



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
i ustalenie urzędowej ceny zbytu
produktu leczniczego
Ilumetri (tyl drakizumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci
łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.10.2020

Data ukończenia: 23.07.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Almirall SA.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Almirall SA

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADA	adalimumab
ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
AES	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ETA	etanercept
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HR	Hazard względny (ang. hazard ratio)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. health related quality of life)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IKS	iksekizumab
INF	infl ksymb
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
p	poziom istotności statystycznej
PASI	wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi (ang. Psoriasis Area and Severity Index)
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	Program Lekowy
PO	poziom odpłatności
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
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)
RSS	instrument dzielenia ryzyka ang. (risk sharing scheme)
SEK	sekukinumab

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
TIL	tyltrakizumab
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	ustekinumab
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. 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	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Przedmiot i historia zlecenia	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania	10
3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.6. Ocena Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	24
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	32
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	33
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	33
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	48
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	48
4.2.2.3. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	51
4.3. Komentarz Agencji	54
5. Ocena analizy ekonomicznej	56
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	56
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	56
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	60
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	64
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	64
5.2.2. Wyniki analizy progowej	65
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	65
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	67
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	68
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu	69
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	69
5.3.4. Obliczenia własne Agencji	69
5.4. Komentarz Agencji	69
6. Ocena analizy wpływu na budżet	71
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	71
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	72
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73

6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	74
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	76
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	77
6.4.	Komentarz Agencji	77
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	78
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	79
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	80
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	81
11.	Kluczowe informacje i wnioski.....	82
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	86
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	87
14.	Źródła.....	88
15.	Załączniki.....	93

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 05.03.2020 r.
PLR.4600.1922.2019.12.KŻ

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Illumetri (tyl.drakizumab)

Wnioskowana technologia:

- Illumetri (tyl.drakizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg tyl.drakizumabu w 1 ml, 1 ampułko-strzykawka, EAN: 08430308131700,

w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”.

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Illumetri (tyl.drakizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg tyl.drakizumabu w 1 ml, 1 ampułko-strzykawka, EAN: 08430308131700 – ██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny:

Almirall SA
Ronda General Mitre 151
08022 Barcelona
Hiszpania

Wnioskodawca:

Almirall SA
Ronda General Mitre 151
08022 Barcelona
Hiszpania

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 05.03.2020 r., znak PLR.4600.1922.2019.12.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 2020 r., poz. 357) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Illumetri (tylDrakizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg tylDrakizumabu w 1 ml, 1 ampułko-strzykawka, EAN: 08430308131700
w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej(ICD-10 L40.0)”.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: "Illumetri (tylDrakizumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego", ██████████, Warszawa, 05.12.2019 r.;
- Analiza kliniczna: "Illumetri (tylDrakizumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego", ██████████, Warszawa, 05.12.2019 r.;
- Analiza ekonomiczna: "Illumetri (tylDrakizumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego", ██████████, Warszawa, 05.12.2019 r.;
- Analiza wpływu na budżet: "Illumetri (tylDrakizumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego", ██████████, Warszawa, 05.12.2019 r.;
- Analiza racjonalizacyjna: "Illumetri (tylDrakizumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego", ██████████, Warszawa, 05.12.2019 r.;

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Ilumetri (tyl drakizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg tyl drakizumabu w 1 ml, 1 ampułko-strzykawka, EAN: 08430308131700
Kod ATC	L04AC17
Substancja czynna	tyl drakizumab
Wnioskowane wskazanie	Program lekowy „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej(ICD-10 L40.0)”.
Dawkowanie	Produkt leczniczy Ilumetri jest przeznaczony do stosowania pod kierunkiem i nadzorem lekarza posiadającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy plackowatej. Dawkowanie Zalecana dawka produktu leczniczego Ilumetri to 100 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniach 0. i 4. a następnie co 12 tygodni. U pacjentów posiadających pewne cechy (np. wysokie obciążenie chorobą, masę ciała ≥ 90 kg) zastosowanie dawki 200 mg może dawać większą skuteczność. W przypadku pacjentów niewykazujących żadnej odpowiedzi po 28 tygodniach stosowania produktu leczniczego należy rozważyć przerwanie leczenia. U niektórych pacjentów wykazujących początkową odpowiedź częściową można uzyskać poprawę w wyniku kontynuacji terapii przez okres powyżej 28 tygodni.
Droga podania	podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Tyl drakizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1/k wiążącym się specyficznie z podjednostką białkową p19 cytokiny interleukiny 23 (IL-23) bez wiązania z IL-12 i hamującym jej interakcję z receptorem IL-23. IL-23 jest naturalnie występującą cytokiną uczestniczącą w odpowiedziach zapalnych i immunologicznych. Tyl drakizumab hamuje uwalnianie prozapalnych cytokin i chemokin

