściowego wyniku PASI.

## Aneks 2. Diagram PRISMA - opracowania pierwotne

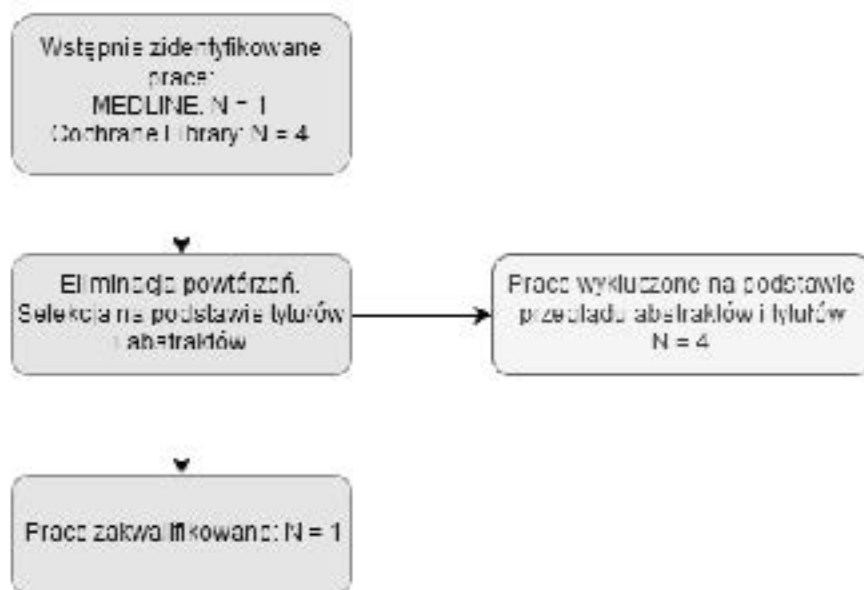


## Aneks 3. Przegląd analiz ekonomicznych

Tab. 6. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (Medline) pod kątem przeglądów analiz ekonomicznych - data ostatniego przeszukiwania: 10.06.2019.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Arthritis, Psoriatic [Mesh]	5 498
#2	Arthritis, Psoriatic [Text Word]	5 516
#3	Psoriatic, Arthritis [Text Word]	1
#4	Psoriatic Arthritis [MeSH Terms]	5 498
#5	Arthritis Psoriatic [Text Word]	5 529
#6	Arthritic Psoriasis [Text Word]	18
#7	Psoriasis Arthropathica [Text Word]	73
#8	Psoriatic Arthropathy [Text Word]	330
#9	Arthropathies, Psoriatic [Text Word]	7 455
#10	Arthropathy, Psoriatic [Text Word]	7 529
#11	Psoriatic Arthropathies [Text Word]	7
#12	Psoriatic Arthritis [Text Word]	9 218
#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	9 723
#14	ixekizumab [Supplementary Concept]	142
#15	ixekizumab [Text Word]	374
#16	taltz [Text Word]	17
#17	LY2439821 [Text Word]	9
#18	LY-2439821 [Text Word]	1
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	376
#20	economics [MeSH Terms]	578 916
#21	economics [Text Word]	459 646
#22	Cost [Text Word]	480 814
#23	#20 OR #21 OR #22	969 385
#24	#13 AND #19 AND #23	1

**Rys. 1. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.**



#### **Prace włączone:**

Pharmacoeconomic Review Report: Ixekizumab (Taltz); (Eli Lilly Canada Inc.); Indication: Treatment of adult patients with active psoriatic arthritis who have responded inadequately to, or are intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD). Taltz can be used alone or in combination with a conventional DMARD (e.g., methotrexate) [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 Aug.

#### **Wyniki:**

Ixekizumab (Taltz) jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (PsA) i nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją ksLMPCh.

