



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Taltz (iksekizumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów
o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1,
M 07.2, M 07.3)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.23.2019

Data ukończenia: 25 lipca 2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Eli Lilly Polska sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Pfizer Polska Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer 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. 2 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: Pfizer Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ACR	American College of Rheumatology
ADA	adalimumab
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AIAT	aminotransferaza alaninowa
AKL	analiza kliniczna
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bLMPCh	biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby
BSA	powierzchnia ciała zajęta przez zmiany chorobowe (ang. <i>Body Surface Area</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CET	certolizumab pegol
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-Reactive Protein</i>)
CSA	Cyklosporyna
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. <i>defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DLQI	Wskaźnik wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (Dermatology Life Quality Index)
DMARD	leki modyfikujące przebieg choroby (ang. <i>Disease-Modifying Antirheumatic Drugs</i>)
DMARD-ir	pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na terapię konwencjonalnymi syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. <i>irrelevant response</i>)
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ETA	Etanercept
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GOL	Golimumab
H2H	badania bezpośrednie (ang. <i>head 2 head</i>)
HAS	Haute Autorité de Santé
HAQ-DI	ang. <i>Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>
HR	iloraz hazardów (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)

ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IL	interleukina
INF	infliksymbab
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IXE	iksekizumab
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
ksLMPCh	klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby
LEF	leflunomid
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LMPCh	leki modyfikujące przebieg choroby
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
ŁP	łuszczyca plackowata
MD	ang. <i>mean difference</i>
MR	rezonans magnetyczny
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NPF	National Psoriasis Foundation
OB	Odczyn Biernackiego
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PASI	wskaźnik rozległości i nasilenia zmian skórnych w łuszczycy
PGA	skala oceny łuszczycy (ang. <i>Psoriasis Global Assessment</i>)
PK	punkt końcowy
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PLT	płytki krwi
PO	poziom odpłatności
PsARC	kryteria poprawy klinicznej w łuszczycowym zapaleniu stawów (ang.: <i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i>)
USG	ultrasonografia
Q2W	podanie leku raz na 2 tygodnie
Q4W	podanie leku raz na 4 tygodnie
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</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)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	ang. <i>risk difference</i>
RF	czynnik reumatoidalny
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RTG	badanie rentgenowskie
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
SAE	ang. <i>serious adverse event</i>
SEC	sekuminumab
SMC	Scottish Medicines Consortium
SSA	sulfasalazyna
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNFα	czynnik martwicy nowotworu
TNF-ir	pacjenci po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji inhibitorów TNF
TOF	tofacytynib
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2018 poz. 1510 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	World Health Organization
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	30
3.5. Refundowane technologie medyczne	33
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	35
4. Ocena analizy klinicznej	37
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	37
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	37
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	39
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	40
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	41
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	47
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	48
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	50
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	50
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	50
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	52
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	55
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	55

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	55
4.3.	Komentarz Agencji	57
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	62
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	62
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	62
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	66
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	66
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	68
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	68
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	70
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	71
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	72
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	74
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	75
5.4.	Komentarz Agencji	78
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	80
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	80
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	81
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	82
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	83
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	86
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	87
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	88
6.4.	Komentarz Agencji	89
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	90
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	91
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	94
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	96
11.	Kluczowe informacje i wnioski	99
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	104
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	108
14.	Źródła.....	109
15.	Załączniki.....	112

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.05.2019
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.4647.2018.13.KŻ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Taltz (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN 5909991282950
 - Wnioskowane wskazanie:
„Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wnioskodawca

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.05.2019 r., znak PLR.4600.4647.2018.13.KŻ (data wpływu do AOTMiT: 16.05.2019 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 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Taltz (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 1 ml, kod EAN 5909991282950.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.06.2019 r., znak: OT.4331.23.2019.KO.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.06.2019 r. (pismem z dnia 28.06.2019 r.).

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”, [redacted], Warszawa, grudzień 2018;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”, [redacted], Warszawa, grudzień 2018;
- Analiza ekonomiczna dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”, [redacted], Warszawa, grudzień 2018;
- Analiza wpływu na budżet dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”, [redacted], Warszawa, grudzień 2018;
- Odpowiedź na pismo AOTMiT o sygnaturze OT.4331.23.2019.KO.3, [redacted], Warszawa, czerwiec 2018.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

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	Taltz, 80 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań, 2 wstrzykiwacze 1ml, EAN 5909991282950
Kod ATC	L04AC Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukiny
Substancja czynna	Iksekizumab
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z projektem programu lekowego: „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”
Dawkowanie	Zalecana dawka to 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie. U pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i współistniejącą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zalecany jest schemat dawkowania taki sam, jak w łuszczycy plackowatej*. W przypadku pacjentów, u których po 16 do 20 tygodniach terapii stwierdzony zostanie brak odpowiedzi, należy rozważyć przerwanie leczenia. U niektórych pacjentów wykazujących początkowo odpowiedź częściową może później nastąpić poprawa w miarę kontynuacji leczenia przez ponad 20 tygodni.
Droga podania	Produkt leczniczy Taltz jest przeznaczony do podawania we wstrzyknięciach podskórnych. Miejsca wstrzyknięć można kolejno zmieniać. W miarę możliwości należy unikać wstrzykiwania produktu w miejscach, w których na skórze występują zmiany łuszczycowe. Nie wolno wstrząsać roztworem i (lub) strzykawką. Pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać produkt leczniczy Taltz po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych, jeśli lekarz uzna to za stosowne. Lekarz powinien jednak zapewnić właściwą kontrolę pacjentów.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 immunoglobuliny G (IgG4), które z wysokim powinowactwem (< 3 pM) i swoistością wiąże się z interleukiną 17A (zarówno IL-17A, jak i IL-17A/F). W patogenezie łuszczycy pewną rolę odgrywa podwyższone stężenie IL-17A, pobudzając proliferację i aktywację keratynocytów. Neutralizacja IL-17A przez iksekizumab hamuje to działanie. Iksekizumab nie wiąże się z ligandami IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E lub IL-17F. W badaniach wiązania <i>in vitro</i> potwierdzono, że iksekizumab nie wiąże się z ludzkimi receptorami Fcγ typu I, IIa i IIIa ani z elementem C1q układu dopełniacza.

Źródło: ChPL Taltz

*dawkowanie w łuszczycy plackowatej: zalecana dawka to 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	25 kwietnia 2016 r. (EMA) 18.01.2018 r. – dopuszczenie leku Taltz do obrotu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów. 3 sierpnia 2018 r. – ostatnia aktualizacja ChPL
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> Łuszczycy plackowata Produkt leczniczy Taltz jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających leczenia ogólnego. <ul style="list-style-type: none"> Łuszczycowe zapalenie stawów Produkt leczniczy Taltz jest wskazany do stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem w leczeniu aktywnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w wystarczającym stopniu na terapię jednym lub wieloma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARD - <i>disease-modifying anti-rheumatic drug</i>) albo nie tolerują takiego leczenia.

Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak*

Źródło: ChPL Taltz

*Produkt leczniczy Taltz oznaczony jest symbolem czarnego odwróconego trójkąta – produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Taltz (iksekizumab) podlegał wcześniejszej ocenie Agencji, jednak w innym wskazaniu. Agencja w 2017 r. oceniła zasadność finansowania ze środków publicznych leku Taltz (iksekizumab) w dawce 80 mg w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Rekomendacja Prezesa i stanowisko Rady Przejrzystości były pozytywne/warunkowe.

Ocenie Agencji w zakresie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3) podlegały również inne technologie lekowe: adalimumab, golimumab, etanercept, infliksimab, sekukinumab i certolizumab pegol, refundowane obecnie w ramach programu. Agencja uznała ich finansowanie za zasadne. Jedynie sekukinumab uzyskał negatywną rekomendację. W rekomendacji zaznaczono, że nie istnieją badania bezpośrednie porównujące skuteczność i bezpieczeństwo sekukinumabu z komparatorami. Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie przy znacznej heterogeniczności badań włączonych do analizy. W rekomendacji podkreślono, że nie jest uprawnione wnioskowanie o tym, że wyniki zdrowotne między sekukinumabem a inhibitorami TNF α są terapeutycznie równorzędne. Ponadto w rekomendacji zaproponowano pogłębienie RSS, co najmniej tak, aby urzędowa cena zbytu produktu leczniczego Cosentyx uzyskała poziom, przy którym koszt stosowania leku nie będzie wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące Taltz

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
<p>Rekomendacja nr 75/2017 z dnia 16 listopada 2017 r.</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 138/2017 z dnia 13 listopada 2017 r.</p>	<p>Taltz (iksekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, 80 mg w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Taltz (ksekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, 80 mg, w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej. Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje na wyższą skuteczność wnioskowanej technologii medycznej nad komparatorami w zakresie zmniejszenia zmian skórnych oraz poprawy jakości życia u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy. Należy przy tym mieć na uwadze, że analiza charakteryzuje się ograniczeniami w odniesieniu do charakterystyki populacji docelowej, która nie do końca odpowiada populacji określonej programem lekowym, zaś w przypadku części komparatorów oraz poprawy jakości życia u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy. Istotnym aspektem jest także brak wiarygodnych danych z badań długookresowych, które dostarczyłyby informacji na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania iksekizumabu w okresie 96 tygodni. Analiza ekonomiczna wskazała na brak efektywności kosztowej produktu Taltz pomimo zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka. Również analiza wpływu na budżet wskazuje na zwiększone wydatki płatnika publicznego po objęciu refundacją wnioskowanej technologii. Ponadto w analizach tych zidentyfikowano ograniczenia (m.in. oparcie założeń na wynkach porównania pośredniego, konieczność ekstrapolacji wyników badań klinicznych oraz przyjęcie założeń co do tempa przejmowania rynku), które wpływają na niepewność wyników i możliwość odniesienia do rzeczywistej sytuacji na rynku. [...] konieczne jest zaproponowanie takiego instrumentu dzielenia ryzyka, który pozwoli na osiągnięcie efektywności kosztowej terapii.</p> <p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Taltz (ksekizumab), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym, 80 mg, kod EAN 5909991282950, w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, w ramach osobnej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) zapewniającego efektywność kosztową leczenia oraz utrzymanie wydatków płatnika publicznego na obecnym poziomie. Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.</p>

Nr i data wydania	Lek i oceniane wskazanie	Stanowisko RP oraz rekomendacja Prezesa AOTMiT
		<p><u>Uzasadnienie:</u> Łuszczyca (ICD-10 L40.0) jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry o przewlekłym i nawrotnym przebiegu. 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. [...]. Zasadne wydaje się połączenie zaproponowanego programu z obowiązującym już programem „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczyicy plackowatej (ICD-10 L40.0)” (Obwieszczenie MZ z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. Urz. Ministra Zdrowia 2017, poz. 105), obejmującym pozostałe leki finansowane w umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczyicy plackowatej, w tym ustekinumab, infliksymab, adalimumab i etanercept. Wymaga to jednak ujednoczenia zapisów obu programów. Większość zapisów zaproponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego jest zbieżna z zapisami aktualnie obowiązującego programu lekowego. Różnice występują w odniesieniu do: kryteriów kwalifikacji, kryteriów stanowiących przeciwwskazania do udziału w programie, kryteriów i warunków zmiany terapii, kryteriów ponownego włączenia do programu, badań przy kwalifikacji, oraz monitorowania leczenia.</p>

MZ – Minister Zdrowia, RSS – instrument dzielenia ryzyka.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach istniejącego programu lekowego B.35*
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa – 1184.0, Iksekizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

*wraz z wnioskiem refundacyjnym dla leku Taltz został dołączony program lekowy, w którym wszystkie leki dostępne w programie są monitorowane po 90 dniach (± 14 dni) i 180 dniach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej. Jednakże zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ oraz obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku dla leku Taltz, sekukinumab jest monitorowany inaczej niż leki z grupy inhibitorów TNF alfa, czyli po 120 dniach (± 14 dni) i 210 dniach (± 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej. Zmiana zapisu programu lekowego dotycząca ujednoczenia częstości oceny adekwatnej odpowiedzi na leczenie pacjentów w programie była przedmiotem odrębnej oceny Agencji – zlecenie MZ nr 149/2019 w BIP Agencji. W ramach niniejszego opracowania zostaną przedstawione wyniki analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet uwzględniające oba zapisy.

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Treść programu lekowego zaproponowana poniżej odnosi się jedynie do wnioskowanej technologii medycznej – Taltz (iksekizumab). Należy jednak pamiętać, iż wnioskowane jest dołączenie leku Taltz do istniejącego programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”, w ramach którego refundacją objęte są następujące substancje czynne: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab. [REDACTED]

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

	<p>[Redacted text block]</p>
--	------------------------------

	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>[Redacted text]</p>	<p>[Redacted text]</p>

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

	[REDACTED]
	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL Taltz iksekizumab może być stosowany u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli w wystarczającym stopniu na terapię jednym lub wieloma lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) albo nie tolerują takiego leczenia.

[REDACTED]

[REDACTED]

Podkreślenia wymaga również fakt, iż wnioskowane wskazanie obejmuje jedynie łuszczycowe zapalenie stawów. Tymczasem w analizach wnioskodawcy zaprezentowano wyniki odnoszące się do populacji, w której łuszczycowemu zapaleniu stawów towarzyszy łuszczycą plackowata (w tym przypadku zgodnie z ChPL Taltz dawkowanie leku ulega zwiększeniu). Zdaniem ekspertów klinicznych istnieje możliwość kwalifikowania pacjentów z powyższymi rozpoznaniem zarówno do programu lekowego B.35 leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3), jak i do programu B 47. – Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0). Prof. Witold Tłustochowicz i prof. Marzena Olesińska wskazali, iż wybór programu, w którym powinni być leczeni tacy pacjenci zależy od objawów dominujących. Prof. Eugeniusz Kucharz wskazał natomiast, iż *chorzy z ŁZS niezależnie od rodzaju zmian łuszczycowych powinni być kwalifikowani tylko do programu leczenia ŁZS; nie powinni trafić do programu leczenia łuszczycy, bo jest to u tych chorych tylko fragment obrazu chorobowego.*

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Taltz, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie wydawany pacjentom bezpłatnie w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”. Kwalifikacja leku do tego poziomu odpłatności znajduje uzasadnienie w art. 14 ust. 1 ustawy o refundacyjnej.

Produkt leczniczy Taltz jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego: B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. Lek Taltz jest wydawany pacjentom zakwalifikowanym do tego programu lekowego bezpłatnie.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje włączenie leku Taltz do istniejącej grupy limitowej – 1184.0, Iksekizumab, co jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Proponowana cena zbytu netto (CZN) dla leku Taltz roztwór do wstrzykiwań w dawce 80 mg/ml, 2 wstrzykiwacze 1 ml wynosi:



Program lekowy

Jak wspomniano w rozdziale 3.1.2.1 wraz z wnioskiem refundacyjnym dla iksekizumabu został dołączony program lekowy, w ramach którego wszystkie leki dostępne w programie są monitorowane po 90 dniach (\pm 14 dni) i 180 dniach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej. Jednakże zgodnie z obwieszczeniem MZ aktualnym na lipiec oraz wcześniejszym obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku dla leku Taltz, sekukinumab jest monitorowany inaczej niż leki z grupy inhibitorów TNF alfa, czyli po 120 dniach (\pm 14 dni) i 210 dniach (\pm 28 dni) od pierwszego podania substancji czynnej. Wpływ zmiany zapisu w programie lekowym dotyczącej częstości monitorowania terapii sekukinumabem na wyniki porównania z wnioskowaną interwencją zostały przedstawione w rozdziale AWA dotyczącym analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet. Ponadto w rozdziale 8 zostaną przytoczone opinie ekspertów w powyższej sprawie oraz opinia Agencji przygotowana w ramach zlecenia MZ nr 149/2019 w BIP Agencji.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja i klasyfikacja

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS, ang. *psoriatic arthritis*, ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) to przewlekła immunologiczna choroba zapalna stawów u chorych na łuszczycę, zaliczana do spondyloartropatii. ŁZS związane jest przede wszystkim z zapaleniem stawów obwodowych, stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych oraz/lub przyczepów ścięgniowych, choć wyróżniane są także i inne, często nakładające się z wymienionymi, postacie choroby.

Postaci ŁZS:

1. zapalenie kilku stawów (lub jednego), zwykle niesymetryczne (dotyczy ok. 70% przypadków);
2. zapalenie wielostawowe z symetrycznymi zmianami w stawach, podobne do RZS, jednak nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego IgM w surowicy (ok. 15% pacjentów);
3. zapalenie stawów, głównie stawów międzypaliczkowych i dalszych z częstym zajęciem paznokci (ok. 5% pacjentów);
4. zapalenie stawów o bardzo ciężkim przebiegu, gdzie dochodzi do osteolizy kości palców (palce teleskopowe) oraz uogólnionego zeszywnienia stawów (dotyczy ok. 5% pacjentów);
5. zapalenie stawów kręgosłupa skojarzone z poprzednimi postaciami lub bez objawów ze strony innych stawów, podobne do zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, które może być ograniczone do odcinka szyjnego kręgosłupa lub stawów krzyżowo-biodrowych (pozostałe 5% pacjentów).

Epidemiologia

Szacuje się, że częstość występowania łuszczycy w populacji wynosi około 2%. Najczęściej występującą postacią łuszczycy jest łuszczycyca plackowata, która stanowi 90% wszystkich przypadków tej choroby. U 5-26% chorych na łuszczycę plackowatą rozwija się łuszczycowe zapalenie stawów. Łuszczycowe zapalenie stawów dotyka równie często kobiet i mężczyzn, jednak postać z zajęciem stawów kręgosłupa występuje 3 razy częściej u mężczyzn. ŁZS objawia się zwykle między 20. a 50. r.ż. Wyróżnia się również postać młodzieńczą, która występuje między 9. a 12. r.ż.

Zapadalność na ŁZS waha się od 0,1 na 100 tys. mieszkańców w Japonii do 23,1 na 100 tys. mieszkańców w Finlandii. Dane dotyczące zapadalności pochodzące z krajów takich jak Szwecja, Czechy, Grecja, Argentyna, Stany Zjednoczone oraz Finlandia wskazują, że częstość zachorowań jest w tych krajach porównywalna i zawiera się w przedziale od 3 do 8 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Jedno z badań, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych na dorosłych pacjentach spełniających kryteria CASPAR, określiło trendy w zapadalności na ŁZS w latach 1970-1999 – zapadalność standaryzowana ze względu na wiek i płeć wzrosła znacząco z 3,6 na 100 tys. mieszkańców w latach 1970-1979 do 9,8 w latach 1990-1999.

Chorobowość waha się między 0,001% w Japonii do 0,42% we Włoszech. W badaniach przeprowadzonych w Argentynie chorobowość była na poziomie 0,07%, w Ameryce Północnej wynosiła 0,16% (w obu badaniach pacjenci kwalifikowani byli na podstawie kryteriów CASPAR). Większość badań pochodzi z Ameryki Północnej i Europy, brakuje danych na temat chorobowości w Afryce oraz w wielu częściach Azji i Ameryki Południowej.

Nie ma dokładnych danych mówiących o zapadalności lub chorobowości ŁZS w Polsce. Opierając się na powyżej przedstawionych danych można przyjąć, że choroba ta dotyka ok. 30-90 tys. dorosłych pacjentów w Polsce (wartość zbliżona do rozpowszechnienia zeszytniającego zapalenia stawów kręgosłupa). Z drugiej strony, zakładając, że na łuszczycę choruje około 2% populacji, a od 5% do 30% chorych na łuszczycę dotkniętych jest dodatkowo ŁZS, liczbę chorych z ŁZS można szacować w granicach od około 40 tys. do 230 tys.

Etiologia i patogenez

Nie jest znana przyczyna ŁZS. Prawdopodobnie choroba ta rozwija się na skutek predyspozycji genetycznych, a także urazów oraz zakażeń wirusowych i bakteryjnych, co jest związane z nieprawidłową odpowiedzią limfocytów T. Szacuje się, że ryzyko zachorowania u osób, których rodzice chorowali na ŁZS jest 50-krotnie większe niż w populacji ogólnej.

ŁZS charakteryzuje się wzmożoną odpowiedzią humoralną i komórkową. Ponadto objawia się podobnymi jak w RZS naciekami limfocytów na błonie maziowej. Wśród zmian występujących w ŁZS wyróżnia się: aktywację i ekspansję keratynocytów (w skórze) i synowocytów (w stawach), nacieki z komórek jednojądrowych oraz angiogenezę. Ponadto odnotowuje się wzmożoną ekspresję cytokin prozapalnych TNF- α .

Obraz kliniczny

ŁZS charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem, który w większości przypadków jest postępujący, a u 20% pacjentów ciężki. Objawy rozwijają się stopniowo, przez co początek choroby jest trudny do wychwycenia. U większości pacjentów (75%) objawy skórne poprzedzają objawy stawowe, 10-15% chorych zaczyna odczuwać objawy jednocześnie na skórze i w stawach, zaś w pozostałych przypadkach pierwsze pojawiają się objawy stawowe. Zdarza się, że pomiędzy wystąpieniem objawów skórnych i stawowych mija nawet 20 lat. ŁZS może towarzyszyć wszystkim typom łuszczycy skóry, a częstość występowania jednocześnie zmian skórnych i stawowych zwiększa się w kolejnych rzutach choroby. Najbardziej typowymi miejscami dla zmian skórnych są okolice narażone na ucisk, zaś same zmiany mogą mieć postać łuszczycy pospolitej, krostkowej, wysiękowej, kroplistej lub erytrodemii łuszczycowej, choć aż u 56% pacjentów jedynym objawem dermatologicznym są zmiany w wyglądzie paznokci.

Na podstawie obecności takich czynników jak: zapalenie stawów obwodowych, obecność zmian skórnych, zajęcie szkieletu osiowego, zapalenie przyczepów ścięgniastych oraz obecność palców kielbaskowatych, wyodrębniono 3 podtypy ŁZS różniące się pod względem ciężkości choroby: postać łagodną, umiarkowaną oraz ciężką – patrz tabela poniżej.

Tabela 6. Podtypy ŁZS w zależności od ciężkości choroby

Postać ŁZS		
Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
<ul style="list-style-type: none"> • zajęcie < 5 stawów obwodowych; • niewystępowanie zmian w badaniu radiologicznym; • brak upośledzenia sprawności; 	<ul style="list-style-type: none"> • zajęcie \geq 5 stawów (obrzękniętych lub bolesnych); • zmiany w badaniu radiologicznym; • nieadekwatna odpowiedź na leczenie; 	<ul style="list-style-type: none"> • zajęcie \geq 5 stawów (obrzękniętych lub bolesnych); • nasilone zmiany w badaniu radiologicznym;

Postać ŁZS		
<ul style="list-style-type: none"> • minimalna wartość wskaźnika jakości życia; • dość dobra subiektywna ocena chorego; • powierzchnia chorobowo zmienionej skóry <5, PASI <5 lub brak objawów ze strony skóry; • łagodny ból kręgosłupa, bez pogorszenia sprawności; • objawy zapalenia jednego lub dwóch przyczepów ścięgniastych; • objawy <i>dactylitis</i> bez upośledzenia sprawności czy dolegliwości bólowych. 	<ul style="list-style-type: none"> • umiarkowane pogorszenie sprawności; • zmiany skórne mimo leczenia miejscowego, PASI >4; • objawy zapalenia przyczepów ścięgniastych w ponad dwóch miejscach lub pogorszenie sprawności; • objawy <i>dactylitis</i> z obecnymi nadżerkami lub upośledzeniem funkcji palca. 	<ul style="list-style-type: none"> • nieadekwatna odpowiedź na leczenie; • znaczna niesprawność; • zaawansowane zmiany skórne; powierzchnia zajętej skóry >10; PASI >10; • brak reakcji na leczenie w przypadku zajętych stawów kręgosłupa; • pogorszenie sprawności odnoszące się do przyczepów ścięgniastych lub objawy zapalenia przyczepów ścięgniastych w więcej niż dwóch miejscach; • objawy <i>dactylitis</i> mimo leczenia.

Źródło: Sokolik 2015

Rozpoznanie i diagnostyka

Kryteria CASPAR

W rozpoznaniu ŁZS stosuje się najczęściej wprowadzone w 2006 r. kryteria CASPAR, których swoistość wynosi 98,7%, a czułość 91,4% (zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii rekomendują stosowanie tych kryteriów). ŁZS można rozpoznać u chorego z zapaleniem stawów lub zapaleniem przyczepów ścięgniastych, gdy uzyskuje co najmniej 3 punkty w 5 poniższych kategoriach:

- łuszczyca stwierdzona obecnie u chorego (2 pkt.) lub w wywiadzie u chorego (1 pkt) lub kogoś z rodziny (krewny I lub II stopnia, 1 pkt);
- typowe zmiany łuszcycowe paznokci – odwarstwianie się płytki paznokcia od jego łożyska, zagłębienia w płytce paznokciowej i nadmierne rogowacenie (1 pkt);
- ujemny wynik badania na obecność czynnika reumatoidalnego (RF) w surowicy (1 pkt);
- dactylitis (zapalenie palców), definiowane jako obrzęk całego palca (tzw. palec kielbaskowaty) obecnie lub stwierdzony w przeszłości przez reumatologa (1 pkt);
- cechy radiologiczne przystawowej proliferacji kostnej w postaci niewyraźnie odgraniczzonego kostnienia blisko krawędzi stawu (ale z wyłączeniem tworzenia osteofitów) na radiogramach ręki lub stopy (1 pkt).

Kryteria wg Bennetta

W celu rozpoznania ŁZS, można wykorzystać również kryteria wg Bennetta:

- kryterium obowiązkowe – dodatni wywiad w kierunku łuszczycy (skóry lub paznokci) potwierdzonej klinicznie i skojarzonej z bólem oraz obrzękiem tkanek miękkich lub ograniczeniem ruchomości co najmniej 1 stawu, utrzymującym się 6 tygodni lub dłużej;
- kryteria dodatkowe:
 - obecność zapalenia stawów międzypaliczkowych dalszych (wykluczenie: guzki Heberdena i Boucharda);
 - obecność dactylitis;
 - niesymetryczne zapalenie stawów rąk i stóp;
 - nieobecność guzków reumatoidalnych;
 - negatywne testy na obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy;
 - nadżerkowe zapalenie małych stawów, stwierdzone w badaniu radiologicznym, bez cech współistniejącej osteoporozy (wykluczenie nadżerkowej postaci choroby zwyrodnieniowej rąk);
 - obecność zapalenia stawów krzyżowo-biodrowych, lub syndesmofitów, lub kostnienia około kręgosłupowego stwierdzona w badaniu radiologicznym.

Postać osiową stwierdza się, gdy występuje zapalny ból pleców, charakterystyczne ograniczenie ruchomości kręgosłupa oraz kryteria radiologiczne.

Badania pomocnicze

Rozpoznanie może ułatwić wykonanie szeregu badań pomocniczych, wśród których wyróżnia się:

- badania laboratoryjne (przede wszystkim OB i CRP, a w uzasadnionych przypadkach także oznaczenia HLA-CW6 oraz HLA-B27);
- badania obrazowe (RTG, MR, USG);
- badanie płynu stawowego.

Leczenie ŁZS

Celem leczenia ŁZS jest zahamowanie postępu choroby i umożliwienie normalnego funkcjonowania. Chociaż nie zawsze jest możliwe osiągnięcie pełnej remisji (czyli stanu, gdy nie ma żadnych cech obecności choroby), coraz częściej można utrzymać jej aktywność na małym poziomie.