Źródło: ChPL Ilumetri

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 wrzesień 2018
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Ilumetri jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów kwalifikujących się do terapii ogólnoustrojowej.
Status leku sierocego	nd
Symbol czarnego trójkąta	TAK
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Ilumetri

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy **Ilumetri (tyl drakizumab)** nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Ilumetri (tyl drakizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg tyl drakizumabu w 1 ml, 1 ampułko-strzykawka, EAN: 08430308131700 – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1. Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej.</p> <p>2. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <p>1) pacjenci w wieku:</p> <p>a) 18 lat i powyżej albo</p> <p>b) 6 lat i powyżej - w przypadku kwalifikacji do terapii etanerceptem;</p> <p>2) pacjenci:</p> <p>a) z ciężką postacią łuszczycy plackowatej albo</p> <p>b) z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej – w przypadku kwalifikacji do terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem lub tyl drakizumabem – którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego;</p> <p>3) pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami:</p> <p>a) PASI większym niż 18 – w przypadku kwalifikacji do terapii sekukinumabem, iksekizumabem lub ustekinumabem, albo PASI większym niż 10 – w przypadku kwalifikacji do terapii adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem lub tyl drakizumabem oraz</p> <p>b) DLQI (ewentualnie CDLQI) większym niż 10, oraz</p> <p>c) BSA większym niż 10;</p> <p>4) pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych, a w przypadku pacjentów od 6 do 18 roku życia – co najmniej jednej metody klasycznej terapii ogólnej:</p> <p>a) leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15mg/tydzień (w przypadku pacjentów od 6 do 18 roku życia – w dawce od 15 mg/m²/tydzień do co najmniej 15 mg/tydzień), oceniane po trzech miesiącach,</p> <p>b) leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach,</p> <p>c) leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach,</p> <p>d) leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA), oceniane po trzech miesiącach (nie dotyczy pacjentów poniżej 18 roku życia)</p> <p>- lub pacjenci, u których występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej, przy czym przeciwwskazania do stosowania terapii ogólnej muszą być oparte na Charakterystyce Produktu Leczniczego lub aktualnej wiedzy medycznej,</p> <p>- lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie.</p> <p>3. Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni etanerceptem, infliksymabem, sekukinumabem, iksekizumabem lub tyl drakizumabem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie.</p> <p>4. W przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia oraz przez:</p>