Po przedstawionej przez producenta cenie 1 544,82 USD za dawkę 80 mg, koszt pierwszego roku stosowania ixekizumabu wynosi 21 627 USD u pacjentów z ŁZS lub ŁZS ze współistniejącą łagodną łuszczycą plackowatą i 26 262 USD u pacjentów z ŁZS ze współistniejącą umiarkowaną i ciężką łuszczycą plackowatą; następnie roczny koszt leczenia podtrzymującego przy użyciu ixekizumabu wynosi 20 138 USD na pacjenta.

Producent przedstawił analizę użyteczności kosztów dla ixekizumabu w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) i lekami biologicznymi u pacjentów z aktywnym ŁZS, u których choroba nie była odpowiednio kontrolowana lub którzy nie tolerowali jednego lub więcej ksLMPCh. BSC zdefiniowano jako ksLMPCh, które obejmowały metotreksat, sulfasalazynę i leflunomid. Analizę przeprowadzono oddzielnie dla populacji pacjentów niestosujących uprzednio leczenia biologicznego i populacji leczonej wcześniej biologicznie. Analizę przeprowadzono z perspektywy kanadyjskiego płatnika świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w horyzoncie dożywotnym (48 lat), przy czym przyszłe koszty i korzyści zostały zdyskontowane o 1,5%. Struktura modelu obejmowała leczenie wstępne, w którym skuteczność modelowano w kategoriach statusu pacjenta



(zdefiniowanego jako poprawa w dwóch z czterech kryteriów odpowiedzi na łuszczycowe zapalenie stawów [PsARC] w oparciu o następujące cztery kategorie: samooceńca pacjenta, ocena lekarza, ból stawów/tkliwość i obrzęk stawów, oraz długotrwałej fazy podtrzymującej, składającej się z trzech stanów zdrowia: pacjent leczony podtrzymującym iksekizumabem; pacjent leczony BSC; oraz zgon. W fazie podtrzymującej pacjenci przyjmujący iksekizumab mogą pozostać w trakcie leczenia, przerwać leczenie iksekizumabem i przejść na BSC lub umrzeć. Pacjenci leczeni BSC byli modelowani jako pozostający na BSC aż do zgonu. Główne dane dotyczące skuteczności klinicznej dla iksekizumabu pochodziły z dwóch randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo III fazy (badania SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2). Dane wejściowe do modelu ekonomicznego z zakresu skuteczności pochodziły z finansowanej przez producenta metaanalizy sieciowej (NMA), która obejmowała wyniki z zakresu raportu PsARC, kwestionariusza oceny stanu zdrowia - wskaźnika niepełnosprawności (HAQ-DI) i wskaźnik powierzchni i ciężkości łuszczycy (PASI). Specyficzne dla leczenia zmiany w HAQ-DI i PASI zostały wykorzystane do oszacowania wartości użyteczności kwestionariusza EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D) za pomocą mapowania regresji uzyskanego z wyników badania SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2. Uznano, że pacjenci, którzy przeszli na BSC, doświadczają progresji choroby, co znajduje odzwierciedlenie w rosnącym wyniku HAQ-DI o 0,072 rocznie na podstawie danych o pacjentach z zapaleniem wielostawowym z brytyjskiego Norfolk Arthritis Register.

W populacji nieleczonej uprzednio biologicznie w porównaniu z BSC ICUR wyniósł 65 815 USD/QALY. W populacji pacjentów leczonych wcześniej biologicznie dla porównania z BSC ICUR wyniósł 53 593 USD/QALY.

## Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych. ....	23
--	----

## Spis tabel

Tab. 1. Rozkład dawek sekukinumabu i iksekizumabu w programie lekowym B.35. ....	14
Tab. 2. Zmienne binarne - 52. tydzień.....	16
Tab. 3. Zmienne ciągłe - 52. tydzień.....	17
Tab. 4. Bezpieczeństwo leczenia - 156. tydzień. ....	17
Tab. 5. Wyniki raportowane przez pacjentów i w zakresie jakości życia - 52. tydzień.....	18
Tab. 6. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (Medline) pod kątem przeglądów analiz ekonomicznych - data ostatniego przeszukiwania: 10.06.2019. ....	22

## Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016.
- Rozporządzenie MZ 2012** Rozporządzenie 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)