Najważniejsze leki stosowane w ŁZS to:

- **niesteroidowe leki przeciwzapalne (NPLZ)** – u wielu osób wystarczają do opanowania objawów zapalenia stawów, natomiast nie wpływają na zmiany skórne; w okresie zaostrzenia choroby stosuje się je codziennie w odpowiednio dużej dawce; należy pamiętać o przeciwwskazaniach do stosowania NPLZ takich jak: choroba nerek, nadciśnienie tętnicze czy choroba wrzodowa oraz możliwych działaniach niepożądanych;
- **glikokortykosteroidy** – podaje się je głównie do wnętrza zajętego stawu, tak aby skutecznie zmniejszyć objawy zapalenia;
- **leki modyfikujące działanie układu odpornościowego:**
 - metotreksat – jest jednym z najczęściej stosowanych leków w przypadku aktywnego zapalenia stawów, często zmniejsza również zmiany skórne; lek ten podaje się raz w tygodniu – doustnie, podskórnie lub domięśniowo; przy jego stosowaniu stosuje się suplementację kwasu foliowego,
 - inne leki, takie jak: sulfasalazyna, cyklosporyna, azatiopryna i leflunomid;
- **leki biologiczne** – grupa leków, która zrewolucjonizowała leczenie wielu chorób o podłożu zapalnym; w ŁZS i łuszczycy stosuje się kilka preparatów (m.in.: etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol); leki te zmniejszają objawy zapalenia stawów i prawdopodobnie hamują również niszczenie stawów oceniane za pomocą badań obrazowych; zmniejszeniu ulegają również objawy choroby w obrębie skóry oraz oczu; ich zastosowanie jest obecnie ograniczone do ciężkiej postaci choroby, opornej na inne leki.

Rokowanie i przebieg naturalny

Choroba ma przebieg zmienny, z okresami zaostrzeń i remisji, a z czasem prowadzi do inwalidztwa. Niekorzystne rokowanie związane jest z większą liczbą zajętych stawów, zmianami parametrów OB i CRP, niepowodzeniem wcześniejszych prób leczenia, obecnością uszkodzeń stwierdzanych klinicznie lub na radiogramach oraz utratą sprawności i obniżeniem jakości życia. ŁZS o ciężkim przebiegu, szczególnie w przypadku współistnienia postaci obwodowej i osiowej choroby, już po kilku latach prowadzi do niepełnosprawności ze względu na uszkodzenie stawów podlegających obciążeniu, tj. stawów biodrowych, kolanowych i skokowych. W innych przypadkach obserwuje się stopniowo narastające ograniczenie ruchomości stawów. Jednoczesne występowanie zmian skórnych i stawowych prowadzi do znacznego upośledzenia jakości życia.

Opinie ekspertów otrzymane w ramach prac nad niniejszą AWA dotyczące śmiertelności w tej grupie chorych nie są jednoznaczne. Prof. Witold Tlustochowicz oraz prof. dr hab. Marzena Olesińska są zdania, iż u pacjentów z ŁZS ryzyko zgonu w porównaniu z populacją ogólną nie jest zwiększone. Niemniej wszyscy eksperci podkreślają zwiększone ryzyko związane z chorobami układu krążenia.

Źródło: OT.4351.32.2017; OT.4351.14.2017_Cosentyx, Szczeklik 2016, Dogra i Mahajan 2016

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W ramach prac nad niniejszą analizą pozyskano dane NFZ za lata 2017 – 2018 dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem łuszczycowe zapalenie stawów i łuszczycy plackowata oraz liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)” oraz „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”.

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem łuszczycowe zapalenie stawów i łuszczycy plackowata (zgodnie z kodami ICD-10 chorób przyjętych w programach lekowych).

Tabela 7 Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem łuszczycowe zapalenie stawów i łuszczycy plackowata według danych NFZ

Liczba pacjentów z rozpoznaniem łuszczycowe zapalenie stawów i łuszczycy plackowata**	2017	2018
L40.5 – łuszczycowe zapalenie stawów	9 466	10 486
M07.1 – łuszczycowe okaleczające zapalenie stawów M07.2 – łuszczycowa spondyloartropatia M07.3 – Inne łuszczycowe artropatie	8 650	9 218
L40.5 lub M07.1, lub M07.2, lub M07.3	15 644	17 050
L40.0 – łuszczycy plackowata	65 247	63 493
L40.5 lub M07.3, lub M07.1, lub M07.2, oraz L40.0 (obecnie lub w przeszłości)*	5 836	6 716

*dane NFZ umożliwiają prześledzenie historii leczenia pacjentów do 2014 r., brak jest więc danych dla wcześniejszych lat

**rozpoznanie określano jako główne lub współistniejące

W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące liczby pacjentów leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)” oraz „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”.

Tabela 8 Liczba pacjentów leczonych substancjami czynnymi dostępnymi w ramach programów lekowych B.35 i B.47

Rozpoznanie	Rok	ADA	INF	ETA	GOL	SEC	IXE	CET
Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)								
Łuszczycowe zapalenie stawów*	2017	823	69	248	263	0	-	16
	2018	914	91	286	313	10	-	33
Łuszczycowe zapalenie stawów i łuszczycy**obecnie lub w przeszłości#	2017	368	31	108	119	0	-	6
	2018	443	46	123	151	5	-	14
Łuszczycowe zapalenie stawów i łuszczycy plackowata*** obecnie lub w przeszłości#	2017	325	25	102	108	0	-	5
	2018	394	38	117	131	4	-	13
Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)								
Łuszczycowe zapalenie stawów i łuszczycy plackowata w przeszłości***	2017	23	10	0	0	0	0	10
	2018	34	15	0	0	0	0	16

Skróty: ADA – adalimumab; INF – inflixymab; ETA – etanercept; GOL – golimumab; SEC – sekukinumab; IXE – iksekizumab; CET – cetrolizumab pegol

*zgodnie z programem lekowym dla rozpoznania ŁZS przyjęto następujące kody ICD-10: L40.5 lub M07.3, lub M07.1, lub M07.2

**rozpoznanie łuszczycy określono kodem ICD-10 L40 wraz z podkodami z wyłączeniem kodu 40.5

***rozpoznanie łuszczycy plackowata określono kodem ICD-10 L40.0

#dane NFZ umożliwiają prześledzenie historii leczenia pacjentów do 2014 r., brak jest więc danych dla wcześniejszych lat

Ponadto w niniejszej analizie przedstawiono dane otrzymane od NFZ w ramach prac nad analizą weryfikacyjną dla leku Xeljanz (tofacetynyb) OT.4331.24.2019. Dane te dotyczą liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS)” w latach 2016-2018. Zgodnie z powyższymi danymi łączna liczba pacjentów leczonych w ramach programu B.35 w kolejnych latach 2016-2018 wynosiła: 1189, 1390 i 1622. W przypadku rozbicia na poszczególne substancje czynne refundowane w ramach programu lekowego łączna liczba pacjentów leczonych lekami refundowanymi w programie jest wyższa ze względu na to, że część pacjentów stosowała więcej niż jeden lek w ciągu roku (tabela poniżej). Z danych NFZ wynika, że w latach 2016-2018 najczęściej stosowanym lekiem był adalimumab, a następnie golimumab i etanercept.

Tabela 9. Liczba pacjentów leczonych poszczególnymi lekami w ramach programu lekowego B.35 w latach 2016-2018 wg danych NFZ

Lek	2016		2017		2018	
	Liczba pacjentów	%	Liczba pacjentów	%	Liczba pacjentów	%
Adalimumab	735	59%	839	58%	925	55%

Lek	2016		2017		2018	
	Liczba pacjentów	%	Liczba pacjentów	%	Liczba pacjentów	%
Etanercept	247	20%	250	17%	294	17%
Infliksymab	50	4%	69	5%	100	6%
Certolizumab pegol	-	-	18	1%	34	2%
Golimumab	205	17%	268	19%	316	19%
Sekukinumab	-	-	-	-	10	1%
Łącznie	1237	100%	1444	100%	1679	100%

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dotyczących liczebności populacji wnioskowanej. Szczegóły odpowiedzi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów

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
Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie Dermatologii i Wenerologii	<i>W programie ŁZS leczonych jest około 1 200 osób</i>	<i>~100 osób/rok</i>	<i>20 – 30 osób</i>	<i>Dane NFZ i źródła własne</i>
Prof. dr hab. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii WIM w Warszawie	<i>100 000*</i>	<i>1 500</i>	<i>3 – 5</i>	<i>*dane NFZ Szacunki własne</i>
Prof. dr hab. Eugeniusz Kucharz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii	<i>15 000</i>	<i>300 – 600</i>	<i>5 – 15%</i>	<i>Szacunki własne; Kucharz i wsp. Forum Reumatol. 2016:2:97.</i>
Prof. dr hab. Marzena Olesińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii	<i>45 000</i>	<i>3 – 8/100 000</i>	<i>1 500 osób</i>	<i>Dane własne</i>

Komentarz analityków Agencji:

Dane pochodzące z baz NFZ wskazują, iż w 2018 r. w Polsce leczonych było ok. 17 000 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ICD-10 L40.5 lub M07.1, lub M07.2, lub M07.3). U prawie 7 tys. pacjentów z tej grupy chorych w latach 2014 – 2018 rozpoznano również łuszczycę plackowatą.

W ramach programu lekowego w 2018 r. leczonych było 1622 pacjentów. Dane pochodzące z wcześniejszych lat wskazują na dużą dynamikę wzrostu liczby pacjentów w programie. Od 2016 r. liczba pacjentów w programie wzrastała o ok. 17% rocznie.

Na uwagę zasługuje również fakt, iż u znacznego odsetka pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych w programie B.35 Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) rozpoznano w latach 2014 – 2018 łuszczycę plackowatą. W 2018 r. odsetek pacjentów z łuszczycą plackowatą stwierdzaną obecnie lub w przeszłości stanowił 42% wszystkich leczonych (w 2018 r. 697 z 1647 osób). Z drugiej strony należy zauważyć, iż w programie B.47 Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0) liczba pacjentów, u których występowało rozpoznanie łuszczycowe zapalenie stawów była niewielka (34 osoby w 2018 r.). Powyższe dane są spójne z opinią prof. Eugeniusza Kucharza przytoczoną w rozdziale 3.1.2.3, w której wskazał, iż *chorzy z ŁZS niezależnie od rodzaju zmian łuszczycowych powinni być kwalifikowani tylko do programu leczenia ŁZS.*

Szacunki ekspertów klinicznych w odniesieniu do liczebności chorych na ŁZS w Polsce cechuje znaczna rozbieżność. Eksperci wskazali bowiem wartości w zakresie od 15 000 do 100 000 osób.

Znaczne rozbieżności występują również w oszacowaniach liczebności populacji pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją. Tym samym opinie ekspertów nie pozwalają na wiarygodne oszacowanie populacji docelowej dla leku Taltz.

W ramach ankiety przekazanej ekspertom w ramach prac nad analizą weryfikacyjną zwrócono się z prośbą o opinie dotyczącą wpływu objęcia refundacją produktu leczniczego Taltz na liczbę pacjentów aktywnie leczonych w programie lekowym. Zdaniem prof. Joanny Narbutt większość chorych leczonych produktem Taltz będzie stanowiła początkowo grupa pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na inne terapie. Prof. Witold Tłustochowicz i prof. Eugeniusz Kucharz są zdania, iż włączenie nowego leku do programu nie wpłynie na zwiększenie liczebności populacji leczonej. Zdaniem prof. Tłustochowicza spowodowane jest to wyczerpaniem możliwości organizacyjnych obecnego programu. *Ośrodki leczenia biologicznego nie są w stanie przyjąć więcej chorych. Ilość leczonych chorych w programie jest stała od kilku lat. Istnieje możliwość przenoszenia chorych leczonych anty TNF na leczenie iksekizumabem.* Prof. Eugeniusz Kucharz zaznaczył, iż wprowadzenie kolejnego leku do refundacji rozszerzy jedynie możliwości terapeutyczne. Jedynie prof. Marzena Olesińska zwróciła uwagę, iż *liczba pacjentów zwiększy się, gdyż leczenie w programie lekowym będą mogli kontynuować chorzy, u których terapia inhibitorami TNFalfa i/lub sekukinumabem okazała się nieskuteczna, bądź wystąpiły działania niepożądane ww. leków, które uniemożliwiły dalsze leczenie.*

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

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

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN [<http://www.sign.ac.uk/>];
 - National Guideline Clearinghouse [<http://www.guideline.gov/>];
 - Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami dermatologicznymi:
 - Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, PTD [www.ptderm.pl/];
 - Polskie Towarzystwo Reumatologiczne, PTR [<http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>];
 - National Psoriasis Foundation, NPF [www.psoriasis.org/];
 - American College of Rheumatology, ACR [<https://www.rheumatology.org/>];
 - European League Against Rheumatism, EULAR [<http://eular.org/>];
 - International Psoriasis Council, IPC [www.psoriasisCouncil.org/];
 - Google.com.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 05.06.2019 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono szczegółowo w tabeli poniżej.

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych: jedne polskie, europejskie EULAR 2015, międzynarodowe GRAPPA 2015, amerykańskie ACR/NPF, oraz 4 rekomendacje brytyjskie NICE (w tym 3 odnoszące się do konkretnych substancji czynnych).

Wszystkie wytyczne zalecają rozpoczęcie leczenia biologicznego u pacjentów po niepowodzeniu DMARD lub NLPZ. Polskie wytyczne zalecają leczenie pacjentów z ŁZS zgodnie z wytycznymi europejskimi.

Wszystkie rekomendacje zalecają inhibitory TNF α jako leki biologiczne pierwszego wyboru u pacjentów z ŁZS. Wytyczne GRAPPA 2015 i ACR/NPF 2018, NICE 2018a/ 2018b wskazują, na możliwość zastosowania w pierwszej kolejności inhibitora IL-17. Zarówno rekomendacja Grappa 2015, jak i ACR/NPF 2018 są warunkowe. W amerykańskich wytycznych ACR/NPF wskazano, iż preferowaną formą terapii są w pierwszej kolejności inhibitory TNF, następnie inhibitory IL-17 (sekukinumab, iksekizumab, brodalumab), które stanowią opcję preferowaną w stosunku do IL12/23i, abataceptu i tofacytynibu.

Jako terapie kolejnego wyboru, gdy inhibitory TNF nie są odpowiednie inhibitory IL-17 wymieniane są przez wytyczne EULAR 2015, ACR/NPF 2018 i Grappa 2015 (rekomendacja warunkowa). W przypadku pacjentów z

aktywnym ŁZS pomimo leczenia monoterapią inhibitorem TNF wytyczne ARC/NPF 2018 zalecają jednak zmianę terapii na inny inhibitor TNF-alfa, co jest bardziej preferowane niż zmiana na inhibitor IL-17, który jest bardziej preferowany od inhibitora IL-12/23, abataceptu i tofacytynibu. W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS leczonych uprzednio inhibitorem TNF w skojarzeniu z metotreksatem w wytycznych warunkowo zarekomendowano stosowanie inhibitorów IL-17. Natomiast w przypadku pacjentów z aktywną chorobą pomimo leczenia monoterapią inhibitorem IL-17 w pierwszej kolejności zalecane jest zastosowanie leków z grupy inhibitorów TNF lub inhibitorów IL12/23i. Są to terapie preferowane w stosunku do inhibitorów IL-17.

Należy również zwrócić uwagę, iż w dokumencie Grappa 2015 warunkowo zarekomendowano możliwość stosowania inhibitorów IL-17 u pacjentów z obwodowym ŁZS, osiową postacią choroby, zapaleniem przyczepów ścięgien, zapaleniem palców, zajęciem paznokci. Jednocześnie inhibitory IL17 uzyskały silną rekomendację dla stosowania u pacjentów z ŁZS i chorobą skóry.

Jedynie w najnowszych wytycznych ACR/NPF 2018 oraz NICE 2018 odniesiono się do iksekizumabu. Pozostałe wytyczne nie zawierają informacji na temat tego leku, gdyż zostały opublikowane przed jego rejestracją w analizowanym wskazaniu, która miała miejsce w 2018 roku.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
<p>Tłustołowicz 2016 (Polska) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Leczenie powinno być ukierunkowane na uzyskanie remisji lub jeżeli nie może zostać ona osiągnięta, alternatywnym celem jest osiągnięcie minimalnej/niskiej aktywności choroby. Leczenie ŁZS powinno być kompleksowe i oparte na wytycznych EULAR. <u>Brak danych o sile i poziomie dowodów</u></p>
Wytyczne zagraniczne	
<p>ACR/NPF 2018 (Stany Zjednoczone) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> American College of Rheumatology and the National Psoriasis Foundation</p>	<p>Wytyczne wskazują, iż w leczeniu ŁZS stosuje się leczenie farmakologiczne, leczenie nefarmakologiczne oraz leczenie objawowe. Do terapii farmakologicznych zalicza się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doustne małe cząsteczki (OSM, ang. <i>oral small molecules</i>) – metotreksat, sulfasalazyna, cyklosporyna, leflunomid, apremilast, • Inhibitory TNF (TNFi) – etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, • Inhibitor interleukiny-12 i 23 (IL12/23i) – ustekinumab, • Inhibitory interleukiny-17 (IL-17i) – sekukinumab, iksekizumab, brodalumab, • CTLA4 immunoglobulina (CTLA4-Ig) – abatacept, • Inhibitor JAK – tofacytynib. <p>Na terapię objawowe składają się: niesteroidowe leki przeciwzapalne, układowe glikokortykosteroidy i miejscowe glikokortykosteroidy w zastrzykach. <u>W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo leczenia OSM zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmianę terapii na lek z grupy TNFi zamiast wyboru innego OSM (warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy TNFi, co jest bardziej preferowane niż zmiana na IL-17i (warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy TNFi, co jest bardziej preferowane niż zmiana na IL12/23i (warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy TNFi, co jest bardziej preferowane niż zmiana na abatacept (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy TNFi, co jest bardziej preferowane niż zmiana na tofacytynib (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL-17i zamiast wyboru innego OSM (warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL-17i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na IL12/23i (warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL-17i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na abatacept (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL-17i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na tofacytynib (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL12/23i zamiast wyboru innego OSM (warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL12/23i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na abatacept (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Zmianę terapii na lek z grupy IL12/23i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na tofacytynib (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Dodanie apremilastu do aktualnej terapii OSM co jest bardziej preferowane niż zmiana na apremilast (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na inny OSM (oprócz apremilastu) niż dodanie kolejnego OSM, • Zmianę terapii na monoterapię TNFi niż na terapię skojarzoną metotreksatem i TNFi (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na monoterapię IL-17i niż na terapię skojarzoną metotreksatem i IL-17i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na monoterapię IL12/23i niż na terapię skojarzoną metotreksatem i IL12/23i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). <p><u>W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo leczenia monoterapią TNFi zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmianę terapii na inny lek z grupy TNFi, co jest bardziej preferowane niż zmiana na IL-17i (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na inny lek z grupy TNFi, co jest bardziej preferowane niż zmiana na IL12/23i (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na inny lek z grupy TNFi, co jest bardziej preferowane niż zmiana na abatacept (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na inny lek z grupy TNFi, co jest bardziej preferowane niż zmiana na tofacytynib (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na inny lek z grupy TNFi (w skojarzeniu z metotreksatem lub bez) niż dodatnie metotreksatu do stosowanego TNFi w monoterapii (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL-17i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na IL12/23i (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL-17i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na abatacept (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL-17i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na tofacytynib (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL12/23i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na abatacept (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL12/23i, co jest bardziej preferowane niż zmiana na tofacytynib (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na monoterapię innym lekiem z grupy TNFi niż na terapię skojarzoną metotreksatem i innym lekiem z grupy TNFi (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na monoterapię IL-17i niż na terapię skojarzoną metotreksatem i IL-17i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na monoterapię IL12/23i niż na terapię skojarzoną metotreksatem i IL12/23i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). <p><u>W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo leczenia TNFi w skojarzeniu z metotreksatem zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmianę terapii na inny lek z grupy TNFi w skojarzeniu z metotreksatem niż monoterapię innym lekiem z grupy TNFi (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na monoterapię IL-17i niż na terapię skojarzoną metotreksatem i IL-17i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na monoterapię IL12/23i niż na terapię skojarzoną metotreksatem i IL12/23i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). <p><u>W przypadku pacjentów z aktywnym ŁZS pomimo leczenia monoterapią IL-17i zaleca się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmianę terapii na lek z grupy TNFi, co jest bardziej preferowane niż zmiana na IL12/23i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy TNFi, co jest bardziej preferowane niż zmiana na inny IL-17i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy TNFi niż dodatnie metotreksatu do IL-17i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL12/23i niż na terapię innym lekiem IL-17i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów), • Zmianę terapii na lek z grupy IL12/23i niż dodanie metotreksatu do IL-17i (warunkowa rekomendacja, bardzo niska jakość dowodów). <p><u>Siła rekomendacji</u></p> <p><i>Zalecenie może być na korzyść lub przeciw proponowanej interwencji i być określone jako silne lub warunkowe. Według GRADE zalecenie jest sklasyfikowane jako silne, jeśli panel jest bardzo przekonany, że korzyści z interwencji wyraźnie przewyższają szkody (lub odwrotnie); zalecenie warunkowe uwzględnia niepewność dotyczącą stosunku korzyści do ryzyka, na przykład w sytuacji gdy jakość dowodów jest niska lub bardzo niska, lub gdy decyzja jest wrażliwa na indywidualne preferencje pacjenta, lub gdy oczekuje się, że koszty wpłyną na decyzję.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2018a NICE 2018b (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie mogli mieć konfliktu interesów, aby uczestniczących w tworzeniu wytycznych</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Iksekizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem oraz tofacytynib w skojarzeniu z metotreksatem są rekomendowane jako opcja leczenia aktywnego ŁZS u dorosłych w przypadku gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjenta z obwodową postacią ŁZS występują co najmniej trzy tkliwe stawy i co najmniej trzy obrzęknięte stawy i • nie uzyskano odpowiedzi na leczenie co najmniej dwoma standardowymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) podawanymi pojedynczo lub w skojarzeniu lub • u pacjenta stosowano inhibitor TNF-alfa ale nie uzyskano odpowiedzi po 12 tygodniach lub pacjent przestał odpowiadać po 12 tygodniach lub • stosowanie inh bitorów TNF-alfa jest przeciwwskazane. <p>Iksekizumab oraz tofacytynib są zalecane tylko wtedy, gdy firma zapewni dostęp do leku zgodnie z poczynionymi ustaleniami cenowymi.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi ocena odpowiedzi na leczenie iksekizumabem powinna być przeprowadzona po 16 tygodniach. Leczenie należy kontynuować jedynie w przypadku wyraźnej odpowiedzi na leczenie. Definicja adekwatnej odpowiedzi jest tożsama z przedstawioną w wytycznych NICE z 2017 r.</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</u> zalecenia sformułowano na podstawie dowodów o najwyższe jakości (przeглядów systematycznych), jeśli było to możliwe; w przypadku braku przeglądów systematycznych kierowano się dowodami o niższej jakości. Odnalezione dowody poddano szczegółowej ocenie jakościowej. Połączone dane z różnych badań poddano ocenie w systemie GRADE. Rekomendacja dla każdego pytania klinicznego była przygotowywana na podstawie analizy odnalezionych dowodów. Związek między jakością dowodów a siłą rekomendacji był wyraźny.</p>
<p>NICE 2017b (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie mogli mieć konfliktu interesów, aby uczestniczących w tworzeniu wytycznych</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Certolizumab pegol w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest rekomendowany jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z aktywną postacią ŁZS, w przypadku gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjenta z obwodową postacią ŁZS występują co najmniej trzy tkliwe stawy i co najmniej trzy obrzęknięte stawy i • nie uzyskano odpowiedzi na leczenie co najmniej dwoma standardowymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) podawanymi pojedynczo lub w skojarzeniu lub • pacjent przestał odpowiadać na inh bitor TNF-alfa po pierwszych 12 tygodniach. <p>Certolizumab pegol jest rekomendowany jedynie w przypadku, gdy firma zapewni dostęp do leku zgodnie z poczynionymi ustaleniami cenowymi.</p> <p>Sekukinumab w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem jest rekomendowany jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z aktywną postacią ŁZS, w przypadku gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjenta z obwodową postacią ŁZS występują co najmniej trzy tkliwe stawy i co najmniej trzy obrzęknięte stawy i • nie uzyskano odpowiedzi na leczenie co najmniej dwoma standardowymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) podawanymi pojedynczo lub w skojarzeniu lub • u pacjenta stosowano inhibitor TNF-alfa ale nie uzyskano odpowiedzi po 12 tygodniach lub pacjent przestał odpowiadać po 12 tygodniach lub • stosowanie inh bitorów TNF-alfa jest przeciwwskazane. <p>Certolizumab pegol jest rekomendowany jedynie w przypadku, gdy firma zapewni dostęp do leku zgodnie z poczynionymi ustaleniami cenowymi.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi ocena odpowiedzi na leczenie certolizumabem pegol i sekukinumabem powinna być przeprowadzona po 12 tygodniach i po 16 tygodniach, odpowiednio. Leczenie należy kontynuować jedynie w przypadku wyraźnej odpowiedzi na leczenie. Definicja adekwatnej odpowiedzi jest tożsama z przedstawioną w wytycznych NICE z 2017 r.</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</u> zalecenia sformułowano na podstawie dowodów o najwyższe jakości (przeглядów systematycznych), jeśli było to możliwe; w przypadku braku przeglądów systematycznych kierowano się dowodami o niższej jakości. Odnalezione dowody poddano szczegółowej ocenie jakościowej. Połączone dane z różnych badań poddano ocenie w systemie GRADE. Rekomendacja dla każdego pytania klinicznego była przygotowywana na podstawie analizy odnalezionych dowodów. Związek między jakością dowodów a siłą rekomendacji był wyraźny.</p>
<p>NICE 2017 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie mogli mieć konfliktu interesów, aby uczestniczących w tworzeniu wytycznych</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do możliwości stosowania IL-17, w tym do możliwości stosowania iksekizumabu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli standardowy DMARD stosowany w maksymalnej tolerowanej dawce przez co najmniej 3 miesiące nie zapewnił odpowiedniego złagodzenia objawów, należy rozważyć zmianę lub dodanie innego standardowego DMARD. • Etanercept, infliksimab, adalimumab i golimumab są rekomendowane w leczeniu dorosłych z agresywną i postępującą postacią ŁZS, kiedy spełnione są następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> ○ u pacjenta z obwodową postacią ŁZS występują co najmniej trzy tkliwe stawy i co najmniej trzy obrzęknięte stawy i ○ nie uzyskano odpowiedzi na leczenie co najmniej dwoma standardowymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARD) podawanymi pojedynczo lub w skojarzeniu. <p>Leczenie powinno się rozpocząć od leku najtańszego (uwzględniając cenę podania leku, odpowiednią dawkę oraz cenę leku).</p> <p>Stosowanie powyższych leków powinno być przerwane u osób, które nie uzyskały adekwatnej odpowiedzi ocenianej za pomocą kryteriów PsARC (ang. <i>Psoriatic Arthritis Response Criteria</i>) po 12 tygodniach. Adekwatna odpowiedź jest definiowana jako poprawa co najmniej 2 z 4 kryteriów PsARC (z których jednym musi być wynik</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>dotyczący tkliwości stawów lub obrzęku stawów) przy braku pogorszenia pozostałych kryteriów. W przypadku pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>) po 12 tygodniach, ale u których wynik PsARC nie uzasadnia kontynuacji leczenia, decyzja o dalszej terapii powinna zależeć od dermatologa.</p> <p>Ustekinumab, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem, jest zalecany jako opcja leczenia aktywnego ŁZS u dorosłych w przypadku gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie inh bitorów TNF-alfa jest przeciwwskazane, • u pacjenta zastosowano wcześniej co najmniej jeden inhibitor TNF-alfa. <p>Ustekinumab jest zalecany tylko jeśli firma zapewni taką samą cenę dla obu dawek leku (45 mg i 90 mg).</p> <p>Leczenie ustekinumabem powinno być przerwane, jeśli pacjent nie uzyskał adekwatnej odpowiedzi ocenionej za pomocą kryteriów PsARC po 24 tygodniach terapii. Definicja adekwatnej odpowiedzi jest tożsama z przedstawioną powyżej.</p> <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: zalecenia sformułowano na podstawie dowodów o najwyższe jakości (przeeglądów systematycznych), jeśli było to możliwe; w przypadku braku przeeglądów systematycznych kierowano się dowodami o niższej jakości. Odnalezione dowody poddano szczegółowej ocenie jakościowej. Połączone dane z różnych badań poddano ocenie w systemie GRADE. Rekomendacja dla każdego pytania klinicznego była przygotowywana na podstawie analizy odnalezionych dowodów. Związek między jakością dowodów a siłą rekomendacji był wyraźny.</i></p>
<p>EULAR 2015 (Europa) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> EULAR (grant CLI079)</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do możliwości stosowania iksekizumabu.</p> <p>Leczenie ŁZS ma na celu osiągnięcie remisji lub zmniejszenie aktywności choroby poprzez regularne monitorowanie oraz dostosowywanie terapii (jakość dowodów 1b; stopień rekomendacji A).</p> <p>U chorych na ŁZS można stosować NLPZ by łagodzić objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony układu mięśniowo-szkieletowego (jakość dowodów 1b; stopień rekomendacji A).</p> <p>U pacjentów z obwodowym zapaleniem stawów, szczególnie z wieloma obrzękniętymi stawami, strukturalnymi uszkodzeniami przy obecności stanu zapalnego, wysokim OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi^a, konwencjonalne syntetyczne DMARD powinny być rozważone^b we wczesnym stadium choroby^a, u osób z istotnym zajęciem skóry w skojarzeniu z metotreksatem (jakość dowodów ^a:3, ^b:1b; stopień rekomendacji B).</p> <p>Miejscowe iniekcje gl kortykosteroidów powinny być rozważone jako terapia wspomagająca w ŁZS^a; układowe glikokortykosteroidy mogą być stosowane z ostrożnością w najniższych, skutecznych dawkach (jakość dowodów ^a:3b, ^b:4; stopień rekomendacji C).</p> <p>U chorych z obwodowym zapaleniem stawów i niewłaściwą odpowiedzią na ≥1 konwencjonalny syntetyczny DMARD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • powinna zostać rozpoczęta terapia biologicznym DMARD, najczęściej inhibitorem TNF-α (jakość dowodów 1b; stopień rekomendacji B); • u których stosowanie inhibitorów TNF-α nie jest odpowiednie, można rozważyć biologiczny DMARD IL-12/23 (np. ustekinumab) lub IL-17 (np. sekukinumab) (jakość dowodów 1b; stopień B); • u których stosowanie biologicznych DMARD nie jest odpowiednie, można rozważyć stosowanie syntetycznego DMARD, takiego jak inhibitor PDE-4 (roflumilast) (jakość rekomendacji 1b; stopień rekomendacji B). <p>U pacjentów z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniętych (enthesitis) i/lub zapaleniem palców (dactylitis) i niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ lub miejscowe zastrzyki glikokortykosteroidów, należy rozważyć terapię biologicznym DMARD, którym zgodnie z aktualną praktyką jest inh bitor TNF (jakość dowodów 1b; stopień rekomendacji B).</p> <p>U pacjentów z chorobą głównie osiową, która jest aktywna i niewystarczająco odpowiada na NLPZ, należy rozważyć leczenie biologicznym DMARD, którym zgodnie z obecną praktyką jest inhibitor TNF (jakość dowodów 1b; stopień rekomendacji B).</p> <p>U osób, które nie wykazały właściwej odpowiedzi na leczenie biologicznym DMARD, powinno się rozważyć zmianę na inny biologiczny DMARD, w tym zmianę pomiędzy inhibitorami TNF-α (jakość dowodów 1b; stopień rekomendacji B).</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów: oparto na metodologii Oxford</u> <u>Poziom dowodów:</u> 1a – przeglądy systematyczne (homogeniczne) badań RCT 1b – pojedyncze RCT (z wąskim przedziałem ufności) 1c – żaden albo wszyscy pacjenci zmarli zanim lek był dostępny na receptę, jednak obecnie część pacjentów przeżywa; lub gdy część pacjentów zmarła zanim lek stał się dostępny na receptę, jednak obecnie żaden pacjent nie umarł 2a – przeglądy systematyczne (homogeniczne) badań kohortowych 2b – badania kohortowe (włączając w to niskiej jakości RCT; np.: <80% pacjentów objęto follow-up) 2c – badania oceniające „outcomes”, badania ekologiczne 3a – przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych 3b – badania kliniczno-kontrolne 4 – serie przypadków (i niskiej jakości badania kohortowe i badania kliniczno-kontrolne) 5 – opinie ekspertów bez krytycznej oceny wartościującej lub oparte na fizjologii, badania laboratoryjne, oczywiste stwierdzenia (pierwsze zasady)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Siła rekomendacji</i></p> <p><i>A – zgodne wyniki badań z 1 poziomu dowodów,</i></p> <p><i>B – zgodne wyniki badań z poziomu 2 i 3 lub ekstrapolacje wyników z badań z 1 poziomu,</i></p> <p><i>C – poziom 4 dowodów lub ekstrapolacje wyników badań z 2 i 3 poziomu,</i></p> <p><i>D – poziom 5 dowodów lub niepokojąco niespójne lub niejednoznaczne badania z dowolnego poziomu dowodów.</i></p>
<p>GRAPPA 2015 (Międzynarodowa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Autorzy zadeklarowali potencjalny konflikt interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>wsparcie AbbVie, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Janssen, Eli Lilly, Novartis, Pfizer, UCB, Covagen i Crescendo</p>	<p>Wytyczne nie odnoszą się do możliwości stosowania iksekizumabu.</p> <p><u>Postać obwodowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci niestosujący wcześniej standardowych DMARD: <ul style="list-style-type: none"> ○ silna rekomendacja: standardowe DMARD (metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid), inhibitory TNF; ○ warunkowa rekomendacja: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), doustne glikokortykosteroidy, dostawowe glikokortykosteroidy, apremilast; ○ brak rekomendacji z powodu braku dowodów klinicznych: inhibitory IL-12/23, inhibitory IL-17. • pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na standardowe DMARD: <ul style="list-style-type: none"> ○ silna rekomendacja: inhibitory TNF, apremilast, inhibitory IL-12/23; ○ warunkowa rekomendacja: NLPZ, doustne glikokortykosteroidy, dostawowe glikokortykosteroidy, inhibitory IL-17. • pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie biologiczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ silna rekomendacja: inny inhibitor TNF ○ warunkowa rekomendacja: NLPZ, doustne glikokortykosteroidy, dostawowe glikokortykosteroidy, inhibitory IL-12/23, IL-17, apremilast; <p>U pacjentów z obwodowym ŁZS po niepowodzeniu leczenia DMARD zaleca się: inhibitory PDE-4 lub leki biologiczne (w tym inhibitory TNF lub IL-12/23) (rekomendacja silna) oraz inhibitor IL-17 (rekomendacja warunkowa – aktualne dane dostępne tylko w postaci abstraktu). W przypadku niepowodzenia leku biologicznego (z powodu nieskuteczności lub zdarzeń niepożądanych) zaleca się zmianę na inny lek biologiczny w obrębie tej samej grupy lub o innym mechanizmie działania (rekomendacja warunkowa).</p> <p><u>Postać osiowa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci nieleczeni dotychczas lekami biologicznymi: <ul style="list-style-type: none"> ○ silna rekomendacja: NLPZ, fizjoterapia, proste leki przeciwbólowe, inhibitory TNF ○ warunkowa rekomendacja: inhibitory IL-17, dostawowe glikokortykosteroidy, bisfosfoniany, ○ silna negatywna rekomendacja: standardowe DMARD, inhibitory IL-6, przeciwciała anty-CD20. • niewystarczającą odpowiedź na leczenie biologiczne: <ul style="list-style-type: none"> ○ silna rekomendacja: fizjoterapia, proste leki przeciwbólowe; ○ warunkowa rekomendacja: NLPZ, inhibitory TNF, IL-12/23, IL-17. <p>U pacjentów z objawami osiowymi, którzy nie odpowiedzieli na NLPZ, fizjoterapię i iniekcje glikokortykosteroidów do stawu krzyżowo-biodrowego (w razie potrzeby) zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorami TNF-α. NLPZ są warunkowo zalecane, zazwyczaj jako uzupełnienie dalszego leczenia u pacjentów z niewłaściwą odpowiedzią na inhibitory TNF-α. W przypadku niewłaściwej odpowiedzi na inhibitor TNF-α warunkowo zaleca się zmianę na inny lek biologiczny.</p> <p><u>Zapalenie przyczepów ścięgien:</u></p> <p>U pacjentów z ŁZS i zapaleniem przyczepów ścięgien zaleca się (silna rekomendacja): inhibitory TNF-α, inhibitory IL-12/23 a warunkowo: NLPZ, fizjoterapię, iniekcje kortykosteroidów (z zachowaniem szczególnej ostrożności), inhibitor PDE4 lub inhibitor IL-17. Z powodu braku skuteczności nie zaleca się w tej grupie pacjentów DMARD.</p> <p><u>Zapalenie palców:</u></p> <p>U chorych z ŁZS i zapaleniem palców zaleca się (silna rekomendacja): inhibitory TNF-α (infliksymb, adalimumab, golimumab, certolizumab), a warunkowo: iniekcje kortykosteroidów, DMARD, etanercept, inhibitory IL-12/23, inhibitory IL-17 lub inhibitory PDE-4.</p> <p><u>Choroba skóry:</u></p> <p>U pacjentów z ŁZS i chorobą skóry zaleca się (silna rekomendacja): leki miejscowe, fototerapię, DMARD, inhibitory TNF-α, inhibitory IL-12/23, inhibitory IL-17 lub inhibitory PDE-4.</p> <p><u>Zajęcie paznokci:</u></p> <p>U pacjentów z ŁZS z zajęciem paznokci zaleca się: inhibitory TNF-α, inhibitory IL-12/23, a warunkowo: leki miejscowe, DMARD, inhibitory IL-17, inhibitory PDE-4.</p> <p><u><i>Siła rekomendacji i poziomie dowodów: oparto na metodologii GRADE</i></u></p> <p><u><i>Jakość dowodów:</i></u></p> <p><i>Wysoka – jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego</i></p> <p><i>Umiarkowana – jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny</i></p> <p><i>Niska – nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu.</i></p> <p><i>Bardzo niska – mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Sila rekomendacji</i></p> <p><i>Zalecenie może być na korzyść lub przeciw proponowanej interwencji i być określone jako silne lub warunkowe. Według GRADE zalecenie jest sklasyfikowane jako silne, jeśli panel jest bardzo przekonany, że korzyści z interwencji wyraźnie przewyższają szkody (lub odwrotnie); zalecenie warunkowe uwzględnia niepewność dotyczącą stosunku korzyści do ryzyka, na przykład w sytuacji gdy jakość dowodów jest niska lub bardzo niska, lub gdy decyzja jest wrażliwa na indywidualne preferencje pacjenta, lub gdy oczekuje się, że koszty wpłyną na decyzję.</i></p>