	<ol style="list-style-type: none"> 1) 15 tygodni od podania ostatniej dawki ustekinumabu albo 2) 17 tygodni od podania ostatniej dawki tyl drakizumabu albo 3) 10 tygodni od podania ostatniej dawki ksekizumabu albo 4) 20 tygodni od podania ostatniej dawki sekukinumabu albo 5) 5 miesięcy od podania ostatniej dawki adalimumabu, a bo 6) 6 miesięcy od podania ostatniej dawki etanerceptu lub infliksymbu.
Kryteria wyłączenia z programu	<p>B. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ciąża lub laktacja; 2. nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą leku; 3. czynne lub utajone infekcje wirusowe, bakteryjne, grzybicze i pierwotniakowe, zwłaszcza zakażenia HIV, HBV i HCV oraz Mycobacterium tuberculosis (z wyjątkiem infekcji Propion bacterium acnes oraz nawrotowej opryszczki); W przypadku utajonego zakażenia Mycobacterium tuberculosis dopuszczalne jest rozpoczęcie leczenia sekukinumabem lub iksekizumabem pod warunkiem rozpoczęcia profilaktyki przeciwgruźliczej zgodnie z aktualnymi standardami. 4. toczeń rumieniowaty układowy; nie dotyczy kwalifikacji do terapii sekukinumabem, iksekizumabem lub tyl drakizumabem; 5. choroba demielinizacyjna; nie dotyczy kwalifikacji do leczenia sekukinumabem, iksekizumabem lub tyl drakizumabem; 6. ciężka niewydolność układu krążenia (NYHA III i NYHA IV); nie dotyczy kwalifikacji do leczenia sekukinumabem, iksekizumabem lub tyl drakizumabem; 7. czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenie zakończono w ostatnich 5 latach (z wyjątkiem raka podstawnomórkowego skóry); 8. pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna.
Określenie czasu leczenia w programie	<p>E. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w opisie przedmiotowego programu, jednak nie dłużej niż do 96 tygodni. 2. W uzasadnionych przypadkach potwierdzonych decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, u niektórych pacjentów można zastosować w ramach programu terapię trwającą powyżej 96 tygodni - przy czym długość trwania takiej terapii określa Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej. 3. Terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie: <ol style="list-style-type: none"> 1) po 28 tygodniach od podania pierwszej dawki ustekinumabu lub tyl drakizumabu albo 2) po 16 i 28 tygodniach od podania pierwszej dawki adalimumabu lub sekukinumabu, albo 3) po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki etanerceptu, a bo 4) po 14 tygodniach od podania pierwszej dawki infl ksymbu, albo 5) po 16 tygodniach od podania pierwszej dawki iksekizumabu. <p>Decyzja o zakończeniu leczenia zostaje przekazana do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.</p>

3.1.1.6. Ocena Agencji

Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Wnioskodawca zaproponował RSS, który zdaniem Agencji jest możliwy do wdrożenia, [redacted]. W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest tożsama do zarejestrowanego wskazania, jednak ograniczona zawężającymi zapisami kryteriów kwalifikacji do Programu Lekowego.

Rozpatrywana technologia nie była do tej pory przedmiotem oceny Agencji. Aktualnie w ramach programu lekowego B.47 refundowanych jest 6 substancji czynnych: etanercept, adalimumab, infliksymb (umiarkowana lub ciężka postać choroby) oraz ustekinumab, sekukinumab i iksekizumab (ciężka postać choroby).

Dodatkowo warto zwrócić uwagę, że w 2019 roku w Agencji oceniane były następujące interwencje w rozpatrywanym wskazaniu:

- Skyrizi (ryzankizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” – Rada Przejrzystości i Prezes Agencji uznali za zasadne objęcie go refundacją (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 92/2019 z dnia 14 października 2019 roku, Rekomendacja nr 90/2019 z dnia 16 października 2019 r.) (<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6205-169-2019-zlc>);

- Cimzia (certolizumabum pegol) w ramach programu lekowego "Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)" – Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie go refundacją, zwrócono uwagę, że cena leku powinna być niższa niż inne leki TNF alfa (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2019 z dnia 30 lipca 2019 roku), natomiast Prezes Agencji nie rekomendował objęcia leku refundacją (Rekomendacja nr 61/2019 z dnia 2 sierpnia 2019 r.) (<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6056-zlecenie-98-2019>);
- Tremfya (guselkumab) w ramach programu lekowego "Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)" – Rada Przejrzystości i Prezes Agencji uznali za zasadne objęcie go refundacją (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2019 z dnia 10 czerwca 2019 roku, Rekomendacja nr 45/2019 z dnia 12 czerwca 2019 r.) (<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5995-69-2019-zlc>);
- Skilarence (dimethylis fumaras) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne – Rada Przejrzystości oraz Prezes Agencji uznali za niezasadne objęcie leku refundacją (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2019 z dnia 1 kwietnia 2019 roku, Rekomendacja nr 19/2019 z dnia 2 kwietnia 2019 r.) (<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/5851-5-2019-zlc>).

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Łuszczyca (ICD-101: L40.0) jest autoimmunologiczną, przewlekłą, nawracającą i wieloczynnikową chorobą zapalną skóry o trudnym do przewidzenia przebiegu, charakteryzującą się hiperproliferacją keratynocytów oraz naciekiem komórek układu immunologicznego, takich jak limfocyty T, komórki dendrytyczne, makrofagi i neutrofile.

Częstość występowania łuszczycy wśród dorosłych waha się od 0,51% do 11,43% populacji, u dzieci – od 0 do 1,37%, i jest zależna od wieku, rejonu geograficznego oraz podłoża genetycznego danej osoby. Najwięcej zachorowań na łuszczycę obserwuje się u osób rasy białej (w szczególności u mieszkańców Europy północnej), najmniej wśród Azjatów oraz Inuitów. Łuszczyca występuje z taką samą częstością u obu płci, choroba może się manifestować w każdym wieku.

Charakterystyczne objawy łuszczycy to obecne na skórze wykwity mające postać różowo – czerwonych grudek pokrytych żółtawą lub srebrzystą łuską. Grudki mogą łączyć się ze sobą, zajmując znaczną powierzchnię skóry chorego. Zmiany te są najczęściej umiejscowione w okolicach kolan i łokci, na wyprostnych powierzchniach kończyn, w okolicach krzyżowych oraz na owłosionej skórze głowy.

Łuszczyca nie jest chorobą zagrażającą życiu, ale w znaczny sposób wpływa na jakość życia chorego i jego funkcjonowanie w społeczeństwie.

Etiologia i patogeneza

Zgodnie z aktualną wiedzą łuszczyca jest chorobą autoimmunologiczną o wieloczynnikowym podłożu. Za powstanie zmian łuszczycowych odpowiadają liczne czynniki genetyczne, epigenetyczne i środowiskowe.

Zidentyfikowano gen odpowiedzialny za predyspozycję do zachorowania na łuszczycę u ludzi rasy kaukaskiej – HLA-Cw*062, zlokalizowany na chromosomie szóstym, w obrębie kompleksu MHC3. Badania genetyczne wykazały istnienie trzech genetycznych ścieżek podatności na łuszczycę, związanych z odpowiedzią immunologiczną zależną od limfocytów Th417, Th2 oraz czynnika NF-κB5. Geny obecne we wspomnianych ścieżkach zaangażowane są w procesy zapalne, proliferację naskórka oraz funkcjonowanie bariery naskórkowej. Poza czynnikami genetycznymi istotną rolę w rozwoju łuszczycy odgrywają czynniki epigenetyczne. Rolą czynników epigenetycznych jest umożliwienie odmiennej ekspresji genów w różnych typach komórek bez zmiany pierwotnej sekwencji DNA. Do czynników epigenetycznych zalicza się modyfikacje białek histonowych, hipermetylację DNA, ekspresję miRNA. Decydującą rolę w patogenezie łuszczycy odgrywa aktywowanie osi IL6-12/Th1/IFN-γ7 oraz Th17/IL-23. Istnieją przypuszczenia, że IL-12 oddziałując na naiwne limfocyty T indukuje odpowiedź Th1, natomiast IL-23 podtrzymuje reakcję zapalną, pobudza dojrzewanie i aktywność Th17 a także zapewnia utrzymanie odpowiednio dużej puli komórek pamięci. W przebiegu łuszczycy obserwuje się również nieprawidłowe funkcjonowanie limfocytów Treg8, których rolą jest niszczenie limfocytów autoreaktywnych. Dodatkowo wiadomo, że keratynocyty łuszczycowe są w większym niż prawidłowe komórki stopniu odporne na apoptozę, przez co są rozpoznawane przez układ odpornościowy jako antygenowo obce i dodatkowo nasilają reakcję autoimmunologiczną. Istnieją też dowody potwierdzające udział superantygenów bądź urazów mechanicznych naskórka w patogenezie łuszczycy. Na skutek urazu lub ekspozycji na superantygen następuje poliklonalna aktywacja limfocytów T, które następnie rozpoznają autoantygeny naskórkowe, prowadząc do reakcji autoimmunologicznej.