ŁZS – łuszczykowe zapalenie stawów; NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; OB – odczyn Biernackiego; CRP – stężenie białka C-reaktywnego; LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby; BASDAI – ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*; IL-17 – interleukina 17; IL-23 – interleukina 23; PDE-4 – fosfodiesteraza typu 4; EULAR – The European League Against Rheumatism; GRAPPA – Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis; ACR – American College of Rheumatology; BAD – British Association of Dermatologists; NICE – National Institute for Health and Care Excellence

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych Agencji na temat stosowania produktu leczniczego Taltz (iksekukizumab) w ocenianym wskazaniu. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu oraz ocena innych kwestii związanych z przedmiotowym wskazaniem według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie Dermatologii i Wenerologii	Prof. dr hab. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii	Prof. dr hab. Eugeniusz Kucharz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii	Prof. dr hab. Marzena Olesińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne	<i>Inhibitory TNFα, iksekizumab, MTX, CSA</i>	Metotreksat, Sulfasalazyna, Inhibitory TNF α , Inhibitory IL-17, apremilast, leflunomid, cyklosporyna	<i>Sekukinumab, stosowany w programie lekowym</i>	<i>Metotreksat</i>
Najtańsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu		<i>Metotreksat</i>	-	
Najskuteczniejsza technologia stosowana we wnioskowanym wskazaniu		Inhibitory TNF α , Inhibitory IL-17	-	
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<i>MTX i CSA – refundowane Pozostałe leki wg programów lekowych</i>	<i>Niechęć chorych do przyjmowania metotreksatu. Brak refundacji leflunomidu i apremilastu. Mała dostępność do leków biologicznych ze względu na ograniczenia (głównie organizacyjne) programów lekowych.</i>	<i>Sekukinumab (Cosentyx) – lek stosowany jest dopiero od kilku miesięcy, dotychczasowe obserwacje wskazują, że może być pomocny u chorych, którzy nie reagowali na wcześniej dostępne metody leczenia.</i>	<i>W przypadku pacjentów z mało aktywnym przebiegiem choroby oraz brakiem czynników złej prognozy dostępne jest wystarczająco skuteczne leczenie refundowane (LMPCh – MTX, SSA, LEF, CsA) – pod warunkiem ich dobrej tolerancji przez chorego i braku działań niepożądanych. Problem stanowi leczenie pacjentów z agresywnie przebiegającą postacią ŁZS, z wysoką aktywnością choroby oraz obecnością czynników złego rokowania. Skuteczne u tych chorych leki biologiczne dostępne są jedynie w ramach programów lekowych MZ, co wiąże się z utrudnionym dostępem (kolejka oczekujących) do centrów leczenia biologicznego w celu kwalifikacji do odpowiedniego programu. (...) Kolejnym problemem jest ograniczona dostępność leków</i>

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie Dermatologii i Wenerologii	Prof. dr hab. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii	Prof. dr hab. Eugeniusz Kucharz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii	Prof. dr hab. Marzena Olesińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii
				biologicznych o innym niż <i>anty-TNF alfa</i> i <i>anty-IL17</i> mechanizmie działania; leków, które wg wytycznych <i>EULAR/ACR</i> i <i>GRAPPA</i> są i powinny być rozważane przy nieskuteczności/ przeciwwskazaniach/ powikłaniach leczenia ww. lekami.
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Obniżenie progu wejścia do programów lekowych, wydłużenie czasu leczenia.	Uświadomienie chorych o bezpieczeństwie i korzyściach ze stosowania metotreksatu. Poprawienie dostępności do leków biologicznych poprzez umożliwienie ich stosowania przez reumatologów rejonowych po modyfikacji zapisów programów lekowych (głównie dotyczących badań dodatkowych, które powinny być wykonywane zgodnie z ogólnie przyjętą praktyką). Znaczne uproszczenie (ewentualnie likwidacja) systemu <i>SMPT</i> .	Dostępność kolejnego leku, nawet o zbliżonym mechanizmie działania do dostępnego od niedawna leku, może zwiększyć odsetek chorych odpowiadających na leczenie. Powinowactwo <i>sekukinumabu</i> i <i>iksekizumabu</i> do białek rodziny <i>interleukiny 17</i> nie jest jednakowe, tym samym mogą być chorzy źle reagujący na jeden z leków a dobrze reagujący na drugi.	Dostęp do nowych terapii o udowodnionej skuteczności, zalecanych wg rekomendacji postępowania <i>EULAR/GRAPPA</i> , takich jak <i>tofacetynib</i> , <i>ixekizumab</i> czy <i>apremilast</i> . Istotnym ułatwieniem byłoby umożliwienie chorym kontynuowania leczenia biologicznego (po kwalifikacji w odpowiednim centrum terapii biologicznej) w warunkach ambulatoryjnych, w miejscu zamieszkania (odbiór leku we wskazanej przez pacjenta aptece).
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Nie zgłaszam.	Nieuzasadnione nadużywanie leku. Bezpieczeństwo jest zbliżone do innych leków stosowanych w tej chorobie, zwiększona jest ilość poważnych zakażeń (nosa, tchawicy płucnych, skórnych, grzybicy skóry). Najczęstsza była bolesność w miejscu wkłucia.	Ogólnym problemem terapii biologicznych w reumatologii jest zmniejszająca się liczba ośrodków leczących. Związane jest to z brakami kadrowymi i brakiem zainteresowania dyrekcji szpitali w prowadzeniu programów lekowych, mało opłacalnych dla budżetu szpitala. Nie widzę żadnych swoistych problemów dotyczących omawianego leku.	Nie widzę.
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	Nie ma.	Pomijanie/skracanie wcześniejszych etapów leczenia przewidzianych w rekomendacjach europejskich.	Finansowanie leczenia w ramach programu lekowego istotnie ogranicza możliwości nadużyć w tym zakresie. Nie widzę żadnych swoistych dla ocenianego leku możliwości nadużyć.	Nie widzę.
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby najbardziej skorzystać na stosowaniu ocenianej technologii	Chorzy, którzy preferują terapię do wstrzykiwania s.c. i mieli brak odpowiedzi na inhibitory <i>TNFα</i> .	Chorzy z wywiadem choroby demielinizacyjnej lub objawami niepożądanymi po <i>anty-TNF</i> (paradoksalna łuszczyca), z dużym nasileniem łuszczycy skóry.	Lek może okazać się skuteczny w leczeniu chorych niereagujących dostatecznie na inne sposoby leczenia. Istotne może się też okazać zastosowanie tego leku u	(...) na pewno będą to chorzy z udowodnioną nieskutecznością leków z grupy <i>anty-TNFalfa</i> i/lub <i>sekukinumabu</i> , czy działaniami niepożądanymi po tych lekach,

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie Dermatologii i Wenerologii	Prof. dr hab. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii	Prof. dr hab. Eugeniusz Kucharz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii	Prof. dr hab. Marzena Olesińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii
			<p><i>chorych, u których są przeciwwskazane leki będące antagonistami TNF-alfa (np. u chorych z cechami demielinizacji). Ta ostatnia grupa to pojedyncze przypadki w skali kraju, ale dla tych chorych lek działający na interleukinę 17A to jedyna możliwość terapii biologicznej.</i></p>	<p><i>uniemożliwiającymi ich kontynuowanie – dla których w dostępnym programie lekowym nie ma obecnie innych opcji terapeutycznych.</i></p>
<p>Subpopulacja pacjentów, która nie skorzysta ze stosowania ocenianej technologii</p>	<p>Chorzy, którzy wykazują nadwrażliwość na substancje czynne.</p>	<p><i>Lek należy stosować ostrożnie u chorych z aktywnym nieswoistym zapaleniem jelit. Podobnie nieaktywne zapalenie jelit lub jego obecność w rodzinie wymaga rozważenia za i przeciw. U chorych z aktywnym lub nawracającym zapaleniem błony naczyniowej oka preferowane jest leczenie anty-TNF.</i></p> <p><i>Lek jest skuteczny (poprawa ACR o 70%) u około 40% jeśli jest stosowany po niepowodzeniu leczenia klasycznymi DMARD (nie różni się w tym względzie od adalimumabu – inhibitora TNF) i 20% jeśli jest zastosowany po niepowodzeniu leku anty-TNF.</i></p>	<p><i>ŁZS to bardzo heterogenna choroba i w przypadku wszystkich dostępnych leków są chorzy nieodpowiadający dostatecznie na leczenie. Nie ma jednak dotychczas metod na wstępne określenie tych chorych.</i></p>	<p><i>Pacjenci z przebiegiem choroby o łagodnym nasileniu, uzyskanym w wyniku leczenia konwencjonalnymi LMPCh.</i></p>

MTX – metotreksat; CSA – cyklosporyna; IL-17 – interleukina 17; LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby; DMARD – ang. *disease-modifying antirheumatic drug*; ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów; RR – ang. *risk ratio*; MZ – Ministerstwo Zdrowia; SSA – sulfasalazyne; LEF – *leflunomid*.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2019.51), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.35 „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)” są następujące leki: Cosentyx (sekukinumab), Cimzia (certolizumab pegol), Amgevita, Humira, Hyrimoz i Imraldi (adalimumab), Benepali, Enbrel i Erelzi (etanercept), Flixabi, Inflectra, Remicade, Remsima i Zessly (infliksimab) oraz Simponi (golimumab). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Oprócz leczenia dostępnego w ramach programu lekowego w leczeniu pacjentów z ŁZS refundowane są również niesteroidowe leki przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby: metotreksat i sulfasalazyna oraz leki immunosupresyjne: cyklosporyna A (we wskazaniu off-label lub wskazaniu on-label w przypadku jednoczesnego występowania ciężkiej łuszczy). W niniejszym rozdziale nie przedstawiono ich kosztów, gdyż są stosowane na wcześniejszym etapie leczenia lub jako terapia dodana do leków stosowanych w programie lekowym.

Tabela 13. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Leki dostępne w ramach programu lekowego							
<i>Sekukinumabum</i>							
Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	2 amp.-strz. 2 wstrz.	05909991203832	4699,99	4934,99	4934,99	bezpłatny	0
<i>Certolizumabum pegol</i>							
Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	05909990734894	4024,08	4225,28	4225,28	bezpłatny	0
<i>Etanerceptum</i>							
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,51 m	08809593170983	1137,24	1194,10	1194,10	bezpłatny	0
Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz. po 1 ml	08809593170969	2274,48	2388,20	2388,20	bezpłatny	0
Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. po 1 ml	08809593170976	2274,48	2388,20	2388,20	bezpłatny	0
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	05909990777938	1890,00	1984,50	1573,43	bezpłatny	0
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	05909990618255	2754,00	2891,70	2891,70	bezpłatny	0
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	05909990712755	2754,00	2891,70	2891,70	bezpłatny	0
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	09002260025770	1498,50	1573,43	1573,43	bezpłatny	0
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	09002260025794	2997,00	3146,85	3146,85	bezpłatny	0
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	09002260025787	2997,00	3146,85	3146,85	bezpłatny	0
<i>Infliximabum</i>							
Flixabi, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	939,60	986,58	986,58	bezpłatny	0
Inflectra, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991078881	988,20	1037,61	986,58	bezpłatny	0

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol. po 20 ml	05909990900114	1436,40	1508,22	986,58	bezpłatny	0
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05909991086305	946,08	993,38	986,58	bezpłatny	0
Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903	810,00	850,50	850,50	bezpłatny	0
<i>Golimumabum</i>							
Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	1 wstrzykiwacz	05909990717187	3696,84	3881,68	3881,68	bezpłatny	0
<i>Adalimumab</i>							
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg	1 amp.-strzyk. 0,4 ml	08715131019761	499,54	524,52	524,52	bezpłatny	0
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019808	1998,17	2098,08	2098,08	bezpłatny	0
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml	08715131019792	1998,17	2098,08	2098,08	bezpłatny	0
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	6 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019754	5994,52	6294,25	6294,25	bezpłatny	0
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	6 wstrzykiwaczy 0,8 ml	08715131019747	5994,52	6294,25	6294,25	bezpłatny	0
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem	05909990005055	2455,11	2577,87	2102,67	bezpłatny	0
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. z zabezpieczeniem	07613421020897	1944,00	2041,20	2041,20	bezpłatny	0
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 wstrzykiwacze	07613421020880	1944,00	2041,20	2041,20	bezpłatny	0
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	08809593170150	2002,54	2102,67	2102,67	bezpłatny	0
Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	08809593170167	2002,54	2102,67	2102,67	bezpłatny	0

Poniższa tabela przedstawia średni roczny koszt w przeliczeniu na 1 pacjenta stosowania poszczególnych leków refundowanych w programie B.35 leczenia łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) na podstawie danych otrzymanych od NFZ za lata 2016-2018.

Tabela 14. Średni roczny koszt [zł] w przeliczeniu na pacjenta terapii lekami refundowanymi w programie B.35 leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym na podstawie danych NFZ

Substancja czynna	2016	2017	2018
ADA	29 369,78	28 792,56	27 317,45
ETA	29 477,97	24 118,90	15 454,74
INF	20 309,94	20 631,10	16 745,25
GOL	26 297,21	26 117,06	26 507,43
CER	-	13 502,99	19 027,68
SEC	-	-	755,72
Średni koszt dla wszystkich leków	29 667,18	27 951,55	24 980,09

Skróty: ADA – adalimumabum; ETA – etanerceptum; INF – infliximabum; GOL – golimumab; CER – certolizumabum pegol; SEC – sekukinumab

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
[redacted]	[redacted]	<p>Wybór [redacted] jako komparatora dla wnioskowanej technologii zdaniem analityków Agencji jest niewystarczający. W opinii Agencji jako komparatory powinny być uwzględnione wszystkie leki: [redacted], które są obecnie finansowane w ramach programu lekowego B.35 i stanowią aktualną praktykę kliniczną.</p> <p>Zadaniem Agencji zasadnym byłoby również uwzględnienie tofacytynibu (lek syntetyczny modyfikujący przebieg choroby) jako komparatora dodatkowego, ponieważ lek ten jest aktualnie oceniany w procedurze refundacyjnej w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia ŁZS.</p>

W przedłożonych wraz z wnioskiem analizach jako komparator dla iksekizumabu wybrano [redacted]

[redacted] Do 3 najczęściej stosowanych leków w agresywnym łuszczycowym zapaleniu stawów (ŁZS) zaliczane są: adalimumab, golimumab i etanercept, które łącznie posiadają ponad 91,1% udziałów w tym programie (dane dla 2018 r.), które mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię i powinny być w analizie uwzględnione jako komparatory.

W odpowiedzi na pismo dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy wnioskodawcy, zaznaczono, że [redacted]

Zwrócono również uwagę [redacted]

Podkreślenia wymaga fakt, iż kompleksowa ocena iksekizumabu wobec innych biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby została także przeprowadzona w procedurze refundacyjnej w innych agencjach europejskich. Również inne leki podlegające ocenie Agencji we wskazaniu ŁZS, w tym sekukinumab porównywane były względem wszystkich możliwych komparatorów, refundowanych w programie B35.

W związku z powyższym w analizach wnioskodawcy powinny zostać uwzględnione jako komparatory wszystkie leki wymienione w programie lekowym B35.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa iksekizumabu stosowanego u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym zarówno u pacjentów dotychczas nie leczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (bLMPCh), jak i u pacjentów po niepowodzeniu leczenia bLMPCh. W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia badań do AKL wnioskodawcy. Zostały one uwzględnione w trakcie selekcji badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS), po niepowodzeniu leczenia ksLMPCh (1. linia leczenia bLMPCh) lub bLMPCh (2. i kolejne linie leczenia bLMPCh).	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. ▪ Badania na zdrowych ochotnikach. 	W kryteriach włączenia dot. populacji nie wskazano pacjentów, u których ŁZS towarzyszy łuszczycą plackowatą. Tymczasem dane NFZ wskazują, iż leki refundowane w ramach programu lekowego stosowane są zarówno u pacjentów z ŁZS, jak i u pacjentów z ŁZS i łuszczycą plackowatą. ChPL Taltz również uwzględnia możliwość stosowania wnioskowanej technologii w tym wskazaniu. Co więcej w analizach odrębnie przedstawiono wyniki uzyskiwane przez pacjentów, u których łuszczycowemu zapaleniu stawów towarzyszyła łuszczycą plackowatą.
Interwencja	Iksekizumab 160 mg podawany we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, a następnie dawka 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie.	Iksekizumab podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	Opis interwencji nie jest zgodny z interwencją, która będzie stosowana w programie lekowym, bowiem pomija możliwość stosowania Iksekizumabu z większą częstotliwością u pacjentów z ŁZS i łuszczycą plackowatą. Dodatkowo należy wskazać, iż do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono badania dotyczące dawkowania niezgodnego z dawkowaniem określonym w kryteriach włączenia. Włączono bowiem badania, w których stosowano odmienne dawkowanie u pacjentów z ŁZS, któremu towarzyszyła łuszczycą plackowatą.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory			Wybór [redacted] jako komparatora dla wnioskowanej technologii zdaniem analityków Agencji jest niewystarczający. W opinii Agencji jako komparatory powinny być uwzględnione również: [redacted]; które są obecnie finansowane w ramach programu lekowego B.35 i stanowią aktualną praktykę kliniczną. Ponadto w przypadku [redacted] nie odniesiono się do dawkowania stosowanego u pacjentów z łuszczycą plackowatą.
Punkty końcowe*	<p>Z zakresu skuteczności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ odsetek pacjentów osiągających: <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź ACR20, ACR50, ACR70, • PASI75, PASI90, PASI100, • całkowite ustąpienie zapalenia ścięgna (ang. <i>enthesitis</i>) według oceny LEI, • minimalną aktywność choroby (MDA), ▪ zmiana w stosunku do wartości wyjściowej pod względem: <ul style="list-style-type: none"> • wyn ku oceny jakości życia wg kwestionariusza SF-36 - komponenta psychiczna (MCS) i fizyczna (PCS), • oceny aktywności choroby mierzonej przy wykorzystaniu CRP (DAS28 CRP), • wyn ku uzyskanego w skali NRS (zmęczenie, świąd), • oceny stanu zdrowia przy pomocy kwestionariusza HAQ-DI, ▪ oraz inne punkty końcowe istotne z perspektywy terapii ŁZS. <p>Z zakresu bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, • poważne zdarzenia niepożądane, • infekcje, • poważne infekcje, • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. 	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	-
Typ badań	<p>Badania pierwotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania z grupą kontrolną. ▪ Badania randomizowane z grupą kontrolną. ▪ Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). ▪ Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Opisy przypadków. ▪ Odpowiedzi/komentarze na badania. ▪ Badania pogładowe. ▪ Badania retrospektywne. ▪ Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowych traktowano jako nadrzędne). ▪ Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji. 	
	<p>Opracowania wtórne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Opracowania, w których przeszukano co najmniej 2 bazy danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. ▪ Opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Opracowania bez cech przeglądu wtórnego (tj. wszelkie badania pierwotne). ▪ Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii). ▪ Opracowania, w których wykonano przegląd mniej niż 2 baz danych spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase. ▪ Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy. ▪ Odpowiedzi na badania. ▪ Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji. 	-
	<p>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data, real world evidence</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ prospektywne, ▪ retrospektywne, ▪ obserwacyjne, ▪ bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo). ▪ Opisy przypadków. ▪ Prace poglądowe. ▪ Odpowiedzi na badania. ▪ Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji. 	-

ŁZS – łuszczykowe zapalenie stawów; bLMPCh – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby; ksLMPCh – klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby; ACR – ang. *American College of Rheumatology Index*; HAQ-DI – ang. *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; PASI - ang. *Psoriasis Area and Severity Index*; DAS28-CRP – ang. *Disease Activity Score*; SF36 – ang. *Short Form 36 Health Survey*; LEI – ang. *Leeds Enthesitis Index*; LDI-B – ang. *Leeds Dactylitis Index-Basic*; MDA – ang. *Minimal Disease Activity*; NRS – ang. *Numerical Rating Scale*.

*szczegółowy opis kwestionariuszy i skal omówiono w rozdziale 4.1.3.1.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W dniu 30.10.2018 r. wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Wyszukiwanie badań pierwotnych, badań efektywności praktycznej, przeglądów systematycznych i metaanaliz zostało przeprowadzone w medycznych bazach danych: Medline, Cochrane Library oraz Embase. Strategię wyszukiwania skonstruowano za pomocą haseł odnoszących się do szerszego zakresu populacji, interwencji oraz komparatora.

Ponadto wnioskodawca przeszukał referencje odnalezionych doniesień pierwotnych, rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu), strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA.

Analicyści Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji docelowej, wnioskowanej interwencji i komparatora. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 24.05.2019 r. W wyniku własnego wyszukiwania odnaleziono badania, które spełniały kryteria kwalifikacji przyjęte przez wnioskodawcę, które nie zostały uwzględnione w analizie klinicznej:

[Redacted]

[Redacted]

W związku z powyższymi wyjaśnieniami wnioskodawca nie omówił wspomnianych wyżej wyników przeglądów systematycznych.

Biorąc pod uwagę powyższe wyjaśnienia, należy uznać, że zakres źródeł przeszukanych przez wnioskodawcę był wystarczający do odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia do AKL oraz zgodny z wytycznymi HTA AOTMiT, a strategia wyszukiwania zapewniła odpowiednią czułość wyszukiwania. Niemniej analitycy Agencji stoją na stanowisku, iż wskazane powyżej przeglądy systematyczne stanowią wartościowe źródło informacji dotyczące wnioskowanej technologii oraz pominiętych przez wnioskodawcę komparatorów.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego zamieszczonego w AKL wnioskodawcy włączono 9 publikacji (pełnotekstowe publikacje i abstrakty konferencyjne) opisujących 5 randomizowanych badań klinicznych.

Badania porównujące iksekizumab z placebo:

- Badanie SPIRIT-P1 opisujące wyniki leczenia IXE vs. PLC pacjentów nieleczonych wcześniej bLMPCh (2 publikacje pełnotekstowe: Mease 2017 i Coates 2017 oraz 1 abstrakt konferencyjny Strand 2017);
- Badanie SPIRIT-P2 opisujące wyniki leczenia IXE vs. PLC pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia bLMPCh (2 publikacje pełnotekstowe: Nash 2017 i Nash 2018).

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Nie odnaleziono opracowań wtórnych ani badań efektywności rzeczywistej dla ocenianej interwencji.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił w ramach poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa opracowania:

- długoterminową kontynuację badania SPIRIT-P1 opisującą wyniki leczenia IXE vs. PLC pacjentów nieleczonych wcześniej bLMPCh (2 publikacje pełnotekstowe – Gottlieb 2018 i van der Heijde 2018 oraz 3 abstrakty konferencyjne: Chandran 2018, Helliwell 2108a, Helliwell 2018b);
- długoterminową kontynuację badania SPIRIT-P2 opisującą wyniki leczenia IXE vs. PLC pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia bLMPCh (2 publikacje pełnotekstowe – Genovese 2018 i Kavanaugh 2018).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Publikacje porównujące skuteczność leczenia IXE z placebo były badaniami wielośrodkowymi, prospektywnymi randomizowanymi, przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. Badanie SPIRIT-P1 obejmowało dorosłych pacjentów nieleczonych bLMPCh, natomiast badanie SPIRIT-P2 – pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją na leczenie 1 lub 2 inhibitorami TNF α . Charakterystyka pacjentów w analizowanych grupach w obu badaniach (IXE 80 mg co 2 lub 4 tygodnie z dawką wprowadzającą 160 mg w tygodniu 0) była zbliżona w zakresie profilu demograficznego i klinicznego (wyjątek stanowiła historia leczenia inhibitorami TNF α). Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Oceniane w badaniach punkty końcowe były zbieżne.

W badaniach tych wzięli udział zarówno dorośli chorzy na ŁZS nieleczeni wcześniej bLMPCh, jak i chorzy z niepowodzeniem lub nietolerancją na leczenie 1 lub 2 inhibitorami TNF α . Charakterystyka pacjentów w analizowanych grupach w badaniach

była zbliżona w zakresie profilu demograficznego i klinicznego. Okres obserwacji wynosił 24 tygodnie. Oceniane w badaniach punkty końcowe były zbieżne.

Tabela 17. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
IXE vs. PLC			
Spirit-P1 <i>Mease 2017 i Coates 2017 – publikacje pełnotekstowe;</i> <i>Strand 2017 – abstrakt konferencyjny;</i> <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly	Wielośrodkowe, prospektywne, kontrolowane placebo i adalimumabem badanie kliniczne III fazy z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby; – randomizacja przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi w schemacie 1:1:1, równoległe. <u>Hipoteza badania:</u> <i>superiority</i> dla porównań IXE vs PLC, badanie nie było zaprojektowane na porównanie z ADA <u>Interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> • IXE 160 mg w tyg. 0, a później: <ul style="list-style-type: none"> ○ Q2W 80 mg co 2 tyg. ○ Q4W 80 mg co 4 tyg. • PLC • ADA (40 mg co 2 tyg.). <u>Okres obserwacji:</u> 24 tyg. – faza z podwójnie zaślepią	<u>Kryteria włączenia</u> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku ≥ 18 lat, • pacjenci z rozpoznaniem ŁZS od ≥ 6 miesięcy i spełniający kryteria klasyfikacyjne ŁZS (CASPAR), • pacjenci z: <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 3 z 68 bolesnych stawów i ≥ 3 z 66 obrzękniętych stawów, ○ ≥ 1 nadżerka stawowa w rtg stawów rąk lub stóp związaną z ŁZS a bo stężenie białka C-reaktywnego > 6 mg/l, ○ udokumentowaną łuszczycą skóry (obecną lub w wywiadzie). <u>Kryteria wykluczenia</u> <ul style="list-style-type: none"> • wywiad w kierunku choroby nowotworowej (innej niż rak skóry niebędący czerniakiem lub rak szyjki macicy <i>in situ</i>, leczony z powodzeniem i bez nawrotów w ciągu ostatnich 5 lat), • niedawne zakażenie wymagające hospitalizacji lub leczenia antybiotykami, • pozytywne wyniki testu na WZW typu B, WZW typu C lub obecność wirusa HIV, 	<u>Pierwszorzędowy</u> Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR20 (w 24. tyg.) <u>Pozostałe</u> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź: <ul style="list-style-type: none"> – ACR50 – ACR70 – HAQ-DI MCID – LDI-B – LEI – PASI-75 – PASI-90 – PASI-100 – sPGA – NAPS1 • Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej: <ul style="list-style-type: none"> – DAS28-CRP – HAQ-DI – mTSS – SF-36 PCS – LDI-B – LEI

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> wyniki dot. czynności wątroby lub hematologiczne poza ustalonymi normami, uprzednie leczenie bLMPCh łuszczycy plackowatej lub ŁZS. <p><u>Liczba pacjentów</u> N=417 (ITT) IXE Q4W: N=107 IXE Q2W: N=103 PLC: N=106 ADA: N=101</p>	<ul style="list-style-type: none"> BSA NAPSI Bezpieczeństwo terapii wyrażone jako liczba pacjentów, u których odnotowano: <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane ogółem poważne zdarzenia niepożądane zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia infekcje poważne infekcje poszczególne zdarzenia niepożądane.
<p>Spirit-P2</p> <p><i>Nash 2017 i Nash 2018 – publikacje pełnotekstowe;</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly</p>	<p>Wieloośrodkowe, prospektywne, kontrolowane placebo badanie kliniczne III fazy z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby;</p> <p>– randomizacja przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi w schemacie 1:1:1; równoległe.</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> <i>superiority</i>;</p> <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> IXE 160 mg w tyg. 0, a następnie: <ul style="list-style-type: none"> Q2W: 80 mg co 2 tyg. Q4W: 80 mg co 4 tyg. PLC. <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tyg. – faza podwójnie zaślepiena</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku ≥ 18 lat, spełniający kryteria klasyfikacyjne ŁZS (CASPAR) i mający $\geq 3/68$ bolesnych stawów i $\geq 3/66$ obrzękniętych stawów, pacjenci: <ul style="list-style-type: none"> wcześniej nieskutecznie leczeni 1 lub 2 inhibitorami TNF lub nie tolerujący inhibitorów TNF, z aktywnymi zmianami o charakterze łuszczycy plackowatej lub udokumentowaną historią łuszczycy plackowatej, leczeni wcześniej ≥ 1 ksLMPCh, <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wywiad w kierunku: <ul style="list-style-type: none"> choroby nowotworowej w ciągu ostatnich 5 lat (inne niż nieczerniakowy rak skóry skutecznie leczony i z ograniczonymi nawrotami w ciągu 5 lat przed włączeniem do badania), trwających, przewlekłych lub nawracających infekcji w ostatnim czasie, obecne wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub choroba Leśniowskiego-Crohna. <p><u>Liczba pacjentów</u> N=363 (ITT) IXE Q4W: N=118 IXE Q2W: N=122 PLC: N=123</p>	<p><u>Pierwszorzędowy</u> Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź ACR20 (w 24. tyg.)</p> <p><u>Pozostałe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź: <ul style="list-style-type: none"> ACR50 ACR70 HAQ-DI MCID MDA LDI-B LEI PASI-75 PASI-90 PASI-100 sPGA NAPSI Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej: <ul style="list-style-type: none"> DAS28-CRP HAQ-DI SF-36 PCS SF-36 MCS LDI-B LEI NAPSI Bezpieczeństwo terapii wyrażone jako liczba pacjentów, u których odnotowano: <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane ogółem poważne zdarzenia niepożądane zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia infekcje poważne infekcje.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

Nazwa kwestionariusza/współczynnika	Opis kwestionariusza/współczynnika	Definicja poprawy
Leeds Dactylitis Index-Basic (LDI-B 0)	Wskaźnik do oszacowania rozmiaru i tklowości zapalenia palców. Umożliwia różnicowanie między dactylitis z bolesnością i bez. Stosunek obwodu zajętego chorobowo palca do przeciwległego, niezmiennego palca mierzy się tak blisko podstawy, jak to możliwe, za pomocą daktylometru. Minimalna różnica stanowi 10% zmianę obwodu palca objętego dactylitis. Jeśli zajęte są palce symetryczne, stosuje się wartości normatywne oparte na średnich populacyjnych. Współczynnik obwodu mnoży się przez wynik bolesności.	0 = brak bolesności; 1 = obecność bolesności
Minimal Disease Activity (MDA)	Spełnienie 5 z 7 kryteriów: liczba bolesnych stawów $\leq 1/68$, liczba obrzękniętych stawów $\leq 1/66$, PASI ≤ 1 lub BSA ≤ 3 , zapalenie przyczepów ścięgniętych ≤ 1 , PtGA aktywności choroby (VAS 1–100) ≤ 20 , PtGA bólu (VAS 1–100) ≤ 15 , HAQ $\leq 0,5$.	-
Short Form 36 Health Survey (SF-36)	Ankieta zawiera 36 pytań w 11 kategoriach z ośmiu aspektów jakości życia. Skala punktowa mieści się w granicach 0-100 punktów. Ankieta ma dwie składowe oceny: fizyczną oraz psychiczną. Komponenta fizyczna obejmuje skale: I, II, IV, VIII, maksymalnie można uzyskać 103 punkty. Komponenta psychiczna obejmuje skale: III, V, VI, VII, a maksymalna liczba punktów, które można uzyskać to 68.	Wyższa punktacja oznacza lepszą jakość życia
Disease Activity Score (DAS28-CRP)	Wskaźnik oceniający aktualną aktywność reumatoidalnego zapalenia stawów. Zakres możliwych wartości 0–9,4. Remisję ŁZS stwierdza się wtedy, gdy DAS 28 < 2,6.	Im wyższy wynik tym wyższy stopień nasienia choroby
Visual Analog Scale (VAS)	Wizualna skala analogowa używana jest w przypadkach, kiedy istnieje potrzeba, aby pacjent ocenił w sposób ilościowy – na specjalnej skali o wartościach od 0 do 100mm (0 – brak bólu, 100 – ból trudny do zniesienia), aktywność swojej choroby lub ogólny swój stan zdrowia.	Im wyższy wynik tym wyższy stopień nasienia choroby
Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)	Wskaźnik niepełnosprawności, który ocenia następujące kategorie: ubieranie się i pielęgnację, wstawanie, jedzenie, chodzenie, higienę, sięganie, chwytanie, codzienne czynności. Pacjenci określają stopień trudności w wykonywaniu tych czynności. Każda odpowiedź jest punktowana w skali od 0 do 3, gdzie 0 oznacza, że czynności mogą być wykonywane bez żadnych trudności, a 3 oznacza niemożność wykonania danej czynności.	Im wyższy wynik tym wyższy stopień nasienia choroby
Numerical Rating Scale (NRS): świąd i zmęczenie	Numeryczna skala oceny dotycząca świądu oraz zmęczenia obejmuje punktację z zakresu od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak świądu/zmęczenia, natomiast 10 – najgorszy wyobraźalny świąd/największe wyobraźalne zmęczenie.	Im wyższy wynik tym wyższy stopień nasienia choroby
Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)	Skala ta jest wykorzystywana do oceny nasilenia zmian łuszczycowych w obrębie paznokci. Wskaźnik opiera się na ocenie płytki paznokcia i wału paznokciowego. Każdy paznokieć dzieli się linią poziomą i pionową na cztery kwadranty i następnie ocenia się każdy z nich. Za każdy objaw obecny w danym kwadrancie przydzielany jest 1 punkt. Istnieje kilka wariantów badania, w najdokładniejszym z nich, w przypadku łącznej oceny paznokci dłoni i stóp, NAPSI może maksymalnie wynosić 640 punktów.	Im wyższy wynik tym wyższy stopień nasienia choroby
Static Physician Global Assessment of psoriasis (sPGA)	Wskaźnik służący do jednorazowej oceny w momencie badania. To zazwyczaj 5-, 6- lub 7-stopniowa skala określająca średnie nasilenie rumienia, łuski i nacieku w kategoriach: brak zmian, zmiany łagodne, umiarkowane czy bardzo nasilone. Istnieje skala PGA zawierające pośrednie kategorie nasilenia zmian – prawie bez zmian, łagodne do umiarkowanego, umiarkowane do ciężkiego, bardzo mocno nasilone. Skala nie uwzględnia powierzchni i lokalizacji zmian skórnych.	0="bez zmian"; 1="prawie bez zmian"
Body Surface Area (BSA)	Wskaźnik określa procent powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe w zakresie od 0 do 100. Przy obliczaniu wartości BSA wykorzystywana jest reguła dziewiątek, która była pierwotnie stosowana w szacowaniu powierzchni oparzeń. Każda z określonych lokalizacji (głowa i szyja, prawa kończyna górna, lewa kończyna górna, klatka piersiowa, brzuch, górna część pleców, dolna część pleców, prawe udo, lewe udo, prawe podudzie, lewe podudzie) w przybliżeniu odpowiada 9% całej powierzchni skóry, a 1% to powierzchnia krocza. Inna metoda oceny powierzchni zmian skórnych zakłada, że powierzchnia dłoni pacjenta odpowiada 1% całej powierzchni skóry. Jest to powierzchnia całej dłoni (wraz z palcami) pacjenta, nie lekarza oceniającego.	Im wyższy wynik tym wyższy stopień nasienia choroby

ŁZS – łuszczycowe zapalenie stawów; OB – odczyn Biernackiego; HAQ – ang. *Health Assessment Questionnaire*; PtGA – ang. *Patient Global Assessment*

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów w zakresie istotności klinicznej punktów końcowych oraz opinie dotyczące wielkości zmian w wynikach przeprowadzanych badań, które są uznawane za odczuwalne przez pacjentów.

Tabela 19 Istotne klinicznie punkty końcowe i minimalna różnica odczuwalna przez chorego – opinie ekspertów

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie Dermatologii i Wenerologii	Prof. dr hab. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii	Prof. dr hab. Eugeniusz Kucharz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii	Prof. dr hab. Marzena Olesińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii
Istotnie klinicznie punkty końcowe	ACR20	Remisja kliniczna lub stan niskiej aktywności choroby. W zapaleniu stawów obwodowych alternatywnie ACR 70, DAS28 <3,2, kryteria PsARC 50% wartości sprzed leczenia.	Ustąpienie zapalenia stawów i przyczepów ścięgniastych, ustąpienie zmian skórnych i zmian na paznokciach.	Wysoka aktywność choroby z podwyższonymi parametrami zapalnymi i licznymi obrzękniętymi i bolesnymi stawami, co w konsekwencji prowadzi do niepełnosprawności oraz zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	ACR20, DLQI	ACR 50%, DAS 28 <5,2, PsARC 30%.	W ocenie stosuje się skale dotyczące poszczególnych układów, np. PASI w ocenie zajęcia skóry. Jest też skala Psoriatic Arthritis Response Criteria (PSARC) oceniająca odpowiedź na leczenie. W praktyce dla chorych istotne są zmiany skórne i ból stawów.	Poprawa sprawności, redukcja liczby bolesnych i obrzękniętych stawów, poprawa jakości życia.

ACR20 – American College of Rheumatology Index, ; DAS28 – ang. Disease Activity Score, PsARC – Psoriatic Arthritis Response Criteria, DLQI – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę jakości wszystkich 5 uwzględnionych badań RCT. Została ona przeprowadzona z wykorzystaniem kryteriów Cochrane Handbook.

Tabela 20. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane na podstawie AKL wnioskodawcy i analityka Agencji

Oceniany element	SPIRIT-P1	SPIRIT-P2			
Metoda randomizacji	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Zaślepienie oceny efektów	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Niekompletne dane	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Selektywne raportowanie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Inne czynniki	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy co do oceny ryzyka popełnienia błędu w wymienionych w tabeli obszarach.

Szczegółowa ocena badań znajduje się w aneksie 10. AKL wnioskodawcy.

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

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Wyniki dla fazy przedłużonej badania SPIRIT-P2, przedstawione w niniejszej analizie w celu poszerzenia wiedzy z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa terapii iksekizumabem, nie są dotąd opublikowane w formie pełnego tekstu, ma to jednak uzasadnienie w fakcie, iż badanie, choć nie rekrutuje nowych

pacjentów, to wciąż jest w toku, a termin jego ukończenia szacuje się na czerwiec 2019 roku (dane za clinicaltrials.gov).

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- [redacted]
[redacted] Należy zwrócić uwagę na fakt, iż dane pozyskane w ten sposób mogą nieznacznie odbiegać od danych rzeczywistych.
- Wnioskodawca odnalazł dwa badania SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 porównujące bezpośrednio iksekizumab z [redacted]
[redacted] W sytuacji, w której na rynku dostępnych jest wiele aktywnych komparatorów z grupy biologicznych DMARDs w ocenianym wskazaniu nie jest właściwe projektowanie badania porównującego nowy lek jedynie z placebo. Brak bezpośredniego porównania z aktywnym komparatorem stanowi poważne ograniczenie analizy.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- [redacted]
[redacted]
[redacted]
- Nie zidentyfikowano opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania. Wynika to zapewne z faktu, iż tak zdefiniowana populacja jest dość wąska, a lek od niedawna stosuje się w analizowanym wskazaniu.
- Nie zidentyfikowano opracowań dotyczących efektywności praktycznej analizowanej terapii, przez co wnioskowanie o skuteczności leczenia w warunkach realnej praktyki lekarskiej jest utrudnione. Podobnie jak w przypadku opracowań wtórnych, wynika to zapewne z faktu, iż tak zdefiniowana populacja jest dość wąska, lek od niedawna stosuje się w analizowanym wskazaniu, a badania kliniczne wciąż są w toku.
- Część wyników analizowano nie w pełnej populacji ITT, lecz w populacji spełniającej pewne kryteria wyjściowe, np. wskaźnik NAPSI dotyczący zajęcia paznokci oceniano wyłącznie wśród pacjentów, u których wyjściowo stwierdzono łuszczycę paznokci. Podejście takie wydaje się jak najbardziej uzasadnione klinicznie – w badaniu uwzględniono wiele punktów końcowych, odzwierciedlających efekty terapeutyczne dotyczące rozlicznych aspektów i objawów towarzyszących łuszczycowemu zapaleniu stawów, również takich, które u części pacjentów nie występują. W takim przypadku ocena wyników w populacji ITT wypaczałaby stan faktyczny i sztucznie zaniżała efekt terapeutyczny.

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

- Ocenie poddano także dane dla iksekizumabu stosowanego w dawce 80 mg co 2 tygodnie, z tego względu, iż u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i współwystępującą łuszczycą plackowatą, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego zaleca się stosowanie dawki co 2 tygodnie przez pierwsze 12 tygodni, a dopiero później należy dawkować lek co 4 tygodnie. Analizując dane z zakresu bezpieczeństwa dla tej grupy należy mieć jednak na uwadze, iż pomiędzy 12. a 24. tygodniem pacjenci w badaniu stosowali w dalszym ciągu dawkę 80 mg co 2 tygodnie, a nie, jak zaleca się w ChPL, 80 mg co 4 tygodnie, w związku z czym wyniki dla 24. tygodnia są obciążone pewnym ryzykiem błędu i mogą być zawyżone w stosunku do rzeczywistych wartości uzyskiwanych u pacjentów ze współwystępowaniem ŁZS i łuszczycy plackowatej leczonych początkowo zwiększoną dawką iksekizumabu. W przypadku analizy skuteczności

dla tej subpopulacji, wyodrębniono wyłącznie dane dla 12. tygodnia analizy, ze względu na brak zmiany schematu dawkowania zgodnej z ChPL po tym okresie w badaniu, co znacznie ograniczyło analizę subpopulacji. [REDACTED]

Co więcej, w żadnym ze zidentyfikowanych badań nie wyodrębniono subpopulacji pacjentów z jednocześnie występującymi ŁZS i łuszczycą plackowatą jako takiej, jednak na podstawie analizy charakterystyk wyjściowych pacjentów, w których zaznaczono wysokie odsetki pacjentów z łuszczycą, jak również relatywnie duże odsetki pacjentów z zajęciem $\geq 3\%$ powierzchni ciała przez łuszczycę, uznano, iż do analizy można włączyć całe populacje. Z powyższych względów, analiza dotycząca subpopulacji pacjentów z jednocześnie występującymi ŁZS i łuszczycą plackowatą, w której należy stosować zmodyfikowane dawkowanie, tj. iksekizumab 80 mg Q2W przez 12 tygodni, a następnie iksekizumab Q4W, jest obarczona pewną niepewnością i należy traktować ją z ostrożnością, mając na uwadze jej ograniczenia, które mogą mieć potencjalny wpływ na otrzymane wyniki.

Komentarz analityków Agencji:

W badaniu SPIRIT-P1 łuszczycy plackowata współwystępowała u 92-96% pacjentów, a częstość zajęcia $\geq 3\%$ powierzchni ciała przez zmiany łuszczycowe wynosiła 64-73%. W badaniu SPIRIT-P2 łuszczycy plackowata współwystępowała u 92-97% pacjentów, a częstość zajęcia $\geq 3\%$ powierzchni ciała wynosiła 55-57%, natomiast w przypadku badań dla komparatora – [REDACTED]

[REDACTED] Zdaniem analityków Agencji porównanie pośrednie wyników pochodzących z analizowanych badań, z racji braku danych odnoszących się do odsetka pacjentów, u których współwystępują ww. jednostki chorobowe oraz różnic w zakresie rozległości zmian znacznie utrudnia możliwość wnioskowania na temat różnic w skuteczności zastosowanych u pacjentów terapii.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Dodatkowo wnioskodawca niewłaściwie przetłumaczył angielskie zwroty serious adverse events i severe adverse events przypisując im odwrotne znaczenie. W definicji ciężkiego zdarzenia niepożądanego, pojęcie „ciężki” (ang. serious) nie jest równoznaczne z „ostrością” (ang. severity). Pojęcie „ostrzy” stosuje się przy opisywaniu intensywności (dotkliwości) działania, które może być łagodne, umiarkowane i ostre. Natomiast „ciężkim niepożądanym działaniem produktu leczniczego – jest działanie, które bez względu na zastosowaną dawkę produktu leczniczego powoduje zgon pacjenta, zagrożenie życia, konieczność hospitalizacji lub jej przedłużenie, trwałe lub znaczny uszczerbek na zdrowiu lub inne działanie produktu leczniczego, które lekarz według swojego stanu wiedzy uzna za ciężkie, lub jest chorobą, wadą wrodzoną lub uszkodzeniem płodu”. Powyższe informacje można odnaleźć również na stronie internetowej FDA¹. Powyższy błąd został skorygowany w ramach AWA.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W wynikach analizy klinicznej poniżej przedstawiono odrębnie dane dla pacjentów nieleczonych wcześniej bLMPCh (badanie SPIRIT-P1), pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu bądź nietolerancji leczenia bLMPCh (badanie SPIRIT-P2) oraz pacjentów, u których ŁZS towarzyszyła łuszczycą plackowatą (badanie SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2).

Należy zauważyć, iż w badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy nie wyodrębniono subpopulacji pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i łuszczycą plackowatą. W związku z powyższym wnioskodawca, na podstawie charakterystyk populacji w badaniach przyjął, iż ww. jednostki chorobowe współwystępują u większości chorych i wyniki uzyskane dla tej populacji ekstrahował zarówno z badania SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2.

Szczegółowe dane dotyczące wyników uzyskiwanych w poszczególnych grupach biorących udział w badaniach znajdują się w rozdziałach 4.1, 4.2 i 4.3 AKL wnioskodawcy.

Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Przeżycie

W badaniach SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, [redacted] nie oceniano przeżycia pacjentów.

Jakość życia

W badaniach SPIRIT-P1, SPIRIT-P2 oraz [redacted] oceniano jakość życia pacjentów z zastosowaniem kwestionariusza SF-36 oraz HAQ-DI u pacjentów nieleczonych wcześniej bLMPCh i po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia bLMPCh. Ze względu na brak wyodrębnionych danych dla subpopulacji

¹ FDA. What is a Serious Adverse Event? Źródło: <https://www.fda.gov/safety/medwatch/howtoreport/ucm053087.htm> [dostęp 14.09.2018 r.]

chorych na łuszczycowe zapalenie stawów ze współwystępującą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, nie przedstawiono osobnych wyników analizy skuteczności.