Do czynników środowiskowych mogących wpływać na indukcję łuszczycy zalicza się styl życia, infekcje, czynniki psychiczne oraz stosowane leki. Czynniki związane ze stylem życia i zwiększające ryzyko rozwoju łuszczycy zalicza się przede wszystkim otyłość oraz palenie papierosów. Z kolei ze względu na zdolność wywoływania silnej odpowiedzi immunologicznej, istotne znaczenie w rozwoju łuszczycy mają infekcje bakteryjne i wirusowe. Zakłada się, że białka niektórych bakterii i wirusów działają jak „superantygen” aktywujący dużą ilość limfocytów T lub stymulujący reakcję autoimmunologiczną. Największe znaczenie w promowaniu rozwoju łuszczycy przypisuje się infekcjom bakteriami *Staphylococcus*, *Streptococcus*.

Rozpoznanie

W większości przypadków łuszczyca diagnozowana jest na podstawie oceny wyglądu zmian skórnych oraz ich umiejscowienia na ciele chorego (typowa dla tej choroby lokalizacja obejmuje łokcie, kolana, okolice krzyżowe, owłosioną skórę głowy, paznokcie). Jeżeli brak jest pewności co do trafności postawionej diagnozy, zaleca się wykonanie badania dermatoskopem oraz analizę histologiczną wycinka pobranego ze zmienionego chorobowo obszaru skóry.

Obraz kliniczny

Zapowiedzią powstania zmian łuszczycowych jest pojawienie się na skórze różowo – czerwonych grudek pokrytych delikatną łuską o zabarwieniu srebrnym lub żółtawym. Z czasem zmiany te łączą się w plackowate wykwyty mogące zajmować znaczącą powierzchnię ciała.

Charakterystyczne dla łuszczycy objawy to:

- objaw świecy stearynowej, w którym błyszcząca powierzchnia skóry ukazuje się po zdrapaniu łusek łuszczycowych;
- objaw Auspitz – drobne, kropelkowe krwawienia w wyniku uszkodzeń naczyń krwionośnych pod zbyt cienkim w wyniku choroby naskórkiem;
- objaw Köbnera – pojawianie się zmian łuszczycowych w miejscu mechanicznego uszkodzenia skóry.

Najczęściej występujący typ łuszczycy to łuszczycy plackowata, która stanowi 80 – 90% przypadków) typ łuszczycy. Charakterystyczny objaw to duże, wyraźnie odgraniczone od zdrowej skóry, rumieniowate zmiany o średnicy od 1 do kilkunastu centymetrów. Zmiany mogą występować na ograniczonej powierzchni skóry, mogą też jednak pokrywać większość ciała osoby chorej. Wykwity w łuszczycy plackowatej mają kształt okrągły lub owalny, najczęściej lokalizują się na owłosionej skórze głowy, tułowiu, pośladkach, kończynach – zwłaszcza w obszarze łokci i kolan. W przypadku zmian zlokalizowanych w okolicach stawów, na dłoniach oraz podszwach stóp mogą pojawiać się bolesne pęknięcia skóry. Około 80% przypadków łuszczycy plackowatej stanowi choroba o natężeniu łagodnym do umiarkowanego, 20% to natężenie umiarkowane do ciężkiego, obejmujące więcej niż 5% powierzchni skóry, bądź zlokalizowane w kluczowych z punktu widzenia chorego lokalizacjach ciała (dłonie, stopy, twarz, okolice narządów płciowych).