Wyniki porównania pośredniego wskazały na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany jakości życia pacjentów ocenianej z zastosowaniem kwestionariusza HAQ-DI, jak i w zakresie komponenty fizycznej kwestionariusza SF-36. Nie przeprowadzono porównania dla populacji chorych na ŁZS i łuszczycę plackowatą.

Tabela 21. Wyniki analizy poprawy jakości życia pacjentów. Porównanie pośrednie IXE vs. █████

Punkt końcowy	Badania	Okres obserwacji	MD [95% CI]	p*
Pacjenci nieleczeni wcześniej bLMPCh				
HAQ-DI	SPIRIT-P1; █████	24 tyg.	-0,06 [-0,29; 0,17]	0,6061
SF-36 PCS			-1,20 [-5,18; 2,78]	0,5547
Pacjenci po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia bLMPCh				
HAQ-DI	SPIRIT-P2; █████	24 tyg.	-0,10 [-0,50; 0,30]	0,6206
SF-36 PCS			-1,60 [-3,88; 7,08]	0,5674

*obliczenia własne analityków Agencji

MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); HAQ-DI – Health Assessment Questionnaire Disability Index; SF-36 – Short Form 36 Health Survey.

Klinicznie istotne punkty końcowe związane z przebiegiem choroby

- Zmienne dychotomiczne

W wyniku przeprowadzonego porównania pośredniego nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy technologiami dla wszystkich trzech analizowanych populacji w następujących punktach końcowych: ACR20, ACR70, PASI75 oraz PASI90.

Istotną statystycznie różnicę zaobserwowano jedynie w populacji z ŁZS i łuszczycą plackowatą dla punktu końcowego ACR50 dla parametru OR = 2,49 [1,02; 6,11]. Niemniej dla parametru RD nie osiągnięto istotnej statystycznie różnicy w tym zakresie.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności. Porównanie pośrednie IXE vs. █████

Punkt końcowy	Badania	Okres obserwacji	OR [95% CI]	p*	RD [95% CI]	p*
ACR						
Pacjenci nieleczeni wcześniej bLMPCh						
ACR20	SPIRIT-P1; █████	12 tyg.	0,92 [0,48; 1,75]	0,7965	-1,12 [-15,77; 13,53]	0,8809
ACR50			1,82 [0,60; 5,51]	0,2899	6,93 [-4,85; 18,71]	0,2487
ACR70			3,64 [0,18; 72,54]	0,3968	-1,62 [-11,05; 7,81]	0,7362
ACR20		24 tyg.	0,73 [0,38; 1,41]	0,3463	-5,24 [-19,83; 9,35]	0,4816
ACR50			0,63 [0,20; 1,96]	0,4219	-3,91 [-24,03; 16,21]	0,7033
ACR70			0,41 [0,12; 1,34]	0,1386	-7,30 [-18,52; 3,92]	0,2022
Pacjenci po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia bLMPCh						
ACR20	SPIRIT-P2; █████	12 tyg.	1,05 [0,49; 2,22]	0,9037	1,97 [-13,35; 17,29]	0,8010
ACR50			3,22 [0,56; 18,40]	0,1884	0,93 [-13,93; 15,79]	0,9024
ACR70			1,47 [0,11; 19,00]	0,7660	-4,98 [-16,15; 6,19]	0,3820
ACR20		24 tyg.	0,88 [0,40; 1,92]	0,7406	0,79 [-14,36; 15,94]	0,9186
ACR50			2,14 [0,69; 6,67]	0,1902	11,16 [-0,83; 23,15]	0,0682
ACR70			10,28 [0,52; 202,34]	0,1254	5,13 [-6,18; 16,44]	0,3738
Pacjenci z ŁZS i łuszczycą plackowatą						
ACR20	SPIRIT-P1, SPIRIT-P2;	12 tyg.	0,73 [0,45; 1,18]	0,1957	-7,00 [-17,82; 3,82]	0,2046
ACR50			2,49 [1,02; 6,11]	0,0458	7,00 [-1,60; 15,60]	0,1107

Punkt końcowy	Badania	Okres obserwacji	OR [95% CI]	p*	RD [95% CI]	p*
ACR70			2,63 [0,43; 15,93]	0,2925	-4,21 [-13,48; 5,06]	0,3731
PASI						
Pacjenci nieleczeni wcześniej bLMPCh						
PASI75	SPIRIT-P1;	24 tyg.	4,07 [0,96; 17,33]	0,0573	24,59 [-0,28; 49,46]	0,0526
PASI90			3,40 [0,58; 19,80]	0,1738	20,98 [-1,90; 43,86]	0,0723
Pacjenci po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia bLMPCh						
PASI75	SPIRIT-P2;	24 tyg.	0,38 [0,03; 4,69]	0,4467	-14,34 [-49,90; 21,22]	0,4294
PASI90			0,93 [0,07; 11,77]	0,9523	4,15 [-31,24; 39,54]	0,8182

*obliczenia własne analityków Agencji

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); ACR – American College of Rheumatology; PASI – Psoriasis Area and Severity Index.

- Zmienne ciągłe

Istotną statystycznie przewagę iksekizumabu nad komparatorem wykazano jedynie dla punktu końcowego DAS28-CRP po 24 tyg. MD: -0,56 [-1,00; -0,12] w populacji wcześniej nieleczonej lekami biologicznymi. Nie uzyskano znamiennej statystycznie różnicy w populacji pacjentów po niepowodzeniu lub z nietolerancją terapii biologicznej. Natomiast przeprowadzenie porównania w populacji pacjentów z ŁZS i łuszczycą plackowatą nie było możliwe.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności. Porównanie pośrednie IXE vs. [redacted]

Punkt końcowy	Badania	Okres obserwacji	MD [95% CI]	p*
Pacjenci nieleczeni wcześniej bLMPCh				
DAS28-CRP	SPIRIT-P1;	24 tyg.	-0,56 [-1,00; -0,12]	0,0130
Pacjenci po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia bLMPCh				
DAS28-CRP	SPIRIT-P2;	24 tyg.	-0,48 [-1,20; 0,24]	0,1895

*obliczenia własne analityków Agencji

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił osobno wyniki dla populacji pacjentów nieleczonych lekami biologicznymi (SPIRIT-P1) oraz pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia bLMPCh (SPIRIT-P2). W badaniach [redacted] wnioskodawca przedstawił wyniki dla połączonych populacji. Należy podkreślić, że ze względu na dużą heterogeniczność danych oraz fakt, że w grupie Q2W (lek pdaoany co 2 tygodnie) przez połowę okresu analizy pacjenci przyjmowali o połowę mniejszą dawkę niż wynika to z ChPL, wnioskodawca nie przedstawił wyników dla populacji pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i z łuszczycą plackowatą skóry.

Podkreślenia wymaga fakt, iż w badaniach [redacted]

[redacted] niż miało to miejsce w badaniach SPIRIT-P1, SPIRIT P-2 oraz [redacted]. Z tego względu nie można było przeprowadzić porównania pośredniego. Zestawienie tabelaryczne uzyskiwanych w badaniach wyników również nie pozwala na porównanie bezpieczeństwa terapii, gdyż w przypadku iksekizumabu, dla którego czas obserwacji był dłuższy, należy spodziewać się większej ilości zdarzeń niepożądanych niż w przypadku [redacted], którego bezpieczeństwo było oceniane w krótszym okresie. Z tych powodów wnioskodawca postanowił przedstawić zestawienie tabelaryczne, które umożliwi jakościowe porównanie danych.

W badaniach stosowanie terapii iksekizumabem [redacted] wiązało się z występowaniem zdarzeń niepożądanych. U pacjentów stosujących iksekizumab zdarzenia niepożądane zaraportowano u prawie 70% pacjentów, natomiast w badaniach dotyczących terapii [redacted]

[REDACTED]. Według badań włączonych do analizy najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi zarówno w grupie iksekizumabu i [REDACTED] były infekcje. U pacjentów leczonych iksekizumabem występowały one częściej w populacji leczonej uprzednio lekami biologicznymi (37% vs 28% u pacjentów wcześniej nieleczonych). [REDACTED]

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa, porównanie pośrednie IXE vs ██████████

Punkt końcowy	SPIRIT P-1* n/N (%)		SPIRIT P-2** n/N (%)		██████████			██████████			██████████		
	IXE Q4W	PLC	IXE Q4W	PLC	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
AE ogółem	71/107 (66,4%)	50/106 (47,2%)	83/122 (68,0%)	76/118 (64,4%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
SAE ogółem	6/107 (5,6%)	2/106 (1,9%)	3/122 (2,5%)	4/118 (3,4%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Przerwanie terapii z powodu AE	2/107 (1,9%)	2/106 (1,9%)	5/122 (4,1%)	6/118 (5,1%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Infekcje ogółem	30/107 (28,0%)	27/106 (25,5%)	47/122 (38,5%)	35/118 (29,7%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Poważne infekcje	1/107 (0,9%)	0/106 (0,0%)	0/122 (0,0%)	0/118 (0,0%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Reakcja w miejscu iniekcji	13/107 (12,1%)	0/106 (0,0%)	8/122 (6,6%)	1/118 (0,8%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Rumień w miejscu iniekcji	7/107 (6,5%)	0/106 (0,0%)	1/122 (0,0%)	0/118 (0,0%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Zapalenie zatok	-	-	7/122 (5,7%)	2/118 (1,7%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Zapalenie nosogardzieli	7/107 (6,5%)	5/106 (4,7%)	8/122 (6,6%)	4/118 (3,4%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Infekcja górnych dróg oddechowych	5/107 (4,7%)	7/106 (6,6%)	11/122 (9,0%)	9/118 (7,6%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Ból głowy	4/107 (3,7%)	1/106 (0,9%)	5/122 (4,1%)	3/118 (2,5%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Ból ustnej części gardła	-	-	7/122 (5,7%)	0/118 (0,0%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Biegunka	2/107 (1,9%)	3/106 (2,8%)	5/122 (4,1%)	3/118 (2,5%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Artropatia łuszczycowa	3/107 (2,8%)	1/106 (0,9%)	2/122 (1,6%)	8/118 (6,8%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Zaburzenia czynności wątroby	5/107 (4,7%)	7/106 (6,6%)	2/122 (1,6%)	2/118 (1,7%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Cytopenia	1/107 (0,9%)	6/106 (5,7%)	-	-	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Reakcja alergiczna	2/107 (1,9%)	3/106 (2,8%)	8/122 (6,6%)	1/118 (0,8%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

*populacja badania SPIRIT P-1 obejmowała pacjentów nieleczonych wcześniej bLMPCh;

** populacja badania SPIRIT P-2 obejmowała pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh;

*** punkt końcowy oceniany w 16 tygodniu. IXE Q4W – populacja leczona iksekizumabem 80 mg podawanym co 4 tygodnie;

PLC – placebo; ██████████

Wyniki bezpieczeństwa i skuteczności iksekizumabu w populacji badania SPIRIT-P2 (pacjenci po niepowodzeniu terapii biologicznej) z fazy przedłużonej badania

W ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełniania wymagań minimalnych wnioskodawca uwzględnił prośbę analityków Agencji i uwzględnił w analizach publikację Geneovese 2018, przedstawiającą wyniki uzyskane przez pacjentów w fazie przedłużonej badania SPIRIT-P2. W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo iksekizumabu wśród pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia bLPMCh w okresie od 24 do 156 tygodnia.

W zakresie bezpieczeństwa leczenia ocenianego w 156. tygodniu analizy nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie AE, SAE i przerwania terapii z powodu AE. Wyniki te są zbliżone do uzyskanych w fazie podwójnie zaślepionej badania.

Tabela 25. Wyniki przedłużonej analizy bezpieczeństwa dla populacji po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia bLPMCh

Punkt końcowy	IXE/ IXE* n/N (%)	PLC/ IXE** n/N (%)	OR (95% CI)	p	RD	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	5/111 (4,5%)	2/46 (4,3%)	1,26 (0,24; 6,47)	0,78	1,06 (-6,18; 8,30)	0,77
Przerwanie terapii z powodu AE	2/111 (1,8%)	0/46 (0,0%)	2,12 (0,10; 45,09)	0,63	1,80 (-2,21; 5,81)	0,38

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*)

*populacja IXE/IXE stanowi populację pacjentów, w której w fazie podwójnie zaślepionej badania i w fazie przedłużonej badania stosowano ksekizumab

**populacja PLC/IXE stanowi populację, w której w fazie podwójnie zaślepionej badania stosowano placebo, natomiast w fazie przedłużonej u pacjentów zastosowano iksekizumab

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

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

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

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Taltz (data ostatniej aktualizacji: 30.07.2018 r.)

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

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

Najczęściej obserwowanymi odczynami w miejscu wstrzyknięcia były rumień i ból. Odczyny te miały przeważnie łagodne lub umiarkowane nasilenie i nie prowadziły do przerwania stosowania produktu leczniczego Taltz. W badaniach dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów odczyny w miejscu wstrzyknięcia występowały częściej u osób o masie ciała < 100 kg niż u osób o masie ciała ≥ 100 kg (24% w porównaniu z 13% w przypadku grup stosujących schemat dawkowania 1 x 2 tyg. i 1 x 4 tyg. uwzględnionych łącznie).

- Immunogenność

U około 11% pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów leczonych produktem Taltz według zalecanego schematu dawkowania maksymalnie przez 52 tygodnie doszło do rozwoju przeciwciał przeciwłękowych, przy czym u większości z nich miano przeciwciał było niskie, a w około 8% przypadków potwierdzono obecność przeciwciał neutralizujących. Nie obserwowano widocznego związku między obecnością przeciwciał neutralizujących a wpływem na stężenie leków lub skuteczność działania. Nie ustalono wyraźnego związku między immunogennością a zdarzeniami niepożądanymi wynikłymi z leczenia.

- Nadwrażliwość

Zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym przypadki wstrząsu anafilaktycznego, obrzęku naczynioruchowego, pokrzywki i rzadko późnych (10-14 dni po wstrzyknięciu) ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym uogólnionej pokrzywki, duszności i wysokiego miana przeciwciał. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Taltz i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Baza WHO

Na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 6 czerwca 2019 r. odnaleziono dane dotyczące zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia produktem Taltz. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 26. Podejrzewane działania niepożądane iksekizumabu wg WHO Uppsala Monitoring Centre (aktualne na dzień 06.06.2019)

Podejrzewane działania niepożądane leku	Liczba
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	4 299
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2 064
Zakażenia i zarażenia	1 739
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	966
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	932
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	584
Zaburzenia układu nerwowego	502
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	435
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	357
Zabiegi chirurgiczne i procedury medyczne	285
Zaburzenia układu immunologicznego	264
Zaburzenia psychiatryczne	234
Choroby oczu	131
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	117
Choroby nerek i układu moczowego	111
Zaburzenia naczyniowe	105
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	102
Zaburzenia serca	87
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	67
Zaburzenia ucha i błędnika	51
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	49
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	39
Problemy z produktem	30
Sytuacje społeczne	21
Zaburzenia endokrynologiczne	7
Ciąża, połóg i stany okołoporodowe	6
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Łącznie	13 585

Baza ADRR

Wnioskodawca przedstawił wyniki przeszukania zgłoszeń dot. reakcji niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Taltz w bazie ADRR. W dniu 06.06.2019 r. analitycy Agencji dokonali własnego wyszukiwania. W bazie ADRR liczba zgłoszeń z uwzględnieniem rodzaju reakcji wyniosła 2 607.

Najwięcej zgłoszeń dotyczyło ogólnych zaburzeń i reakcji w miejscu podania (703), zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (397) oraz zakażeń i zarażeń pasożytniczych (348).

Tabela 27. Reakcje niepożądane iksekizumabu wg ADRR (aktualne na dzień 06.06.2019)

Rodzaj zdarzenia	Liczba zdarzeń
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	703
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	397
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	348
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	241
Zaburzenia układu nerwowego	124
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	105
Nieprawidłowe wyniki badań	101
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	99
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	92
Zaburzenia układu immunologicznego	71
Choroby nowotworowe	64
Zaburzenia serca	43
Zaburzenia psychiczne	36
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	36
Zaburzenia naczyniowe	34
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	32
Zaburzenia oka	27
Zaburzenia nerek i układu moczowego	25
Zaburzenia wątroby	16
Zaburzenia ucha i błędnika	8
Sytuacje społeczne	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia endokrynologiczne	1
Problemy związane z produktem	0
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	0
Łącznie	2 607

URPL, EMA, FDA

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

4.3. Komentarz Agencji

Analiza kliniczna wnioskodawcy została oparta na 5 randomizowanych badaniach klinicznych: SPIRIT P-1, SPIRIT P-2, [redacted]. Wnioskodawca jako komparator dla iksekizumabu obrał [redacted].

Należy podkreślić, iż nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących iksekizumab z [redacted]. W związku z tym w AKL przedstawiono [redacted].

[redacted]. Należy również zauważyć, że populacja włączona do badań była

szersza od populacji określonej w kryteriach włączenia do analizy (w kryteriach włączenia nie uwzględniono populacji pacjentów z ŁZS i towarzyszącą jej łuszczycą plackowatą). Wnioskodawca przedstawił jednak wyniki porównania pośredniego dla trzech grup: pacjentów z ŁZS nieleczonych wcześniej bLMPCh, pacjentów z ŁZS po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh oraz pacjentów z ŁZS i współwystępującą łuszczycą plackowatą. Podkreślenia wymaga fakt, iż w analizowanych badaniach dane dla subpopulacji pacjentów chorych na ŁZS i współwystępującą łuszczycę plackowatą nie były wyodrębnione, niemniej wnioskodawca przyjął założenie, że u wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu choroby te współwystępują. Do ograniczeń analizy klinicznej należy również fakt, iż dane dotyczące 12 tyg. okresu obserwacji z badań dotyczących skuteczności komparatora zostały sczytane z wykresu. Dodatkowo w badaniach nie oceniano skuteczności iksekizumabu w populacji z ŁZS i łuszczycą plackowatą w dawce zgodnej z ChPL w okresie dłuższym niż 12 tyg.

Wyniki porównania pośredniego iksekizumabu i [REDAKTOWANO] wskazują na porównywalną skuteczność terapii. W analizowanych populacjach nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla większości punktów końcowych. Różnice istotne statystycznie na korzyść iksekizumabu wykazano w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi jedynie dla punktu końcowego DAS28-CRP dla parametru RD = -0,56; 95%CI (-1,00; -0,12) p=0,013, oraz u pacjentów z ŁZS i łuszczycą plackowatą dla punktu końcowego ACR50 dla parametru OR = 2,49; 95%CI (1,02; 6,11) p=0,0458. Nie są to jednak pierwszorzędowe punkty końcowe. Należy podkreślić, że skala odpowiedzi American College of Rheumatology (ACR) pierwotnie służył do oceny odpowiedzi u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Nie jest jasne, jaka odpowiedź ACR wskazuje na istotny klinicznie wpływ na leczenie u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. W programie lekowym miarą adekwatnej odpowiedzi na leczenie są kryteria PsARC (kryteria poprawy klinicznej w łuszczycowym zapaleniu stawów) i DAS28 lub DAS.

Należy zauważyć, że wnioskowanie w zakresie bezpieczeństwa na podstawie analizowanych badań wiąże się z dodatkowymi ograniczeniami. Analiza bezpieczeństwa dla iksekizumabu (badania SPIRIT P-1 i SPIRIT P-2) oraz dla jednego badania dotyczącego skuteczności [REDAKTOWANO] była prowadzona w 24 tygodniu. Natomiast w badaniach [REDAKTOWANO].

Z tego względu mniej zdarzeń niepożądanych mogło być raportowanych dla [REDAKTOWANO] w porównaniu z iksekizumabem, dla którego okres obserwacji był dłuższy.

Analizy Agencji zidentyfikowały przeglądy systematyczne, które, pomimo, iż [REDAKTOWANO], stanowią cenne źródło informacji zarówno dla porównania iksekizumabu z [REDAKTOWANO], jak i innych pominiętych przez wnioskodawcę komparatorów. W związku z powyższym zdecydowano o przedstawieniu poglądowo wyników 3 przeglądów systematycznych, jako dodatkowego źródła informacji o skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych terapii: Wu 2018, Dressler 2019 i Lu 2019.

W odnalezionej metaanalizie Lu 2019 porównywano skuteczność i bezpieczeństwo syntetycznych oraz biologicznych celowanych leków modyfikujących przebieg choroby podczas indukcyjnej fazy terapii.

Poniżej odniesiono się jedynie do wyników uzyskanych dla ocenianego leku, substancji czynnych dostępnych w ramach programu lekowego B.35 (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab), jak również dla leku podlegającego aktualnie ocenie Agencji w ramach tego samego programu lekowego – tofacytynibu.

Metaanaliza badań wykazała wyższą skuteczność wszystkich wyżej wymienionych terapii w porównaniu do placebo w odniesieniu do poprawy wyniku w skali ACR20 oraz PASI75.

W odniesieniu do ogólnego stosunku korzyści do ryzyka, w publikacji wskazano infliksymab, adalimumab, golimumabu i sekukinumab jako opcje terapeutyczne bezpieczniejsze i efektywniejsze niż pozostałe analizowane substancje czynne (w tym iksekizumab) podczas indukcyjnej fazy terapii.

Rankingowanie ocenianych technologii za pomocą wartości powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingową (SUCRA) wskazało, że iksekizumab jest najmniej skuteczną w odniesieniu do ACR20 substancją spośród wszystkich aktualnie refundowanych w ramach programu lekowego B.35.

Ranking pod względem zmiany w skali ACR20 przedstawia się następująco (od najwyższej do najniższej skuteczności): infliksymab, golimumab, etanercept, adalimumab, sekukinumab 300 mg, sekukinumab 150 mg, certolizumab pegol, **iksekizumab 80 mg Q2W**, **iksekizumab 80 mg Q4W**, tofacytynib, placebo.

Ranking pod względem zmiany w skali PASI75 przedstawia się następująco (od najwyższej do najniższej skuteczności): infliksymab, adalimumab, **iksekizumab 80 mg Q4W**, **iksekizumab 80 mg Q2W**, sekukinumab 300 mg, golimumab, etanercept, sekukinumab 150 mg, tofacytynib, placebo. Należy podkreślić, że skala PASI odnosi się do nasilenia łuszczycowych zmian skórnych, a nie łuszczycowego zapalenia stawów.

W odniesieniu do bezpieczeństwa analizowanego jako częstość zdarzeń niepożądanych określono następującą hierarchię (w kolejności od najbezpieczniejszej do najmniej bezpiecznej terapii): adalimumab, placebo, sekukinumab 300 mg, sekukinumab 150 mg, certolizumab pegol, infliksymab, golimumab, tofacytynib, **iksekizumab 80 mg Q4W**, **iksekizumab 80 mg Q2W**.

Ranking w odniesieniu do bezpieczeństwa analizowanego jako częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawia się następująco (w kolejności od najbezpieczniejszej do najmniej bezpiecznej terapii): golimumab, adalimumab, sekukinumab 150 mg, sekukinumab 300 mg, etanercept, tofacytynib, placebo, infliksymab, **iksekizumab 80 mg Q4W**, certolizumab pegol, **iksekizumab 80 mg Q2W**.

Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 28. Wyniki metaanalizy sieciowej Lu 1019 odnośnie skuteczności

Porównanie	ACR20 OR [95% CrI]		PASI75 OR [95% CrI]	
	IXE 80 mg co 2 tyg.	IXE 80 mg co 4 tyg.	IXE 80 mg co 2 tyg.	IXE 80 mg co 4 tyg.
INF vs IXE	3,86 (1,86; 8,02)	3,92 (1,89; 8,13)	3,98 (0,88; 17,86)	3,85 (0,86; 17,28)
GOL vs IXE	3,11 (1,82; 5,34)	3,16 (1,85; 5,41)	0,58 (0,24; 1,42)	0,56 (0,23; 1,36)
ETA vs IXE	2,74 (1,33; 5,67)	2,78 (1,35; 5,75)	0,52 (0,11; 2,44)	0,51 (0,11; 2,36)
ADA vs IXE	1,99 (1,07; 3,69)	2,02 (1,09; 3,74)	1,14 (0,27; 4,85)	1,11 (0,26; 4,69)
SEC300 vs IXE	1,47 (0,91; 2,38)	1,49 (0,93; 2,41)	0,72 (0,31; 1,68)	1,33 (0,39; 4,51)
SEC150 vs IXE	1,21 (0,76; 1,91)	1,23 (0,78; 1,93)	0,54 (0,24; 1,21)	0,52 (0,23; 1,17)
CET vs IXE	1,13 (0,62; 2,08)	1,15 (0,63; 2,11)	0,29 (0,11; 0,79)	0,28 (0,10; 0,77)
IXE vs TOF	1,22 (0,72; 2,06)	1,20 (0,71; 2,03)	5,16 (2,16; 12,33)	5,32 (2,23; 12,68)

*IXE – ksekizumab, INF – infliksymab; GOL – golimumab; ETA – etanercept; ADA – adalimumab; SEC – sekukinumab; CET – certolizumab pegol; TOF – tofacytyn b; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); CrI – przedział wiarygodności (ang. *credibility interval*);

Na wykresie poniżej przedstawiono skuteczność iksekizumabu w porównaniu do aktywnych komparatorów ujętych w publikacji Lu 2019.

Rysunek 1. Skuteczność aktywnych komparatorów i iksekizumabu w zakresie ACR20 oraz PASI75 - SUCRA (źródło: publikacja Lu 2019)

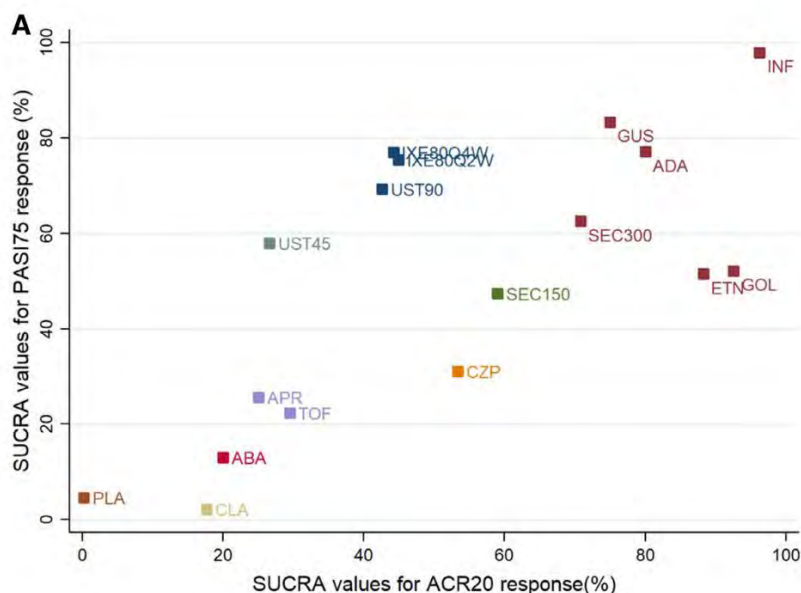


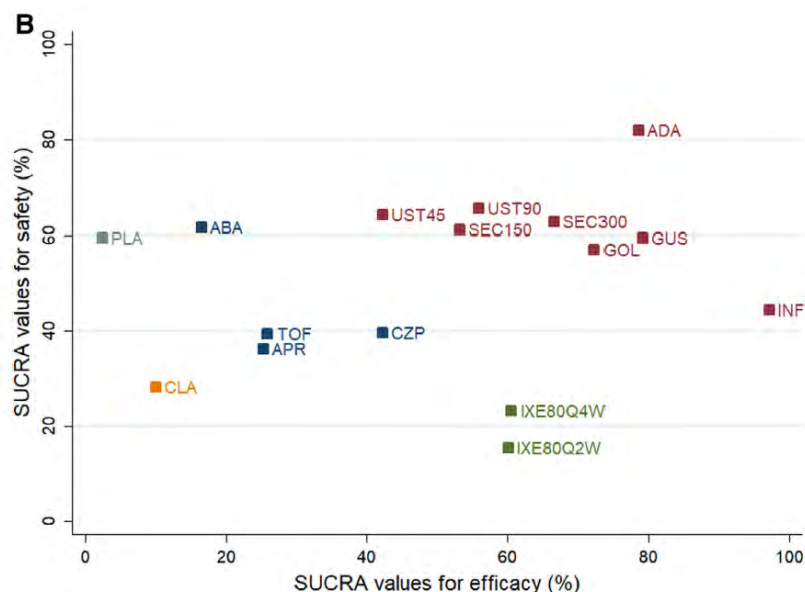
Tabela 29. Wyniki metaanalizy sieciowej Lu 2019 odnośnie bezpieczeństwa

Porównanie	AE OR [95% CrI]		SAE OR [95% CrI]	
	IXE 80 mg co 2 tyg.	IXE 80 mg co 4 tyg.	IXE 80 mg co 2 tyg.	IXE 80 mg co 4 tyg.
INF vs IXE	0,62 (0,34; 1,13)	0,70 (0,38; 1,26)	0,72 (0,17; 3,03)	0,85 (0,19; 3,72)
GOL vs IXE	0,72 (0,45; 1,17)	0,81 (0,51; 1,31)	0,30 (0,08; 1,11)	0,36 (0,09; 1,37)
ETA vs IXE	bd	bd	0,45 (0,08; 2,41)	0,52 (0,09; 2,94)
ADA vs IXE	0,16 (0,06; 0,42)	0,18 (0,07; 0,47)	0,36 (0,08; 1,64)	0,43 (0,09; 2,01)
SEC300 vs IXE	0,57 (0,36; 0,90)	0,64 (0,40; 1,01)	0,45 (0,13; 1,57)	0,52 (0,14; 1,94)
SEC150 vs IXE	0,60 (0,39; 0,93)	0,67 (0,44; 1,04)	0,42 (0,13; 1,36)	0,49 (0,14; 1,69)
CET vs IXE	0,61 (0,34; 1,10)	0,69 (0,38; 1,23)	0,95 (0,23; 3,98)	1,11 (0,25; 4,89)
TOF vs IXE	0,79 (0,48; 1,31)	0,89 (0,54; 1,40)	0,50 (0,10; 2,58)	0,58 (0,11; 3,15)

*IXE – iksekizumab; INF – infliksymab; GOL – golimumab; ETA – etanercept; ADA – adalimumab; SEC – sekukinumab; CET – certolizumab pegol; TOF – tofacytyn b; OR – iloraz szans (ang. odds ratio); CrI – przedział wiarygodności (ang. *credibility interval*); bd- brak danych

Wykres poniżej prezentuje skuteczność i bezpieczeństwo iksekizumabu w porównaniu do wszystkich aktywnych komparatorów ujętych w publikacji Lu 2019. Umieszczenie iksekizumabu blisko punktu początkowego skali SUCRA wskazuje na niskie bezpieczeństwo iksekizumabu przy średniej skuteczności w porównaniu z pozostałymi aktywnymi komparatorami.

Rysunek 2. Skuteczność i bezpieczeństwo iksekizumabu w porównaniu do aktywnych komparatorów – SUCRA (źródło: publikacja Lu 2019)



Metaanaliza Wu 2018 porównywała skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów II-6, II-12/23 oraz II-17. Odnosząc się jedynie do porównania ocenianego leku i sekukinumabu (jedyna technologia refundowana uwzględniona w badaniu), w odniesieniu do skuteczności wyrażonej w skali ACR20 oraz ACR50 (w 24. tygodniu terapii) nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy terapiami, natomiast ranking SUCRA wskazał, że najskuteczniejszy był sekukinumab 300 mg/mc, następnie sekukinumab 150 mg/mc, iksekizumab 80 mg/2 tyg. i iksekizumab 80 mg/mc. Jednocześnie ranking SUCRA odnoszący się do bezpieczeństwa wskazał, że sekukinumab w obu analizowanych dawkach jest bezpieczniejszy niż iksekizumab. W odniesieniu do tolerancji terapii (ocenianej jako przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych) najlepiej tolerowany był sekukinumab w dawce 150 mg/mc, następnie sekukinumab 300 mg/mc, iksekizumab 80 mg/mc, iksekizumab 80 mg co 2 tyg.

Tabela 30. Wyniki metaanalizy sieciowej Wu 2018 odnośnie skuteczności

Porównanie	ACR20 OR [95% CrI]	ACR50 OR [95% CrI]
SEC 300 mg/mc vs IXE 80 mg/2 tyg.	1,98 (0,75; 4,81)	1,73 (0,53; 4,94)
SEC 300 mg/mc vs IXE 80 mg/mc	2,34 (0,95; 6,00)	2,26 (0,77; 6,25)
SEC 150 mg/mc vs IXE 80 mg/2 tyg.	1,35 (0,63; 2,90)	1,41 (0,48; 3,50)
SEC 150 mg/mc vs IXE 80 mg/mc	1,62 (0,75; 3,72)	1,86 (0,72; 4,34)

SEC – sekukinumab; IXE – ksekizumab; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); CrI – przedział wiarygodności (ang. *credibility interval*)

Tabela 31. Wyniki metaanalizy sieciowej Wu 2018 odnośnie bezpieczeństwa

Porównanie	AE OR [95% CrI]	SAE OR [95% CrI]
SEC 300 mg/mc vs IXE 80 mg/2 tyg.	1,91 (0,94; 3,76)	3,91 (0,57; 20,21)
SEC 300 mg/mc vs IXE 80 mg/mc	2,01 (0,93; 4,51)	1,71 (0,27; 14,64)
SEC 150 mg/mc vs IXE 80 mg/2 tyg.	1,87 (0,88; 3,71)	2,00 (0,37; 12,01)
SEC 150 mg/mc vs IXE 80 mg/mc	1,92 (0,86; 4,29)	0,90 (0,16; 8,94)

AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*) SEC – sekukinumab; IXE – iksekizumab; OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); CrI – przedział wiarygodności (ang. *credibility interval*)

Przegląd systematyczny Dressler 2019 odnosi się do wyników bezpośredniego porównania iksekizumabu z adalimumabem. Wykazano brak różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w odniesieniu do skuteczności wyrażonej za pomocą skali ACR20 (RR=1,08 95%CI: 0,86; 1,36) oraz ACR50 (RR=1,21, 95%CI: 0,88; 1,66), a także brak różnic istotnych statystycznie odnoszących się do jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy HAQ-DI (MD= 0,13, 95% CI: 0,27; 0,01) oraz SF-36 (MD=1,4. 95% CI: 1,09; 3,89).

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

Cel analizy

Ocena zasadności finansowania produktu leczniczego Taltz (iksekizumab, IXE), w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, w ramach programu lekowego.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA). Dodatkowo wykonano analizę ilorazu kosztu i efektu (CUR).

Komentarz analityków Agencji: wyniki analizy CUR uzyskano w oparciu o oszacowane różnice w wartości QALY dla porównywanych technologii, co jest sprzeczne z wynikami AKL i założeniami CMA świadczącymi o zbliżonej skuteczności i profilu bezpieczeństwa ocenianych technologii. W związku z powyższym, wyniki analizy CUR nie zostały przedstawione w ramach przedmiotowego opracowania. Szczegółowy opis założeń analizy CUR zawarto w rozdz. 2.3 AE wnioskodawcy.

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję (IXE)

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na fakt, iż wniosek dotyczy finansowania IXE w ramach programu lekowego, brak jest współpłacenia pacjenta. Tym samym perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Przyjęto 18-miesięczny horyzont czasowy (maksymalny czas trwania leczenia w ramach programu lekowego).

Model

W ramach analizy minimalizacji kosztów przeprowadzono ocenę kosztów stosowania porównywanych technologii w przyjętym horyzoncie czasowym w odniesieniu do jednego reprezentatywnego pacjenta z ŁZS. W modelu uwzględniono 3 stany zdrowotne: odpowiedź na leczenie, utrata odpowiedzi na leczenie oraz zgon. Długość cyklu w modelu przyjęto jako jeden tydzień.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu przygotowanego w programie Microsoft Office Excel.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie parametrów analizy podstawowej wykorzystanych w analizie CMA wnioskodawcy. Szczegółowy opis założeń przedstawiono pod tabelą.

Tabela 32. Zestawienie parametrów wykorzystanych w ramach analizy podstawowej AE, CMA (źródło AE wnioskodawcy)

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Dane demograficzne pacjentów		
Wiek pacjentów [lata]	49	

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Stosunek mężczyzn do kobiet	1:1	Na podstawie badań klinicznych SPIRIT i [redacted] włączonych do AKL, dane dla populacji ogólnej
Współczynnik śmiertelności	1,36	Wyższy współczynnik śmiertelności u chorych na ŁZS (Ali 2007)
Parametry dotyczące skuteczności		
Odsetek pacjentów z brakiem odpowiedzi po 12/16 tyg. leczenia w ramieniu interwencji i komparatora	ŁZS + ŁP: 44,63% DMARD-ir — 44,15% TNF-ir — 55,31%	Na podstawie badań klinicznych SPIRIT-P1 (populacja DMARDir) i SPIRIT-P2 (populacja leczona DMARD) oraz SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2 (ŁZS + ŁP) oraz badań [redacted] włączonych do AKL dla trzech analizowanych subpopulacji
Odsetek pacjentów z brakiem adekwatnej odpowiedzi na leczenie w ciągu dwóch wizyt monitorujących tj. po 48/52 tyg. w ramieniu interwencji i komparatora	ŁZS + ŁP: 36,16% DMARD-ir — 31,61% TNF-ir — 42,32%	
Odsetek pacjentów odchodzących z programu z innych powodów w ramieniu interwencji i komparatora	16,50%	Dane z publikacji Rodgers 2011
Parametry kosztowe		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

DMARD-ir — pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na terapię konwencjonalnymi syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. irrelevant response); ŁZS — łuszczycowe zapalenie stawów; NFZ — Narodowy Fundusz Zdrowia; ŁP — łuszczycyca plackowa; TNF-ir — pacjenci po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji inhibitorów TNF;

Populacja

Bazując na założeniach analizy problemu decyzyjnego i analizy klinicznej wyniki przedstawiono dla trzech subpopulacji:

- populacji pacjentów nieleczonych wcześniej biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (bLMPCh) (DMARD-ir);
- populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh (TNF-ir);
- populacji pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i współistniejącą łuszczycą (ŁZS + ŁP).

W modelu uwzględniono dane demograficzne pacjentów z ŁZS pozyskane z charakterystyk początkowych pacjentów kwalifikowanych do badań RCT, włączonych do AKL. Wykorzystane dane dotyczą populacji ogólnej pacjentów z ŁZS (bez podziału na subpopulacje).

Skuteczność kliniczna

Założono brak różnic w skuteczności między interwencją (IXE) a komparatorem [redacted].

Parametry kliniczne

W modelu uwzględniono następujące parametry kliniczne, wpływające na czas terapii danym lekiem w proponowanym programie lekowym:

- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie oceniane [redacted];

- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu utraty niskiej aktywności choroby oceniane w 48 tyg. dla IXE i [REDACTED] od rozpoczęcia terapii;
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z innych przyczyn;
- ryzyko zgonu, w tym ryzyko zgonu związane z ŁZS.

W przeprowadzonych obliczeniach przyjęto tożsame wartości prawdopodobieństwa przerwania leczenia w ramieniu interwencji oraz komparatora. W związku z tym, przyjęte wartości nie powinny mieć wpływu na kierunek wnioskowania.

Odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie w 12. tyg. terapii oszacowano na podstawie badań klinicznych włączonych do AKL, wykorzystując wyniki uzyskane dla parametru ACR 20 w badaniach klinicznych SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, oraz [REDACTED] (dane sczytane z wykresu). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W związku z powyższym, założono, iż przy uwzględnieniu istnienia konieczności przeprowadzenia dwóch kolejnych wizyt monitorujących, ocena utraty niskiej aktywności ŁZS przeprowadzana jest w 48 tyg. dla IXE oraz w [REDACTED]

Prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi dla subpopulacji nieleczonej bLMPCh oraz dla pacjentów po nieskuteczności/nietolerancji wcześniejszego leczenia bLMPCh przyjęto na podstawie wyników z badań klinicznych SPIRIT-P1, SPIRIT-P2, oraz [REDACTED], raportowanych dla punktu końcowego ACR50. Oceny przedmiotowego parametru dokonywano w 24. tygodniu okresu terapii. Ze względu na brak danych dla dłuższego okresu obserwacji, uzyskane wyniki wnioskodawca uznał za właściwe również dla 48/52. tygodnia leczenia. Jednocześnie dla populacji pacjentów ze współwystępującą ŁP dla dłuższego okresu obserwacji przyjęto wyniki pochodzące z 12. tygodnia. Dodatkowo założono, że jedynie u tych pacjentów, u których zaobserwowano odpowiedź wg ACR20 w 12. tygodniu może wystąpić odpowiedź ACR50 w 24. tygodniu. Wartość odsetka pacjentów, którzy rezygnują z leczenia z innych przyczyn, wnioskodawca przyjął za analizę ekonomiczną dotyczącą efektywności kosztowej adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu, wykonaną na zlecenie NICE w 2011 roku (Rodgers 2011).

W modelu wnioskodawcy uwzględniono roczne prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej oszacowane na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2017). W ramach analizy podstawowej przyjęto współczynnik śmiertelności na poziomie 1,36, wynikający ze zwiększonego prawdopodobieństwa zgonu w populacji chorych z ŁZS w porównaniu do populacji ogólnej (na podstawie publikacji Ali 2007). W analizie wrażliwości testowano współczynnik śmiertelności o wartości 1, oznaczający brak zwiększonego ryzyka zgonu z powodu ŁZS.

Dane kosztowe

W ramach AE uwzględniono następujące kategorie kosztowe: podanie leków, kwalifikację do programu lekowego, monitorowanie leczenia w programie lekowym. Koszty leczenia działań niepożądanych oraz koszty leczenia standardowego (leki niebiologiczne) uznano za koszty nieróżniące.

Koszty ocenianej interwencji

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową dla kosztów wynoszącą 5%, zgodnie z Wytycznymi HTA.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Populacja pacjentów nieleczonych bLMPCh (DMARD-ir)

Tabela 35. Wyniki analizy podstawowej AE dla porównania IXE vs [redacted] (wyniki CMA), populacja pacjentów nieleczonych bLMPCh, perspektywa NFZ

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	IXE	[redacted]	IXE	[redacted]
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leku [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe** [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		[redacted]	

**koszty kwalifikacji do programu, monitorowania oraz podania leku

Populacja pacjentów po wcześniejszej nieskuteczności bLMPCh (TNF-ir)

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej AE dla porównania IXE vs [redacted] (wyniki CMA), populacja pacjentów po nieskuteczności bLMPCh, perspektywa NFZ

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	IXE	[redacted]	IXE	[redacted]
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leku [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe** [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		[redacted]	

**koszty kwalifikacji do programu, monitorowania oraz podania leku

Populacja pacjentów z ŁZS i współwystępującą łuszczycą plackowatą (ŁZS + ŁP)

Tabela 37. Wyniki analizy podstawowej AE dla porównania IXE vs [redacted] (wyniki CMA), populacja pacjentów z współwystępującą łuszczycą plackowatą, perspektywa NFZ

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	IXE	[redacted]	IXE	[redacted]
Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty leku [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Wyniki bez RSS		Wyniki z RSS	
	IXE		IXE	
Koszt pozostałe [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				

**koszty kwalifikacji do programu, monitorowania oraz podania leku

Analiza dodatkowa

Wnioskodawca w ramach uzupełnień wymagań minimalnych przedstawił dwa dodatkowe warianty CMA. Jeden uwzględniający cenę komparatora . Jednocześnie, w otrzymanej odpowiedzi nie wskazano powyższego oszacowania jako wariantu podstawowego.

Szczegółowe wyniki w zestawieniu z wynikami scenariusza podstawowego przedstawia poniższa tabela.

Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej AE dla porównania IXE vs (wyniki CMA), perspektywa NFZ

Parametr		Pacjenci nieleczeni bLMPCh	Pacjenci po nieskuteczności bLMPCh	Pacjenci z ŁZS i współwystępującą ŁP
Wariant podstawowy				
Koszt inkrementalny [PLN]	Bez RSS			
	Z RSS			
Koszt inkrementalny [PLN]	Bez RSS			
	Z RSS			
Koszt inkrementalny [PLN]	Bez RSS			
	Z RSS			

Komentarz analityków Agencji:

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W AE wnioskodawcy wyznaczono cenę zbytu netto produktu leczniczego Taltz w taki sposób, aby koszt stosowania wnioskowanej interwencji nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej tj. [REDACTED]

Ceny przedstawiono odrębnie dla trzech ocenianych subpopulacji. Według szacunków wnioskodawcy przeprowadzonych w ramach analizy podstawowej, cena zbytu netto, [REDACTED]

W związku brakiem badań RCT dowodzących wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji.

Jednocześnie z uwagi na wyniki AKL, wskazujące na tożsame efekty zdrowotne porównywanych terapii oraz uwzględnienie w AKL tylko jednego komparatora (jedna prezentacja leku), powyższe podejście jest równoważne z § 5 pkt 2 ppkt 4 rozporządzenia MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, a oszacowana cena jest równa cenie wynikającej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Należy jednak wskazać, iż oszacowana w analizie wnioskodawcy cena nie stanowi ceny wynikającej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, gdyż [REDACTED] nie stanowi technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wartości cen oszacowanych w ramach AE wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Ceny progowe produktu leczniczego Taltz

Prezentacja leku	Parametr	Pacjenci DMARD-ir	Pacjenci TNF-ir	Pacjenci z ŁZS + ŁP
Taltz 80 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 2 ampułko-strzykawki w opakowaniu	Cena progowa z analizy podstawowej [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Cena progowa na podstawie analizy dodatkowej wnioskodawcy* [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Proponowana CZN [PLN] bez RSS/ z RSS	[REDACTED]		

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

IXE vs [REDACTED] (wyniki CMA)

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla 7 scenariuszy.

Testowane parametry wraz z ich wpływem na wydatki inkrementalne zostały przedstawione w tabeli poniżej. Pogrubioną czcionką zaznaczono scenariusze mające największy wpływ na uzyskiwane wyniki ($\geq 10\%$ zmiana kosztów).

Tabela 40. Jednokierunkowa analiza wrażliwości CMA: IXE vs █████, perspektywa NFZ, wariant bez/z RSS

Wariant analizy wrażliwości	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Koszty inkrementalne [PLN]	Zmiana % kosztów inkrem.	Koszty inkrementalne [PLN]	Zmiana % kosztów inkrem.
DMARD-ir				
Wariant podstawowy	█████		█████	
Scenariusz A (brak dyskontowania kosztów i efektów)	█████	█████	█████	█████
Scenariusz B1 (min wiek wejściowy – 47 lat)	█████	█████	█████	█████
Scenariusz B2 (max wiek wejściowy – 53 lata)	█████	█████	█████	█████
Scenariusz C1 (min wartość odsetka pacjentów przerywających leczenie – w 16. tyg.: 36,51% dla DMRAD-ir, 48,53% dla TNF-ir, 39,81% dla ŁZS + ŁP; % przerywających leczenie w ciągu 2 kolejnych wizyt monitorujących odpowiednio: 15,85%, 25,00%, 22,41%; % pacjentów przerywających leczenie z innych powodów: 10,4%)	█████	█████	█████	█████
Scenariusz C2 (max wartość odsetka pacjentów przerywających leczenie – w 16. tyg.: 50,00% dla DMRAD-ir, 63,64% dla TNF-ir, 52,85% dla ŁZS + ŁP; % pacjentów przerywających leczenie w ciągu 2 kolejnych wizyt monitorujących odpowiednio: 51,06%, 83,33%, 47,37%; % pacjentów przerywających leczenie z innych powodów: 22,60%)	█████	█████	█████	█████
Scenariusz D1 (współczynnik śmiertelności jak w populacji generalnej)	█████	█████	█████	█████
████████████████████	█████	█████	█████	█████
████████████████████	█████	█████	█████	█████
TNF-ir				
Wariant podstawowy	█████		█████	
Scenariusz A	█████	█████	█████	█████
Scenariusz B1	█████	█████	█████	█████
Scenariusz B2	█████	█████	█████	█████
Scenariusz C1	█████	█████	█████	█████
Scenariusz C2	█████	█████	█████	█████
Scenariusz D1	█████	█████	█████	█████
Scenariusz E1	█████	█████	█████	█████
ŁZS + ŁP				
Wariant podstawowy	█████		█████	
Scenariusz A	█████	█████	█████	█████
Scenariusz B1	█████	█████	█████	█████
Scenariusz B2	█████	█████	█████	█████
Scenariusz C1	█████	█████	█████	█████

Wariant analizy wrażliwości	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	Koszty inkrementalne [PLN]	Zmiana % kosztów inkrem.	Koszty inkrementalne [PLN]	Zmiana % kosztów inkrem.
Scenariusz C2	■	■	■	■
Scenariusz D1	■	■	■	■
Scenariusz E1	■	■	■	■



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK/NIE	Zgodnie z wnioskiem, właściwie określoną populację stanowi populacja określona zapisami wnioskowanego programu lekowego. Populacja uwzględniona w analizie obejmuje 3 odrębne subpopulacje pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, co jest spójne z AKL i AWB wnioskodawcy. ■
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	Komparator w AE jest spójny z komparatorem w APD i AKL wnioskodawcy. ■ Analitycy uznają powyższy wybór za zasadny. Jednocześnie w analizie nie uwzględniono wszystkich technologii opcjonalnych refundowanych w ramach przedmiotowego programu B35 ■ co w ocenie Agencji stanowi podejście niewystarczające. Szczegóły dotyczące wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Jako technikę analityczną wybrano CMA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Przyjęto 18-miesięczny horyzont czasowy, zgodny z czasem trwania leczenia w programie lekowym. Jednocześnie jednak podkreślić należy, iż program dopuszcza ponowne włączenie pacjenta do leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby, co może wskazywać, iż rzeczywisty czas finansowania ocenianej interwencji w ramach programu lekowego jest dłuższy niż zakładany horyzont czasowy. Niemniej biorąc pod uwagę, iż wybraną technikę analityczną stanowi CMA, należy uznać, iż czas ten jest wystarczający dla wykazania różnic w kosztach pomiędzy porównywanymi technologiami.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nd/?	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, oszacowano jedynie koszty. W ramach analizy ilorazu kosztów i efektów wnioskodawca przeprowadził oszacowanie efektów, niemniej jednak ze względu na błędne założenia analizy CUR odstąpiono od oceny prawidłowości oszacowania efektu. Szczegółowy komentarz w tym zakresie przedstawiono w rozdz. 5.3.1 AWA.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Nd	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, nie było konieczności przeprowadzenia przeglądu użyteczności. Niemniej jednak, w ramach analizy ilorazu kosztów i efektów wnioskodawca przeprowadził przegląd użyteczności stanów zdrowia w ocenianym wskazaniu. Jednocześnie ze względu na fakt, iż w analizie przyjęto brak różnic w efektach zdrowych dla wszystkich rozpatrywanych terapii, prawidłowość przeprowadzania przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia nie powinna mieć wpływu na wyniki analizy.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nd	Analogicznie jak powyżej – uzasadnienie wyboru zestawu użyteczności nie powinno mieć wpływu na wyniki analizy ilorazu kosztu i efektu. Odstąpiono od oceny prawidłowości wyboru zestawu użyteczności.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 45-46 analizy ekonomicznej):

- *Stosunkowo krótki horyzont czasowy. Łuszczycowe zapalenie stawów to choroba o charakterze przewlekłym i leczenie najczęściej trwa dłużej niż 18 miesięcy. Przyjęcie takiego horyzontu czasowego jest jednak tożsame z zapisami programu lekowego B.35.*

Komentarz analityków Agencji: Należy wskazać, iż proponowany program lekowy określa, iż czas leczenia daną substancją czynną przy pierwszym podawaniu leku biologicznego nie może być dłuższy niż 18 miesięcy (pkt 6 ppkt 2). Niemniej, program dopuszcza ponowne włączenie pacjenta do leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby (pkt 7 ppkt 2). W związku z powyższym, realny czas stosowania iksekizumabu może być dłuższy niż przyjęty horyzont czasowy, co może wpływać na czas finansowania ocenianej interwencji.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W analizie nie uwzględniono wszystkich technologii opcjonalnych refundowanych w ramach przedmiotowego programu B35, [Redacted] co w ocenie Agencji stanowi podejście niewystarczające. Dodatkowo, zdaniem analityków Agencji zasadnym byłoby również uwzględnienie tofacytynibu (lek syntetyczny modyfikujący przebieg choroby) jako komparatora dodatkowego, ponieważ lek ten jest aktualnie oceniany w procedurze refundacyjnej w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia ŁZS. Szczegóły dotyczące wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6.
- Z uwagi na wyniki AKL, w której wykazano zbliżoną skuteczność i profil bezpieczeństwa porównywanych leków, analiza ekonomiczna została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów. Zdaniem analityków wybór techniki analitycznej jako analizy minimalizacji kosztów w porównaniu z [Redacted]. Z uwagi na to, iż analiza ekonomiczna oparta jest o wyniki uzyskane w analizie klinicznej należy przyjąć, iż ograniczenia analizy klinicznej stanowią również ograniczenia analizy ekonomicznej.
- Analizę ekonomiczną przeprowadzono dla 3 odrębnych subpopulacji pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Wnioskodawca nie przeprowadził porównania skuteczności między ocenianymi populacjami. Niemniej jednak, w związku z założeniem porównywalnej skuteczności IXE względem [Redacted] w analizowanych subpopulacjach, zasadnym byłoby również rozważenie przeprowadzenia jednej analizy minimalizacji kosztów dla populacji łącznej. Przedstawienie powyższego scenariusza wydają się być zasadne ze względu na fakt, iż tak skumulowana populacja reprezentuje w rzeczywistości sposób włączania pacjentów do leczenia w obecnym programie lekowym leczenia ŁZS o przebiegu agresywnym.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 45-46 analizy ekonomicznej):

[Redacted text block]

Komentarz analityków Agencji:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- *Dane kliniczne nie pozwalają na bezpośrednią adaptację danych dotyczących adekwatnej odpowiedzi w 24/28 tygodniu – w analizie przyjęto założenie, że pacjenci, u których uzyskano odpowiedź ACR50 w 24 tyg. należą do populacji, która w 12. tyg. uzyskała odpowiedź ACR20.*

[Redacted text block]

Komentarz analityków Agencji: W ramach analizy podstawowej, model wnioskodawcy uwzględnia prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie w 12 tyg. dla IXE i [Redacted]. Następnie, model zakłada ocenę uzyskania małej aktywności choroby w 48 tyg. trwania programu dla IXE i [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Komentarz analityków Agencji: [Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Wartość odsetka pacjentów, którzy rezygnują z leczenia z innych przyczyn dla obu ramion przyjęto arbitralnie na podstawie publikacji Rodgers 2011, dotyczącej efektywności kosztowej adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu. Jednocześnie nie przedstawiono żadnego omówienia oraz uzasadnienia w zakresie zasadności wykorzystania powyższych danych.
- Wyniki AE przedstawiono odrębnie dla 3 subpopulacji pacjentów z ŁZS. Jednocześnie parametry kliniczne uwzględnione w oszacowaniu danych wejściowych do modelu oparto o dane demograficzne dotyczące ogólnej populacji pacjentów włączonych do badań klinicznych uwzględnionych w ramach AKL. Stanowi to założenie upraszczające i ze względu na odmienną charakterystykę wejściową pacjentów z poszczególnych subpopulacji może nie mieć odzwierciedlenia w rzeczywistości.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu poprzez wprowadzenie zerowych wartości dla składowych kosztowych/cen. Analitycy Agencji zweryfikowali model przedstawiony przez wnioskodawcę poprzez kontrolę poprawności formuł, prawidłowości wprowadzenia danych wejściowych oraz wprowadzenie wartości skrajnych i obserwowanie kierunku zmian. W analizie wnioskodawcy wskazano, iż nie zidentyfikowano błędów w tym zakresie. Nie dołączono jednak raportu walidacji. W ramach opisu procedury walidacji wewnętrznej modelu nie wspomniano również o przeprowadzeniu testowania wartości kluczowych parametrów, poprzez wprowadzenie wartości skrajnych oraz sprawdzanie powtarzalności uzyskiwanych wyników poprzez wprowadzanie tych samych danych do modelu.