Epidemiologia

Szacunkowa częstość występowania łuszczycy w Polsce wynosi ok. 2%. Niektóre źródła podają, że choroba ta dotyczy nawet 3% populacji. Choroba dotyczy głównie osób w wieku od 41 do 60 lat. W latach 2008–2015 odnotowano także wyraźny wzrost liczby chorych na łuszczycę leczonych w warunkach szpitalnych. Może to być spowodowane niepowodzeniem leczenia ambulatoryjnego, częstszym wdrażaniem terapii ogólnoustrojowej oraz większymi oczekiwaniami chorych dotyczącymi efektów leczenia. U około 2/3 chorych łuszczycy ma przebieg łagodny, u pozostałych chorych rozwijają się łuszczycy u nasileniu ciężkim (łuszczycowe zapalenie stawów, erytrodermia łuszczycowa, łuszczycy krostkowa). Początek, przebieg i obraz kliniczny łuszczycy mogą być różne i często zależą od czynników genetycznych, immunologicznych, wieku, płci oraz uwarunkowań środowiskowych. U 10-30% chorych z łuszczycą rozwija się łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), które może prowadzić do inwalidztwa.

Według danych MZ z 2016 roku rejestrowana zapadalność na łuszczycę w Polsce wynosiła 50,1 tys. przypadków. Współczynnik rejestrowanej zapadalności na 100 tys. ludności wynosił 130,5 a współczynnik rejestrowanej chorobowości na 100 tys. ludności wynosił 1,7 tys.

Bezwzględna wartość chorobowości rejestrowanej, czyli łączna liczba nowych przypadków zachorowań na łuszczycę w latach 2009-2016 wynosiła 634,7 tys. osób.

Rokowanie

Badania wskazują na fakt współistnienia innych schorzeń, które nieleczone mogą prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych. Do chorób układowych mogących występować w powiązaniu z łuszczycą należą m.in. cukrzyca, nadciśnienie, wrzodziejące zapalenie jelit czy choroba Leśniewskiego–Crohna. Istnieją również doniesienia o współistnieniu łuszczycy i zespołu metabolicznego (zespół schorzeń obejmujący otyłość brzuszną, podwyższone stężenie trójglicerydów, obniżone stężenie lipoprotein o dużej gęstości, nadciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie glukozy na czczo lub cukrzycę typu 2).

Sama łuszczycy jest chorobą przewlekłą i nawracającą, ale nie stanowi ona bezpośredniego zagrożenia dla życia chorego. Ze względu na fakt, że jest ona schorzeniem w znacznym stopniu obniżającym jakość życia chorego, może prowadzić do depresji a nawet prób samobójczych.

Ze względu na znaczne ryzyko wystąpienia chorób współistniejących z łuszczycą aktualnie obowiązujące zalecenia Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego wskazują, że łuszczycy powinna być traktowana jak ogólnoustrojowy proces zapalny, natomiast do obowiązków dermatologa należy nie tylko leczenie zmian skórnych, ale troska o odpowiednią diagnostykę i monitorowanie chorób współistniejących ze stanem podstawowym chorego. Dodatkowym faktem przemawiającym za koniecznością kontroli w kierunku schorzeń towarzyszących łuszczycy są dowody naukowe wskazujące na obniżoną skuteczność leczenia biologicznego w przypadku braku kontroli współistniejących chorób metabolicznych.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczebność populacji docelowej

Ekspert	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Odsetek / liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Umiarkowana i ciężka postać łuszczycy plackowatej zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego	(A) Nowe, rozpoczęte terapie w programie lekowym		
		1000	200	Ok. 40-80
		(B) Pacjenci w programie lekowym zmieniający lek w trybie opisanym w części C programu lekowego		
		100-150	Ok 50	10-20
		Łącznie (A+B)		
1100-1150	250	Ok 50-100		

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia w umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, w dniu 20 lipca 2020 r. przeszukano strony internetowe następujących organizacji:

- SUMsearch 2 (<http://sumsearch.org/>);
- Guidelines International Network (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International (<http://english.prescrire.org/>);
- National Guideline Clearinghouse (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
- UpToDate (<https://www.uptodate.com/home>);

Opis przedstawiono wyłącznie na podstawie najnowszych dokumentów, tj. z ostatnich 5 lat. Istotne jest, iż tyl drakizumab jest lekiem nowym, zarejestrowanym we wrześniu 2018 roku, w związku z czym starsze dokumenty nie będą zawierały żadnych rekomendacji odnoszących się do tego leku.