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca wskazał na brak badań obserwacyjnych, w których oceniano iksekizumab stosowany w populacji pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym.

W ramach analizy podstawowej AE wnioskodawcy w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących oceny kosztów i efektów zdrowotnych iksekizumabu [redacted]. W związku

z powyższym, nie przeprowadzono walidacji konwergencji. W ramach pisma w sprawie uzupełnień wymagań minimalnych przedstawiono wyniki analizy CADTH 2018, przy czym nie przeprowadzono analizy pod kątem występowania różnic między modelami w zakresie założeń metodologicznych i uzyskanych wyników.

W raporcie CADTH 2018 oceniającym populację dorosłych pacjentów z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów i nieadekwatną odpowiedzią lub nietolerancją ksLMPCh, przedstawiono analizę użyteczności kosztów dla iksekizumabu w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (zdefiniowanym jako ksLMPCh, które obejmowały metotreksat, sulfasalazynę i leflunomid) i lekami biologicznymi. Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, natomiast koszty zdyskontowano o 1,5%. W modelu ekonomicznym uwzględniono wyniki uzyskane w metaanalizie sieciowej dostarczonej przez producenta leku, obejmujące wyniki z zakresu kryteriów PsARC, kwestionariusza oceny stanu zdrowia - wskaźnika niepełnosprawności (HAQ-DI) i wskaźnik powierzchni i ciężkości łuszczycy (PASI). W zakresie danych dotyczących skuteczności klinicznej dla iksekizumabu wykorzystano dane z badań SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2.

W obliczeniach uwzględniono cenę 1 544,82 USD za dawkę 80 mg (tj. ok. 5 867 PLN). Koszt pierwszego roku stosowania iksekizumabu oszacowano na poziomie 21 627 USD (tj. ok. 81 934 PLN) 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 iksekizumabu wynosi 20 138 USD (99 494 PLN) na pacjenta. W populacji nieleczonej uprzednio biologicznie w porównaniu z BSC ICUR wyniósł 65 815 USD/QALY. Natomiast w populacji pacjentów uprzednio leczonych bLMPH, współczynnik ICUR niższy i wyniósł 53 593 USD/QALY.

W ramach odnalezionego raportu HTA przeprowadzono analizę kosztów użyteczności oraz przyjęto odmienne komparatory niż w przedmiotowej analizie. W związku z powyższym brak jest możliwości bezpośredniego porównania uzyskanych wyników z wynikami przedmiotowej AE.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na zastrzeżenia Agencji odnośnie niektórych założeń przyjętych przez wnioskodawcę w analizie podstawowej, analitycy przeprowadzili oszacowania własne dla wariantu z RSS. Założenia przyjęte w ramach CMA wyszczególniono poniżej:

- ze względu na dużą niepewność założeń dotyczących przyjętego odsetka pacjentów z populacji DMARD-ir, u których dochodzi do [redacted] (na podstawie publikacji Moon 2018), przyjęto wartość alternatywną na poziomie [redacted]. Konserwatywnie przyjęto, że wszyscy pacjenci nieodpowiadający na terapię będą mieli zwiększoną dawkę leku. Ograniczenia założeń wnioskodawcy w tym zakresie, szczegółowo omówiono w rozdz. 5.3.2 AWA.

Ponadto, w związku z brakiem uwzględnienia [redacted] jako komparatorów dla wnioskowanej interwencji w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów w ramach programu lekowego B.35, analitycy Agencji przygotowali dodatkowy wariant analizy wykonany metodą minimalizacji kosztów (CMA) porównujący koszty stosowania IXE z [redacted], zakładający porównywalną skuteczność tych leków. Obliczenia przeprowadzono wykorzystując najbardziej aktualne dane sprzedażowe z komunikatu DGL dot. wielkości refundacji za okres styczeń – marzec 2019 r., opublikowanego 28 czerwca 2019 r. W modelu przyjęto średni koszt leków na podstawie danych DGL. W ramach obliczeń własnych Agencji zmodyfikowano kalkulator CMA dostarczony przez wnioskodawcę.

Ograniczenie analizy stanowi fakt, iż [redacted]

. Dodatkowo koszt stosowania leku Taltz porównano z kosztem stosowania leku Xeljanz (TOF, tofacytynib), który jest obecnie oceniany w ramach procedury refundacyjnej dla programu lekowego dotyczącego leczenia ŁZS.

Wyniki CMA zgodne z założeniami analityków Agencji przedstawiono poniżej.

Tabela 42. Wyniki obliczeń Agencji dla porównania IXE vs pozostałe leki refundowane w programie B.35, wariant z RSS

Parametr	DMARD-ir		TNF-ir		ŁZS + ŁP	
	IXE	komparator	IXE	komparator	IXE	komparator
Analiza podstawowa, IXE vs [redacted]						
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
Wariant analityków Agencji, IXE vs [redacted]						
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
IXE vs [redacted]						
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
IXE vs [redacted]						
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
IXE vs [redacted]						
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
IXE vs [redacted]						
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
IXE vs [redacted]						
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]		[redacted]	

*golimumab oraz tofacytynib zgodnie z ChPL nie są stosowane w populacji ŁZS + ŁP

W wariantcie [redacted], wyniki obliczeń Agencji są znacznie mniej korzystne w zakresie opłacalności stosowania iksekizumabu vs [redacted] w porównaniu z wynikami obliczeń wnioskodawcy, jednak nie zmieniają wnioskania.

Stosowanie produktu leczniczego Taltz we wnioskowanym programie lekowym w miejsce [redacted]

Analiza progowa

W związku z licznymi ograniczeniami AE wnioskodawcy, analitycy Agencji przeprowadzili własne oszacowanie ceny progowej. W obliczeniach uwzględniono koszty stosowania leku i koszty podań w rocznym horyzoncie czasowym. Założono stuprocentową kontynuację leczenia. Koszty podań przyjęto takie same jak w analizie wnioskodawcy.

W ramach oszacowania kosztów stosowania leków, wyznaczono najtańsze refundowane produkty lecznicze dla każdej substancji czynnej dla kosztów z Obwieszczenia i oddzielnie dla kosztów szacowanych na podstawie DGL (dane sprzedażowe z komunikatu DGL dot. wielkości refundacji za okres styczeń – marzec 2019 r., opublikowanego 28 czerwca 2019 r.).

Tabela 43. Wyniki obliczeń Agencji – roczne koszty stosowania iksekizumabu i najtańszych produktów leczniczych w ramach technologii opcjonalnych

Substancja czynna	Najtańszy produkt wg DGL	Koszt na podst. DGL/ danych wnioskodawcy z RSS	Najtańszy produkt wg Obwieszczenia	Koszt na podst. Obwieszczenia/ danych wnioskodawcy bez RSS
IXE	-		-	
ADA	Imraldi, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	12 587,95 zł	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp. - strzyk.	26 643,76 zł
CER	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, 2 amp.-strz.	29 588,33 zł	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg/ml, 2 amp.-strz.	61 374,72 zł
ETA	Benepali, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 4 wstrz.po 1 ml	16 457,01 zł	Benepali, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg, 4 amp.-strzyk. 0,51 ml	31 154,76 zł
GOL	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrzykiwacz	39 110,32 zł	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 wstrzykiwacz	50 461,84 zł
IFX	Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.	16 380,95 zł	Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.	21 099,96 zł
SCK 150	Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrz.	30 204,00 zł	Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 2 amp.-strz.; 2 wstrz.	39 588,08 zł
TOF	nd.*		nd.*	

*Lek nierefundowany

Zgodnie z wynikami przedstawionymi poniżej najtańszym produktem leczniczym uwzględnionym jako komparator w wariantcie cenowym przygotowanym na podstawie Obwieszczenia MZ był Zessly (infliksymb), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. Dla porównania z tym produktem oszacowano zatem cenę progową zgodną z art. 13 ust. 3 w wariantcie analizy nieuwzględniającym RSS.

Najtańszym produktem leczniczym uwzględnionym jako komparator w wariantcie kosztowym przygotowanym na podstawie DGL był produkt Imraldi (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki. Dla porównania z tym produktem oszacowano cenę progową zgodną z art. 13 ust. 3 w wariantcie analizy uwzględniającym RSS.

Tabela 44. Cena progowa preparatu Taltz według obliczeń własnych Agencji

Parametr	Interwencja	Komparator
Wariant bez RSS – IXE vs Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol. (IFX)		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	21 099,96
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Proponowana CZN interwencji [zł]	[redacted]	[redacted]
Cena progowa zbytu netto [zł]	[redacted]	[redacted]
Wariant z RSS – IXE vs Imraldi, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki (ADA)		
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	12 587,95
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]
Proponowana CZN interwencji [zł]	[redacted]	[redacted]
Cena progowa zbytu netto [zł]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

5.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Taltz stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (ŁZS), o przebiegu agresywnym, w ramach programu lekowego B.35. Jednocześnie ze względu na założenia przyjęte w analizie problemu decyzyjnego i analizie klinicznej wyniki AE przedstawiono dla trzech odrębnych subpopulacji:

- populacji pacjentów nieleczonych wcześniej bLMPCh (DMARD-ir);
- populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji bLMPCh (TNF-ir);
- populacja pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów i współistniejącą łuszczycą (ŁZS + ŁP).

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną wykorzystując technikę minimalizacji kosztów (CMA), zakładając wykazany w ramach analizy klinicznej brak różnic w efektywności klinicznej między technologią wnioskowaną [redacted].

W ramach uzupełnień wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił dwa dodatkowe warianty CMA. [redacted]

[redacted] Jednakże, w otrzymanej odpowiedzi nie wskazano powyższego oszacowania jako wariantu podstawowego. Ponadto, uzyskane wyniki nie zostały przedstawione i omówione w ramach tekstowej wersji analizy oraz w aneksie przekazanym w ramach uzupełnień. [redacted]

Zasadniczym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest brak uwzględnienia wszystkich komparatorów dla iksekizumabu. W analizie wnioskodawcy jako komparator przyjęto [redacted]

[REDACTED]. Analitycy uznają powyższy wybór za zasadny. Jednocześnie należy wskazać, iż w ramach przedmiotowego programu finansowanych jest [REDACTED], które zdaniem analityków Agencji powinny być uwzględnione jako komparatory w AE wnioskodawcy.

W związku z ww. ograniczeniami analizy wnioskodawcy, [REDACTED] oraz skorygowany odsetek pacjentów z populacji DMARD-ir, u których dochodzi do [REDACTED]. Dodatkowo, przedstawiono wyniki CMA dla porównania IXE z pozostałymi komparatorami. W wariancie z uwzględnieniem RSS, wyniki obliczeń Agencji są mniej korzystane dla iksekizumabu vs [REDACTED] w porównaniu z wynikami uzyskanymi przez wnioskodawcę, jednak nie zmieniają wnioskowania. Stosowanie produktu leczniczego Taltz we wnioskowanym programie lekowym w miejsce [REDACTED]

Dodatkowo analitycy Agencji przeprowadzili własne oszacowania ceny progowej leku Taltz względem najtańszych prezentacji leków refundowanych w ramach programu lekowego B.35 oszacowanych na podstawie Obwieszczenia MZ [REDACTED] i danych DGL [REDACTED]

W ramach ograniczeń analizy należy zwrócić uwagę, iż przyjęto w niej 18-miesięczny horyzont czasowy, zgodny z czasem trwania leczenia w programie lekowym. Jednocześnie należy podkreślić, iż program dopuszcza ponowne włączenie pacjenta do leczenia substancją czynną, której zastosowanie wywołało niską aktywność choroby, co może wskazywać, iż rzeczywisty czas finansowania ocenianej interwencji w ramach programu lekowego jest dłuższy niż zakładany horyzont czasowy.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie wielkości wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją preparatu Taltz (iksekizumab) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym u pacjentów dotychczas nieleczonych biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (bLMPCh) oraz pacjentów po niepowodzeniu leczenia bLMPCh.

Perspektywa

Analizę przedstawiono z perspektywy płatnika. Ze względu na fakt, że lek Taltz miałby być dostępny w ramach programu lekowego (brak współpłacenia pacjenta) wnioskodawca przyjął, że perspektywa pacjenta byłaby tożsama z perspektywą płatnika.

Horyzont czasowy

Ze względu na czas obowiązywania decyzji refundacyjnej przyjęto dwuletni horyzont czasowy (lipiec 2019 – czerwiec 2021).

Struktura i zmiana w rynku

W ramach programu lekowego B.35. *Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* aktualnie finansowane są następujące substancje:

- Inhibitory TNF-alfa – adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab
- Inhibitory IL-17 – sekukinumab

Kluczowe założenia

Scenariusz „istniejący”

Scenariusz „nowy”

Warianty analizy

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia zaproponowanej umowy podziału ryzyka.

Wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich analizowanych subpopulacji (populacja pacjentów nieleczonych wcześniej bLMPCh, populacja pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji terapii bLMPCh, populacja pacjentów z jednocześnie występującą łuszczycą plackowatą).

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową dla iksekizumabu stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia określone w projekcie programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”.

W celu oszacowania wielkości populacji docelowej, wnioskodawca wykorzystał dane odnośnie włączania nowych pacjentów do programu B.35 pochodzące z protokołów posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (z okresu kwiecień 2012 – kwiecień 2017).

[Redacted]

[Redacted]

Koszty

[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]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Oszacowania wnioskodawcy w zakresie zmian w strukturze rynku po wprowadzeniu iksekizumabu do refundacji obarczone są dużą niepewnością. [Redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Założenia dotyczące struktury i zmian w rynku są zgodne w przedłożonych analizach. Niemniej należy wskazać, iż wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich technologii opcjonalnych refundowanych w ramach przedmiotowego programu B35, tj. [Redacted] co w ocenie Agencji jest niewystarczające.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	[Redacted]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	[Redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	[Redacted]
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	[Redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	NIE	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>Tym samym analiza wpływu na budżet wnioskodawcy nie zawiera wariantu, w którym testowano parametr obciążony dużą niepewnością, kluczowy dla wnioskowania o jej wyniku –</p> <p>[Redacted]</p>

Ograniczenia według analizy wnioskodawcy:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted] Nie można jednak pominąć opinii prof. Marzeny Olesińskiej, która zwróciła uwagę, iż *liczba pacjentów (przyp. analityka: kwalifikowanych do programu) zwiększy się, gdyż leczenie w programie lekowym będą mogli kontynuować chorzy, u których terapia inhibitorami TNFalfa i/lub sekukinumabem okazała się nieskuteczna, bądź wystąpiły działania niepożądane ww. leków, które uniemożliwiły dalsze leczenie.*

[Redacted]

Komentarza analityków Agencji:

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Konstrukcja modelu wnioskodawcy w opinii analityków Agencji oparta jest na założeniach uniemożliwiających wiarygodne wnioskowanie na jego podstawie o wpływie refundacji iksekizumabu na budżet płatnika publicznego.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Należy również wskazać na niepewność związaną z szacowanym przejęciem rynku przez iksekizumab. Oszacowania wnioskodawcy w zakresie zmian w strukturze rynku po wprowadzeniu iksekizumabu do refundacji obciążone są dużą niepewnością.

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

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

W powyższym zakresie nie zidentyfikowano nieprawidłowości.

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

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W tabeli poniżej przedstawiono wartości parametrów w zależności od przyjętego wariantu (analiza podstawowa, wariant minimalny, wariant maksymalny).

Tabela 50. Parametry analizy wrażliwości

Warianty	Wartość parametru		
	Analiza podstawowa	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Szczegółowe wyniki dla skrajnych wariantów analizy wnioskodawcy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 51. Wariant minimalny oszacowań wnioskodawcy

IXE – ksekizumab				
IXE – ksekizumab				
IXE – ksekizumab				

W skład kosztów pozostałych wchodzi koszty: podania, kwalifikacji, monitorowania.

IXE – ksekizumab,

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Tabela 52. Zestawienie wyników kosztów inkrementalnych wariantu wnioskodawcy oraz obliczeń własnych Agencji (analiza podstawowa wariant z RSS)

Koszty inkrementalne [PLN]		
	I rok	II rok
Wariant podstawowy wnioskodawcy		
Koszty leków		
Koszty podania		
Koszty monitorowania		
Koszty włączenia		
Suma kosztów		
Obliczenia własne Agencji		
Koszty leków		
Koszty podania		
Koszty monitorowania		
Koszty włączenia		
Suma kosztów		

6.4. Komentarz Agencji

Jednakże, w opinii analityków Agencji, kluczowe dla wnioskowania o wpływie na budżet płatnika założenia przyjęto w sposób uniemożliwiający wiarygodne wnioskowanie.

Na uwagę zasługuje także niepewność odnośnie wielkości populacji, która ma być leczona ocenianą technologią. Jak wskazuje ankietowany przez Agencję ekspert, nie można wykluczyć, że włączenie do programu nowego leku spowoduje powiększenie liczby leczonych w nim pacjentów. Ekspert wskazał, że iksekizumab może być zastosowany po nieskuteczności leków anty-TNF oraz sekukinumabu, a więc będzie stanowił dodatkową opcję terapeutyczną dla pacjentów, którzy aktualnie wyczerpali możliwość leczenia w ramach programu lekowego B.35. Nie można więc wykluczyć potencjalnego rozszerzenia populacji leczonej w ramach programu B.35., co może przyczynić się do wzrostu kosztów dla płatnika.

Należy zauważyć, że aktualnie w procedurze refundacyjnej w ramach tego samego programu lekowego oceniany jest również tofacytynib, należący do grupy syntetycznych celowanych leków modyfikujących przebieg choroby. W związku z tym, w przypadku objęcia refundacją tofacytynibu, struktura rynku leków stosowanych w ramach programu lekowego B.35 może ulec zmianie w stosunku do prognoz przedstawionych przez wnioskodawcę.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Treść projektu programu lekowego uzgodnionego z MZ różni się od aktualnie obowiązującego programu lekowego B.35. *Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym w części, która nie dotyczy wnioskowanej interwencji.* Ocena zasadności wprowadzenia zmian stanowiła przedmiot analizy Agencji (raport OT.4320.13.2019 z dnia 17 lipca 2019 r.) i została pozytywnie zaopiniowana przez Radę Przejrzystości numer 219/2019 z dnia 22 lipca 2019 r.

Do czasu publikacji niniejszej analizy Prezes Agencji nie wydał rekomendacji w przedmiotowej sprawie.

Poniżej zaprezentowano uwagi ekspertów do proponowanej treści programu lekowego.

Tabela 53. Uwagi do projektu programu lekowego wg ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję

Ekspert	Uwagi do Programu Lekowego
Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie Dermatologii i Wenerologii	[REDACTED]
Prof. dr hab. Witold Tlustochowicz Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii	[REDACTED]
Prof. dr hab. Eugeniusz Kucharz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii	[REDACTED]
Prof. dr hab. Marzena Olesińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii	[REDACTED]

Dodatkowo w ramach prac nad AWA zwrócono się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie opinii w zakresie dwóch zagadnień. Jednym z nich była ocena zasadności przyjęcia w programie lekowym kolejności włączania różnych leków do terapii, co byłoby podyktowane proponowaną przez wytyczne kliniczne ścieżką terapeutyczną. [REDACTED]

Tabela 54. Odpowiedzi ekspertów na pytania związane z założeniami programu lekowego

Ekspert	Zasadność przyjęcia w programie lekowym kolejności włączania różnych leków do terapii	[REDACTED]
Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie Dermatologii i Wenerologii	<i>Uważam, że wybór leku powinien być decyzją lekarza.</i>	[REDACTED]
Prof. dr hab. Witold Tlustochowicz	<i>W obowiązujących rekomendacjach EULAR leki anty IL 17 są proponowane po niepowodzeniu lub przeciwwskazaniach do leków anty TNF. Jednak wynika to jedynie z opinii ekspertów ze względu na</i>	[REDACTED]

Ekspert	Zasadność przyjęcia w programie lekowym kolejności włączania różnych leków do terapii	
Kierownik Kliniki Chorób Wewnętrznych i Reumatologii	<p>znacznie większe doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa anty TNF. O kolejności leczenia powinna decydować cena.</p> <p>W rekomendacjach NICE inhibitor IL17 jest zalecany po niepowodzeniu lub przeciwwskazaniach do leczenia anty TNF.</p>	
Prof. dr hab. Eugeniusz Kucharz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii	<p>Lekarz leczący za zgodą Zespołu Koordynującego powinien mieć możliwość włączania leków biologicznych w dowolnej, zgodnej z rekomendacjami kolejności.</p>	
Prof. dr hab. Marzena Olesińska Konsultant Wojewódzki w dziedzinie Reumatologii	<p>Leczenie w programie lekowym powinno być dostosowane do aktualnych wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego, uwzględniając rekomendacje EULAR na temat kolejności stosowanych leków, które są podyktowane doświadczeniem w stosowaniu danego produktu, stosowaniem zgodnie z zapisami ChPL (np. konieczność stosowania leku wraz z metotreksatem). Kolejność wyboru leku biologicznego jest podyktowana nie tylko rekomendacjami, ale i historią wcześniejszego leczenia chorego (skuteczność np. w badaniu klinicznym) a także schorzeniami towarzyszącymi (...).</p>	

Poniżej przedstawiono porównanie zapisów programu lekowego z ChPL Taltz.

Tabela 55. Porównanie zapisów programu lekowego z zapisami ChPL Taltz i uwagi analityków Agencji

Program lekowy	ChPL Taltz

[Redacted content]



³ Stanowisko Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i konsultanta krajowego w dziedzinie reumatologii z dn. 29 października 2018 r. dot. zmian w programach lekowych dedykowanych pacjentom z ŁZS i ZZSK związanych z objęciem refundacją leku sekukinumab, źródło: <http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>, data dostępu: 23.07.2019 r.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Taltz (iksekizumab) we wskazaniu leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 05.06.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *Taltz*, *ixekizumab*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji. 5 z 6 rekomendacji było pozytywnych, w tym 1 warunkowo. Dodatkowo na stronie AWMSG zidentyfikowano informację, iż odstąpiono od oceny leku w związku z oceną przeprowadzoną przez NICE.

Rekomendacja NCPE Irland była negatywna ze względu na wysoką cenę leku. W pozytywnych rekomendacjach zwrócono uwagę na przewagę iksekizumabu nad placebo. Jednocześnie podkreślono, że terapia iksekizumabem nie wiąże się z występowaniem dodatkowych korzyści, w porównaniu z innymi technologiami biologicznymi stosowanymi w leczeniu ŁZS.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 56. Rekomendacje refundacyjne dla leku Taltz (iksekizumab)

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena
SMC, Szkocja 2018	Łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie uzyskali adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub wykazali nietolerancję na co najmniej jeden bLMPCh	<u>Stanowisko:</u> Produkt leczniczy Taltz (iksekizumab) został zaakceptowany do stosowania w obrębie szkockiego NHS, u pacjentów, którzy nie wykazali adekwatnej odpowiedzi przynajmniej na dwa konwencjonalne LMPCh (stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej) oraz na inhibitory TNF-alfa. <u>Uzasadnienie:</u> Iksekizumab wykazał przewagę nad placebo w poprawie objawów łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi lub u których nie wystąpiła adekwatna odpowiedź na leczenie.	pozytywna
HAS, Francja, 2018	Łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych którzy nie uzyskali adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub wykazali nietolerancję na co najmniej jeden bLMPCh	<u>Stanowisko:</u> Organizacja rekomenduje refundację leku Taltz w ramach listy leków wydawanych przez farmaceutów i stosowanych w szpitalach. <u>Uzasadnienie:</u> W przypadku leczenia łuszczycowego zapalenia stawów HAS ocenił korzyści jako średnie. Stosowanie Taltz nie wiąże się z uzyskaniem żadnej wartości dodanej w porównaniu z dostępnymi technologiami, u pacjentów z aktywną chorobą, niedostatecznie odpowiadających na leczenie jednym lub więcej LMPCh.	pozytywna
GBA, IQWIG Niemcy 2018	Łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie uzyskali adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub wykazali nietolerancję na co najmniej jeden bLMPCh	<u>Stanowisko:</u> Wspólna Komisja Federalna (<i>Gemeinsamer Bundesausschuss GBA</i>) na podstawie raportu niemieckiego Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWIG) podjęła decyzję o wprowadzeniu produktu leczniczego Taltz (iksekizumab) na listę leków, jako produkt zalecany w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. <u>Uzasadnienie:</u> W raporcie IQWIG wykazano brak dodatkowych korzyści związanych ze stosowaniem leku Taltz u dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów opornych na leczenie biologiczne. Natomiast w przypadku dorosłych pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, nieleczonych dotychczas bLMPCh, wykazano znaczne korzyści dodatkowe.	pozytywna

Organizacja kraj, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena
NICE, Wielka Brytania 2018	Łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie uzyskali adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub wykazali nietolerancję na co najmniej jeden bLMPCh	<p><u>Stanowisko:</u> Iksekizumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów leczonych inhibitorami TNFalfa, którzy w ciągu 12 tygodni nie wykazali adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub tą odpowiedź utracili.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Badania kliniczne wskazują, że ksekizumab jest bardziej efektywny niż placebo. Porównanie pośrednie sugeruje, że ksekizumab może być tak samo efektywny jak inne terapie stosowane w ŁZS.</p>	pozytywna
CADTH, Kanada 2018	Łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie uzyskali adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub wykazali nietolerancję na co najmniej jeden bLMPCh	<p><u>Stanowisko:</u> Komisja CADTH rekomenduje refundację iksekizumabu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów u pacjentów, którzy wykazali brak adekwatnej odpowiedzi lub nietolerancję na leczenie co najmniej jednym lekiem biologicznym, pod warunkiem zapewnienia takiej ceny leku, aby generował oszczędności w porównaniu z innymi lekami biologicznymi.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Argumentacja rekomendacji opierała się na uwzględnionych w przeprowadzonej ocenie badaniach RCT, które wskazywały na przewagę iksekizumabu nad placebo w parametrach ACR20, minimalnej aktywności choroby i HAQ-DI. W analizie wnioskodawcy przeprowadzono metaanalizę sieciową, z której wynika, iż stosowanie iksekizumabu nie wiąże się z występowaniem dodatkowej korzyści.</p> <p>Raport CADTH wskazuje, że QALY osiągnięte w analizach dla leku iksekizumab i sekukinumab nie różniły się znacząco (0,01 vs 0,02 QALY). CADTH podkreśla niepewność oszacowania kosztów-efektywności, które są spowodowane ograniczeniami metaanalizy sieciowej i przyjętymi użytecznościami stanów zdrowia w modelu.</p> <p>Bazując na proponowanej cenie leku ksekizumab i dostępnych publicznie cenach leków biologicznych, stwierdzono, iż iksekizumab jest technologią zdominowaną przez sekukinumab w dawce 150 mg. Niemniej wskazano, iż ograniczenia analizy klinicznej wpływają na niepewność oszacowań analizy efektywności kosztów dla iksekizumabu względem innych leków biologicznych.</p>	pozytywna/ warunkowa
NCPE, Irlandia 2018	Łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie uzyskali adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub wykazali nietolerancję na co najmniej jeden bLMPCh	<p><u>Stanowisko:</u> NCPE nie zaleca przeprowadzenia pełnej analizy farmakoeconomicznej. NCPE nie rekomenduje refundacji iksekizumabu po zaproponowanej cenie.</p>	negatywna

ACR - American College of Rheumatology Index; HAQ-DI – ang. *Health Assessment Questionnaire Disability Index*; MDA – ang. *Minimal Disease Activity*.

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita wg danych za 2018 rok (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>; dostęp: 23.07.2019)

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.05.2019 r., znak PLR.4600.4647.2018.13.KŻ, 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 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Taltz (iksekizumab), w ramach programu lekowego: „Leczenie łuszczykowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”. Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej dla ocenianego leku oraz przedstawił propozycję RSS.

Przedmiotowa technologia lekowa jest oceniana w Agencji po raz drugi. W 2017 r. ocenie podlegała zasadność finansowania ze środków publicznych leku Taltz (iksekizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczyca plackowatej (ICD-10: L.40.0)”.