Odnaleziono 7 wytycznych: polskie PTD 2020, europejskie EDF/EADV/IPC 2015/2017, amerykańskie AAD-NPF 2019, francuskie FSD 2018, brytyjskie NICE 2017/2019 i BAD 2017 oraz włoskie Gisondi 2017. Spośród odnalezionych wytycznych jedynie wytyczne PTD 2020, NICE 2019 i AAD-NPF 2019 odniosły się do tyl drakizumabu co prawdopodobnie wynika z faktu jego rejestracji w 2018 r. Polskie wytyczne PTD 2020 wyszczególniają, iż obecnie w Polsce stosowane są trzy leki hamujące działanie IL-23: guselkumab, ryzankizumab i tyl drakizumab. Leki te wykazują dużą skuteczność (PASI75 uzyskuje około 80–90% chorych, a PASI-90 około 70%) i korzystny profil bezpieczeństwa. Zgodnie z rekomendacji AAD-NPF tyl drakizumab jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Jednak żadne z wytycznych nie uważa wyższości czy niższości tyl drakizumabu w stosunku do pozostałych terapii. Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej zalecają rozpoczęcie terapii lekami biologicznym po niepowodzeniu terapii systemowej np. metotreksatem lub cyklosporyną. Rekomendowane leki biologiczne to: iksekizumab (IKS), sekukinumab (SEK), ustekinumab (UST), brodalumab (BRO), guselkumab (GUS), ryzankizumab (RIS) oraz tyl drakizumabu (TIL) – zalecane u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niepowodzenie, przeciwwskazania lub nietolerancję terapii lekami systemowymi.