Problem zdrowotny

Łuszczykowe zapalenie stawów (ŁZS) to przewlekła immunologiczna choroba zapalna stawów u chorych na łuszcycę, zaliczana do spondyloartropatii. ŁZS związane jest przede wszystkim z zapaleniem stawów obwodowych, stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych oraz/lub przyczepów ścięgniastych, choć wyróżniane są także inne postaci choroby. Szacowana częstość występowania łuszczyca w populacji wynosi około 2%. Najczęściej występującą postacią łuszczyca jest łuszczyca plackowata, która stanowi 90% wszystkich przypadków tej choroby. U 5-26% chorych na łuszcycę plackowatą rozwija się łuszczykowe zapalenie stawów, które występuje z taką samą częstością u obu płci, jednak postać z zajęciem stawów kręgosłupa występuje 3 razy częściej u mężczyzn. ŁZS objawia się zwykle między 20. a 50. r.ż. Wyróżnia się również postać młodzieńczą, która występuje między 9. a 12. r.ż.

W rozpoznaniu ŁZS stosuje się najczęściej wprowadzone w 2006 r. kryteria CASPAR.

ŁZS to choroba znacznie wpływająca na jakość życia. Choroba o ciężkim przebiegu, szczególnie w przypadku współistnienia postaci obwodowej i osiowej choroby, już po kilku latach prowadzi do niepełnosprawności ze względu na uszkodzenie stawów podlegających obciążeniu, tj. stawów biodrowych, kolanowych i skokowych. W innych przypadkach obserwuje się stopniowo narastające ograniczenie ruchomości stawów. Jednoczesne występowanie zmian skórnych i stawowych prowadzi do znacznego upośledzenia jakości życia.

Alternatywne technologie medyczne

Do 3 najczęściej stosowanych leków w agresywnym łuszczykowym zapaleniu stawów (ŁZS) zaliczane są: adalimumab, golimumab i etanercept, które łącznie posiadają ponad 91,1% udziałów w tym programie (dane dla 2018 r.).

Istotny jest fakt, iż program lekowy, w ramach którego miałyby być finansowany iksekizumab nie precyzuje linii leczenia, w jakiej lek ten miałyby być stosowany. Wytyczne kliniczne zalecają zmianę terapii na inny inhibitor TNF lub na terapię inhibitorem IL-17 (mniej preferowana opcja), w przypadku nieskuteczności terapii inhibitorem TNF. W związku z powyższym w takiej sytuacji inhibitor IL-17 stanowi opcję alternatywną dla innego inhibitora TNF. Ponadto w przypadku braku skuteczności inhibitora IL-17 w pierwszej kolejności zaleca się zmianę terapii na lek z grupy inhibitorów TNF, co jest bardziej preferowane niż zmiana na inny inhibitor IL-17.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa iksekizumabu (Taltz) stosowanego u dorosłych pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym. Wyniki analizy klinicznej przedstawiono odrębnie dla populacji pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi, pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu lub nietolerancji leczenia biologicznego oraz pacjentów z ŁZS z współwystępującą łuszczyką plackowatą. Należy zauważyć, iż w badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy nie wyodrębniono subpopulacji pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów i łuszczyką plackowatą. W związku z powyższym wnioskodawca, na podstawie charakterystyk populacji w badaniach przyjął,

iz ww. jednostki chorobowe współwystępują u większości chorych i wyniki uzyskane dla tej populacji ekstrahował zarówno z badania SPIRIT-P1 i SPIRIT-P2. Analizę przeprowadzono w oparciu o 5 badań RCT.

Wyniki porównania pośredniego wskazały na brak istotnych statystycznie różnic we wszystkich populacjach w zakresie następujących punktów końcowych: jakości życia, ocenianej przy wykorzystaniu kwestionariuszy HAQ-DI i SF-36 PCS, ACR20, ACR70, PASI75, PASI90.

Istotną statystycznie różnicę zaobserwowano jedynie w populacji z ŁZS i łuszczycą plackowatą dla punktu końcowego ACR50 dla parametru OR = 2,49 [1,02; 6,11]. Niemniej dla parametru RD nie osiągnięto istotnej statystycznie różnicy w tym zakresie.

Istotną statystycznie przewagę iksekizumabu nad komparatorem wykazano również dla punktu końcowego DAS28-CRP po 24 tyg. MD: -0,56 [-1,00; -0,12] w populacji wcześniej nieleczonej lekami biologicznymi. Nie uzyskano znamiennej statystycznie różnicy w populacji pacjentów po niepowodzeniu DMARD lub z nietolerancją TNF-alfa.

Analitycy Agencji zidentyfikowali przeglądy systematyczne, które, pomimo, iż [redacted], stanowią cenne źródło informacji zarówno dla porównania iksekizumabu z [redacted], jak i innych pominiętych przez wnioskodawcę komparatorów. W związku z powyższym zdecydowano o przedstawieniu poglądowo wyników 3 przeglądów systematycznych, jako dodatkowego źródła informacji o skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych terapii: Wu 2018, Dressler 2019 i Lu 2019.

Metaanaliza badań przeprowadzona w publikacji Lu 2019 wykazała, iż infliksymab, adalimumab, golimumab i sekukinumab stanowią opcje terapeutyczne bezpieczniejsze i efektywniejsze niż pozostałe analizowane substancje czynne (w tym iksekizumab) podczas indukcyjnej fazy terapii. Rankingowanie ocenianych technologii za pomocą wartości powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingową (SUCRA) wskazało, że iksekizumab jest najmniej skuteczną w odniesieniu do ACR20 substancją spośród wszystkich aktualnie refundowanych w ramach programu lekowego B.35.

Metaanaliza Wu 2018 porównywała skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów IL-6, IL-12/23 oraz IL-17. Odnosząc się jedynie do porównania ocenianego leku i sekukinumabu (jedyna technologia refundowana uwzględniona w badaniu), w odniesieniu do skuteczności wyrażonej w skali ACR20 oraz ACR50 (w 24. tygodniu terapii) nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy terapiami.

Przegląd systematyczny Dressler 2019 odniósł się do wyników bezpośredniego porównania iksekizumabu z adalimumabem. Wykazano brak różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w odniesieniu do skuteczności wyrażonej za pomocą skali ACR20 oraz do jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariuszy HAQ-DI.

Analiza bezpieczeństwa

Ze względu na heterogeniczność danych oraz odmienny czas analizowania występowania zdarzeń niepożądanych w badaniach włączonych do analizy, wnioskodawca odstąpił od przeprowadzenia porównania pośredniego bezpieczeństwa terapii i przedstawił tabelaryczne zestawienie zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas terapii iksekizumabem [redacted]. U pacjentów stosujących iksekizumab zdarzenia niepożądane zareportowano u prawie 70% pacjentów, [redacted]. Według badań włączonych do analizy najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi zarówno w grupie iksekizumabu i [redacted] były infekcje. U pacjentów leczonych iksekizumabem występowały one częściej w populacji leczonej uprzednio lekami biologicznymi (37% vs 28% u pacjentów wcześniej nieleczonych). [redacted]

Rankingi przygotowane w przeglądzie systematycznym Lu 2019 wskazują, iż iksekizumab jest najmniej bezpieczną technologią (oceniano częstość zdarzeń niepożądanych i częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych) spośród wszystkich dotychczas refundowanych w ramach programu lekowego B.35.

Ranking SUCRA przedstawiony w publikacji Wu 2018 wykazał, że sekukinumab w obu analizowanych dawkach jest bezpieczniejszy niż iksekizumab.

Na stronach WHO i Adreports najwięcej zgłoszonych AE dotyczyło ogólnych zaburzeń i reakcji w miejscu podania oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej. Na stronach URPL, EMA i FDA nie odnaleziono dodatkowych informacji/komunikatów/zawiadomień dotyczących bezpieczeństwa terapii lekiem Taltz.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zasadniczym ograniczeniem AE wnioskodawcy jest brak uwzględnienia wszystkich komparatorów dla iksekizumabu. Zdaniem analityków Agencji, oprócz [REDACTED] w AE powinny być uwzględnione [REDACTED]

[REDACTED] W związku z powyższym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające [REDACTED]

[REDACTED] oraz skorygowany odsetek pacjentów z populacji DMARD-ir, u których dochodzi do [REDACTED]. W wariancie z uwzględnieniem RSS, wyniki obliczeń Agencji są mniej korzystane dla iksekizumabu vs [REDACTED] w porównaniu z wynikami uzyskanymi przez wnioskodawcę, jednak nie zmieniają wnioskowania. Stosowanie produktu leczniczego Taltz we wnioskowanym programie lekowym w miejsce [REDACTED]

Dodatkowo analitycy Agencji przeprowadzili własne oszacowania ceny progowej leku Taltz względem najtańszych prezentacji leków refundowanych w ramach programu lekowego B.35 oszacowanych na podstawie Obwieszczenia MZ [REDACTED] i danych DGL [REDACTED]

W ramach ograniczeń analizy należy zwrócić uwagę, iż wyniki AE przedstawiono odrębnie dla trzech subpopulacji pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, natomiast populacja włączana do programu lekowego obejmuje ogółem pacjentów z ŁZS o przebiegu agresywnym, w której pacjenci określani są bardziej szczegółowo, poprzez kryteria włączenia do programu.

Zidentyfikowano również szereg ograniczeń w zakresie danych wejściowych wykorzystanych w modelu. W ramach analizy podstawowej przyjęto niewłaściwy schemat monitorowania, w którym pominięto ocenę adekwatnej odpowiedzi na 24/26 tygodniu od rozpoczęcia terapii. [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet płatnika było oszacowanie 2-letnich skutków finansowych refundacji leku Taltz w ramach programu lekowego B.35. *Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym*. Ze względu na wnioskowaną kategorię dostępności wnioskodawca przeprowadził analizę jedynie z perspektywy NFZ (brak współpłacenia pacjenta).

Oszacowania populacji docelowej dokonano na podstawie protokołów posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych (z okresu kwiecień 2012 – kwiecień 2017).

Model wnioskodawcy w opinii analityków cechują liczne ograniczenia, które uniemożliwiają wiarygodne wnioskowanie o wpływie refundacji iksekizumabu na wydatki płatnika.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Treść projektu programu lekowego uzgodnionego z MZ różni się od aktualnie obowiązującego programu lekowego B.35. *Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym* w części, która nie dotyczy wnioskowanej interwencji. Ocena zasadności wprowadzenia zmian stanowiła przedmiot analizy Agencji (raport OT.4320.13.2019 z dnia 17 lipca 2019 r.) i została pozytywnie zaopiniowana przez Radę Przejrzystości numer 219/2019 z dnia 22 lipca 2019 r.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji: SMC, HAS, GBA IQWiG, NICE, CADTH i NCPE (wszystkie z 2018 r.). Pięć z 6 rekomendacji było pozytywnych, w tym 1 warunkowo. Rekomendacja NCPE Irland była negatywna ze względu na wysoką cenę leku.

W pozytywnych rekomendacjach zwrócono uwagę na przewagę iksekizumabu nad placebo. Jednocześnie podkreślono, że terapia iksekizumabem nie wiąże się z występowaniem dodatkowych korzyści, w porównaniu z innymi technologiami biologicznymi stosowanymi w leczeniu ŁZS.

Uwagi dodatkowe


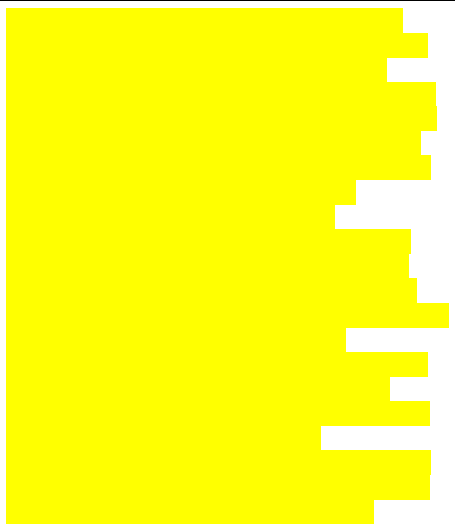

Nie dotyczy.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Tabela 58. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Informacje zawarte w analizach nie były aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W przeglądzie badań pierwotnych nie uwzględniono publikacji Genovese 2018 i Kavanaugh 2018, które były dostępne w formie pełnotekstowej na dzień złożenia wniosku.</p> <p>W przeglądzie opublikowanych analiz ekonomicznych nie uwzględniono raportów HTA: NICE 2018 oraz CADTH 2018 dla iksekizumabu.</p>	?	<p>Wnioskodawca w ramach uzupełnień analiz przedstawił wyniki publikacji Genovese 2018 i Kavanaugh 2018, wskazując, na ograniczoną możliwość ich analizy ilościowej i wnioskowania na ich podstawie, ze względu na brak wyszczególnienia danych dla grupy kontrolnej.</p> <p>Wnioskodawca wskazał, że nieodnalezienie raportów NICE 2018 i CADTH 2018 w ramach przeglądu analiz ekonomicznych wynikało z metodyki przeprowadzonego wyszukania, które nie uwzględniało przeglądu stron agencji HTA. Po zmodyfikowaniu strategii wnioskodawca włączył do analizy raport CADTH 2018.</p>
<p>AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach Analizy Problemu Decyzyjnego nie przedstawiono szczegółowego wyjaśnienia w jaki sposób dokonano oszacowania chorobowości ŁZS w Polsce na podstawie danych pochodzących z innych krajów.</p>	TAK	Wyjaśniono.
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	NIE	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		
<p>AKL nie zawiera wskazania opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określonych dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji (§ 4. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie wnioskodawcy pominięto przeglądy systematyczne, Wu 2017 i Bilal 2017, które zostały niezasadnie wykluczone z analizy opracowań wtórnych. Ponadto proszę o uwzględnienie w opracowaniu przeglądu Dressler 2019, opublikowanego po dacie złożenia wniosku.</p>	NIE	
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia) oraz przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla interwencji ocenianej z technologią wnioskowaną (§ 4. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W kryteriach włączenia badań do przeglądu systematycznego uwzględniono pacjentów z ŁZS, przy czym do analizy włączono wyniki pacjentów, u których ŁZS współwystępował z łuszczycą plackowatą, u których stosowano wyższe dawki leku Taltz niż określone w kryteriach włączenia do analizy. Tymczasem wnioskowany program lekowy obejmuje populację pacjentów z ŁZS, natomiast pacjenci z łuszczycą plackowatą mają dostęp do leku Taltz w ramach programu lekowego B.47 Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0). Kryteria włączenia do ww. programu nie wykluczają istnienia u pacjenta ŁZS. W związku z powyższym należy zauważyć, iż uwzględnienie pacjentów z łuszczycą plackowatą i ŁZS w przedłożonych analizach sugeruje, iż lek będzie dostępny dla tych samych pacjentów w ramach dwóch programów lekowych. Proszę o poprawienie analiz tak, aby ściśle odpowiadały charakterystyce pacjentów z wnioskowanej populacji docelowej oraz ocenianej technologii.</p>	Wyjaśniono.	<p>Analitycy Agencji przyjmują argumentację wnioskodawcy. Dostępne dane NFZ oraz opinie ekspertów klinicznych potwierdzają, że pacjenci ze współwystępującą łuszczycą plackowatą stanowią część populacji pacjentów leczonych w ramach programu lekowego leczenia ŁZS.</p>
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera opisu procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu (§ 4. ust. 3 pkt 4 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W diagramie podsumowującym selekcję opracowań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej wskazana łączna liczba publikacji wykluczonych w ramach weryfikacji publikacji pełnotekstowych nie jest zgodna z liczbą wskazaną w szczegółowym zestawieniu zawierającym przyczyny wykluczenia.</p>	TAK	Skorygowano pomyłkę.
<p>Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4. ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> </p>	TAK	Uzupełniono.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>[REDAKCE]</p> <p>W przypadku uwzględnienia wyników dla dłuższych okresów obserwacji opublikowanych w abstraktach konferencyjnych proszę o wskazanie uzasadnienia dla braku przeprowadzenia porównania pośredniego.</p>		
<p>Analiza podstawowa analizy ekonomicznej (AE) nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). W związku z powyższym nie są spełnione także pozostałe zapisy § 5 ust. 3 i 4 Rozporządzenia.</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie należy przedstawić zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych dla wszystkich technologii opcjonalnych refundowanych w ramach programu B35. W zależności od wyników porównań pośrednich przeprowadzonych w ramach zaktualizowanej analizy klinicznej należy uwzględnić ewentualną konieczność przeprowadzenia odpowiednich oszacowań w ramach analizy minimalizacji kosztów lub analizy użyteczności kosztów.</p> <p>W analizie powinny zostać uwzględnione aktualne dane dotyczące kosztów technologii alternatywnych na podstawie najnowszych dostępnych danych DGL.</p>	NIE	[REDAKCE]
<p>Wnioskodawca nie przedstawił oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast wartości ICUR/ICER, pomimo braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną (§ 5. ust. 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Ze względu na wykazanie w analizie klinicznej braku różnic w wynikach zdrowotnych dla porównania [REDAKCE] przeprowadzone modelowanie uwzględniające użyteczności stanów zdrowia oraz różnice w skuteczności porównywanych technologii w ramach CMA jest niezasadne. W związku z powyższym proszę o skorygowanie modelu ekonomicznego w tym zakresie.</p>	Wyjaśniono.	Wyniki analizy CUR zostały pominięte w niniejszej AWA.
<p>W przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych sposób opisu kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych i opisu selekcji badań w postaci diagramu jest nieprawidłowy (§ 5. ust. 12 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Nie przedstawiono prawidłowego opisu kwerend (strategii wyszukiwania) w bazach bibliograficznych przeprowadzonych w ramach przeglądu analiz ekonomicznych (kwerenda nr 24). Wynik przeprowadzonego przeglądu nie spełnia kryteriów definicji przeglądu systematycznego.</p>	TAK	Pomyłkę skorygowano.
<p>Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w § 5. ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p>	Wyjaśniono.	Wariant zakładający brak wzrostu śmiertelności był uwzględniony w ramach analizy wrażliwości.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p><u>Wyjaśnienie:</u> Zasadnym jest przetestowanie dodatkowych wariantów deterministycznej analizy wrażliwości, w ramach których założono by brak wzrostu śmiertelności w populacji z ŁZS w porównaniu z populacją ogólną zgodnie z publikacją Ogdie 2014.</p> <p>Ogdie A, Haynes K, Troxel AB, Love T, Hennessy S, Choi H, i in. The Risk of Mortality in Patients with Psoriatic Arthritis, Rheumatoid Arthritis, and Psoriasis: A Longitudinal Cohort Study. Ann Rheum Dis 2014</p>		
<p>Analiza Wpływu na Budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> [redacted]</p>	NIE	Wnioskodawca nie testował wariantu zakładającego inny odsetek przejęcia rynku przez ksekizumab.
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku (§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia) oraz ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (§ 6. ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia). W związku z powyższym niespełnione zostały również kolejne punkty § 5. i § 6. Rozporządzenia.</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> [redacted]</p>	Wyjaśniono.	Analitycy Agencji przyjmują argumentację wnioskodawcy. Dostępne dane NFZ oraz opinie ekspertów klinicznych potwierdzają, że pacjenci ze współwystępującą łuszczycą plackowatą stanowią część pacjentów leczonych w ramach programu lekowego leczenia ŁZS.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Analiza problemu decyzyjnego:

- Wybór komparatora w opinii analityków nie odzwierciedla aktualnej praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu [REDACTED];
- Nie przeprowadzono dodatkowego porównania z innymi komparatorami;
- Nie załączono informacji o konflikcie interesów autorów analizy.

Analiza kliniczna

- Nie scharakteryzowano różnic w wynikach badań;
- Nie określono stopnia i/lub przyczyn heterogeniczności wyników badań.

Analiza ekonomiczna:

- Nie przedstawiono zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych dla wszystkich technologii opcjonalnych refundowanych w ramach programu B35. W odniesieniu do nieuwzględnionych komparatorów, w zależności od wyników w zakresie efektywności klinicznej należałoby uwzględnić ewentualną konieczność przeprowadzenia odpowiednich oszacowań w ramach analizy minimalizacji kosztów lub analizy użyteczności kosztów.

Analiza wpływu na budżet:

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Chandran 2018	Chandran V, Fleischmann R, Lespessailles E, Helliwell PS, Benichou O, Erickson J, Shuler C (2018) Efficacy And Safety Of Ixekizumab In Patients With Active Psoriatic Arthritis: Three Year Results From A Phase 3 Study (SPIRIT-P1).
Coates 2017	Coates LC, Kishimoto M, Gottlieb A, et al. Ixekizumab efficacy and safety with and without concomitant conventional diseasemodifying antirheumatic drugs (cDMARDs) in biologic DMARD (bDMARD)-naïve patients with active psoriatic arthritis (PsA): results from SPIRIT-P1. RMD Open Published Online doi:10.1136/rmdopen-2017-000567.
Gottlieb 2018	Gottlieb AB, Strand V, Kishimoto M, Mease P, Thaci D, Birt J, Lee CH, Shuler CL, Lin C-Y, Gladman DD. Ixekizumab improves patient-reported outcomes up to 52 weeks in bDMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis (SPIRIT-P1). Rheumatology 2018;57:1777-1788.
Genovese 2018	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.
Helliwell 2017	Helliwell PS, Lespessailles E, Shuler C, Mallbris L, Erickson J, Fleischmann R (2017) Ixekizumab Provides Sustained Improvement in Signs and Symptoms in Patients with Active Psoriatic Arthritis: Two Year Results from a Phase 3 Trial. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting.
Mease 2016	Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. Ann Rheum 2016;0:1–9. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209709.
Nash 2017	Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester G-B, Adams DH, Kerr L, Lee C, Shuler CL, Genovese M. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. Lancet 2017; 389: 2317–27.
Nash 2018	Nash P, Behrens F, Orbai A-M, et al. Ixekizumab is efficacious when used alone or when added to conventional synthetic diseasemodifying antirheumatic drugs (cDMARDs) in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor inhibitors. RMD Open 2018;4:e000692. doi:10.1136/rmdopen-2018-000692
Van der Hijde 2018	Van der Hijde D, Gladman DG, Kishimoto M, Okada M, Rathmann SS, Moriarty SR, Shuler CL, Carlier H, Benichou O, Mease P. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-week Results from a Phase III Study (SPIRIT-P1). J Rheumatol 2018;45:367-377.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ACR	Singh J.A. 2018. American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. Arthritis Care & Research Vol. 71, No. 1, January 2019, pp 2–29.
AWMSG 2016	Appraisal information, ixekizumab (Taltz), Reference No. 1600 http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1600
CADTH 2018	CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation, Ixekizumab (Taltz – Eli Lilly Canada Inc.) Indication: Moderate to Severe Plaque Psoriasis, Common Drug Review, CADTH 2018
EULAR 2015	Gossec L et al. 2015. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis 2016;75:499–510.
GBA 2018	Bundesministerium für Gesundheit; Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ixekizumab Vom 17. August 2017

GRAPPA 2015	Coates L.C. et al. 2015. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. <i>Arthritis & Rheumatology</i> Vol. 68, no. 5, pp 1060–1071.
HAS 2018	SUMMARY OF THE TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION Taltz (iksekizumab), anti-interleukin 17A immunosuppressant. HAS <i>Rheumatology</i> New indication April 2018. Haute Autorité de Santé 2018
IQWiG 2018	IQWiG Ixekizumab (psoriatic arthritis) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V.Extract. May 2018.
NCPE 2018	Pharmacoeconomic evaluations: Drugs: Ixekizumab (Taltz) Rapid Review http://www.ncpe.ie/drugs/ixekizumab-taltz/
NICE 2017	Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management. Nice guideline. 28 February 2017.
NICE 2017a	The National Institute for Health and Care Excellence. Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management. NICE guideline. Published: 28 February 2017, www.nice.org.uk/guidance/ng65 .
NICE 2017b	The National Institute for Health and Care Excellence. Certolizumab pegol and secukinumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. Technology appraisal guidance. Published: 24 May 2017 www.nice.org.uk/guidance/ta445 .
NICE 2018	Ixekizumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. Technology appraisal guidance 2018
SIGN 2010	Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010.
SMC 2018	Ixekizumab 80 mg solution for injection in pre-filled syringe or pen (Taltz) SMC2097. Eli Lilly and Company Ltd., NHS Scotland 7 September 2018
Tłustochowicz 2016	Tłustochowicz W, Świerkot J, Stanisławska-Biernat E (2016) Łuszczycowe zapalenie stawów. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. DOI: 10.5114/reum.2016.59995.
Pozostałe publikacje	
Ali 2007	Ali Y, Tom BDM, Schentag CT, Farewell VT, Gladman DD. Improved Survival in Psoriatic Arthritis With Calendar Time. <i>Arthritis and Rheumatism</i> , 2007 August; 56 (8):2708–2714.
Bilal 2018	Bilal J, Bin Riaz I, Kamal MU, Elyan M, Sudano D, Khan MA (2018) A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Safety of Novel Interleukin Inhibitors in the Management of Psoriatic Arthritis. doi 0.1097/RHU.0000000000000583.
Bożek i Reich 2016	Bożek A, Reich A. 2016. W jaki sposób miarodajnie oceniać nasilenie łuszczycy? <i>Forum Dermatologicum</i> 2016, tom 2, nr 1, 6–11.
Bucher 1997	Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD (1997) The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. <i>J. Clin. Epidemiol.</i> 50 (6): 683-691.
CADTH 2018	CADTH COMMON DRUG REVIEW 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). August 2018.
Dogra i Mahajan 2016	Dogra S, Mahajan R (2016) Psoriasis: Epidemiology, clinical features, co-morbidities, and clinical scoring. <i>Indian Dermatol Online J.</i> 7(6): 471–480.
Dressler 2019	Dressler C, Eisert L, Pham Thi PA, Nast. A (2019) Efficacy and safety of systemic treatments in psoriatic arthritis. A systematic review, meta-analysis and GRADE evaluation. doi 10.1111/jdv.15482.
ChPL Taltz	https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf
Lu 2019	Lu C, Wallace BI, Wa jee AK, Fu W, Zhang Q, Liu Y (2019) Comparative efficacy and safety of targeted DMARDs for active psoriatic arthritis during induction therapy: A systematic review and network meta-analysis. doi: https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.06.001 .
Moon 2018	Rachel Moon, Nicola Booth, Julie Hill, Steve Lobosco. Experience with an IL-17A Antagonist in Biologic Naïve and Biologic Experienced Psoriatic Arthritis (PsA) Patients in Routine Clinical Practice. European League Against Rheumatism (EULAR) Annual Congress; Amsterdam; June 13-16 2018. Dostęp on-line: http://www.adelphigroup.com/arw/eularjune2018a.pdf .
obwieszczenie (27.06.2017 r.)	MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r.
obwieszczenie (26.10.2018 r.)	MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r.
Rodgers 2011	Rodgers M, Epstein D, Bojke L, Yang H, Craig D, Fonseca T, Myers L, Bruce I, Chalmers R, Bujkiewicz S, Lai M, Cooper N, Abrams K, Spiegelhalter D, Sutton A, Sculpher M, Woolacott N. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technol Assess.</i> 2011 Feb;15(10):i-xxi, 1-329.
Sokolik 2015	Sokolik R (2015) Łuszczycowe zapalenie stawów. Poradnik dla pacjentów.
Szczekliki 2017	Szczekliki A. Gajewski P. 2017. Interna Szczekliki. Podręcznik chorób wewnętrznych. Wyd.8. Kraków, 2017

Wu 2017	Wu D, Yue J, Tam L-S (2017) Efficacy and safety of biologics targeting interleukin-6, -12/23 and -17 pathways for peripheral psoriatic arthritis: a network meta-analysis. doi 10.1093/rheumatology/kex452.
AWA Taltz	Analiza weryfikacyjna OT.4351.32.2017 Wniosek o objęcie refundacją leku Taltz (Iksekizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L 40.0)”.

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”, [redacted], Warszawa, grudzień 2018;
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”, [redacted], Warszawa, grudzień 2018;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”, [redacted], Warszawa, grudzień 2018;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet dla leku Taltz (iksekizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”, [redacted], Warszawa, grudzień 2018;
- Załącznik 5. Odpowiedź na pismo AOTMiT o sygnaturze OT.4331.23.2019.KO.3, [redacted], Warszawa, czerwiec 2018.