W rekomendacjach AAD-NPF 2019 wszystkie zalecane terapie (ETA, INF, ADA, UST, GUS, TIL, SEK, IKS, BRO) jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego otrzymały siłę rekomendacji A. Jedynie ryzankizumab miał siłę rekomendacji B, prawdopodobnie ze względu na fakt, iż w momencie publikowania wytycznych, substancja ta nie była jeszcze zatwierdzona do stosowania przez FDA. Natomiast certolizumab nie miał wyszczególnionej siły rekomendacji. Zgodnie z wytycznymi FSD 2019 INF i ETA otrzymały rekomendację w skali GRADE: A, natomiast ADA rekomendację B. Pozostałe wymienione opcje terapeutyczne (UST, SEK, IKS) nie miały wyszczególnionej siły rekomendacji. Wytyczne EDF/EADV/IPC 2015/2017 rekomendują stosowanie ADA, ETA, INF oraz UST u pacjentów z łuszczycą plackowatą umiarkowaną do ciężkiej, u których nie uzyskano odpowiedzi na fototerapię lub klasyczne leczenie systemowe, lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania tych terapii. Wytyczne nie rekomendują żadnego z preparatów jako leku pierwszego wyboru. Rekomendacja ta jest uznana za silną, opartą na dowodach i konsensusie ekspertów. Dodatkowo aktualizacja z 2017 r. rekomenduje leczenie SEK jako leczenie indukcyjne i leczenie długoterminowe, ta rekomendacja również została uznana za silną, opartą na dowodach i porozumieniu. Rekomendacja BAD 2017 wyszczególnia INF, ADA i UST i siła tych rekomendacji jest mocna. W przypadku SEK rekomendacja jest uznana za słabą. Natomiast rekomendacje ETA i IKS nie posiadają siły rekomendacji. W wytycznych PTD 2020, NICE 2017/2019 oraz Gisondi 2017 nie podano poziomu dowodów naukowych i siły rekomendacji.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
PTD 2020 (Polska)	<p><u>Łuszczycyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 2</u></p> <p>Leki biologiczne poprzez celowany wpływ na wybrany etap reakcji immunologicznej mają bardziej selektywne działanie terapeutyczne niż klasyczne leki przeciwłuszczycowe. Umożliwia to uzyskanie wysokiej skuteczności leczniczej przy stosunkowo niewie kim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. Leczenie pacjentów, którzy mają wskazania do tej metody terapeutycznej, powinno być rozpoczęte możliwie szybko. Do leczenia biologicznego kwalifikują się pacjenci, u których rozpoznano łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, łuszczycę stawową lub inną postać łuszczycy, która nie reaguje na dotychczas stosowane leczenie. Leczenie powinno być długotrwałe, jeśli uzyskiwane korzyści przeważają nad ewentualnym ryzykiem długoterminowej terapii biologicznej. Decyzję o przerwaniu lub zakończeniu leczenia biologicznego, podobnie jak w przypadku innych metod terapii przeciwłuszczycowej, powinien podejmować lekarz prowadzący w porozumieniu z pacjentem.</p> <p><i>Leki blokujące czynnik martwicy nowotworu</i></p> <p>Obecnie w Polsce dostępnych jest 5 różnych leków biologicznych blokujących czynnik martwicy nowotworu (TNF). Dobór leku blokującego TNF powinien uwzględniać dotychczasowe leczenie, preferencje chorego, doświadczenie lekarza prowadzącego leczenie oraz specyficzną sytuację pacjenta</p> <p>Infliksymab – leczenie prowadzi do wystąpienia poprawy PASI75 u 80% chorych w ciągu 10 tyg. terapii. Efekt ten utrzymuje się do 50 tyg. u 61%. Preparat ten odznacza się bardzo szybką skutecznością kliniczną, jednak w czasie trwania terapii u części chorych występuje utrata odpowiedzi na leczenie. Zaleca się zatem, aby infliksymab stosować razem z MTX, gdyż może to zmniejszać tendencję do tworzenia się przeciwciał neutralizujących lek.</p> <p>Etanercept wykazuje w 12 tyg. leczenia skuteczność na poziomie odpowiedzi PASI75 u 47% chorych, a w 24. tyg. u 59%, choć pierwsze pozytywne efekty widoczne są zazwyczaj między 4. a 8. tygodniem.</p> <p>Adalimumab prowadzi do uzyskania odpowiedzi PASI75 u 71% chorych w 16. tyg. leczenia. W 48. tyg. odpowiedź PASI75 stwierdza się u 83% chorych, PASI90 u 58%, a PASI100 u 32% chorych.</p> <p>Certolizumab pegol - niedawne badania wskazują, że lek ten praktycznie nie przenika przez łożysko. Powinien być stosowany w okresie ciąży, wyłącznie w sytuacji, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.</p> <p>Golimimumab</p> <p><i>Leki blokujące interleukinę 17 (IL-17):</i> obecnie w Europie zarejestrowane są dwa przeciwciała monoklonalne blokujące bezpośrednio IL-17A iksekizumab oraz sekukinumab i przeciwciało monoklonalne blokujące receptor dla IL-17 (brodalumab). Prawdopodobnie wkrótce rejestrację uzyska także bimekizumab blokujący IL-17A i IL-17F. Skuteczność terapii rekomendowanymi dawkami inhibitorów IL-17 wynosi po 12–16 tygodniach ok. 76–93% dla PASI-75, 54–79% dla PASI-90 oraz 24–44% dla PASI-100, zgodnie z danymi z ChPL. Profil bezpieczeństwa tej grupy leków jest korzystny.</p> <p><i>Lek blokujący interleukinę 12 i interleukinę 23:</i> dotychczas z tej grupy leków stosowany był jedynie ustekinumab. Ustekinumab cechuje się dużą skutecznością zarówno w łuszczycy plackowatej, jak i w łuszczycowym zapaleniu stawów. Podobnie jak w przypadku innych leków biologicznych stosowanych w łuszczycy terapia ustekinumabem charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa.</p> <p><i>Leki blokujące interleukinę 23 (IL-23):</i> obecnie w Polsce stosowane są trzy leki hamujące działanie IL-23: guselkumab, ryzankizumab i tylindakizumab. Leki wykazują dużą skuteczność (PASI75 uzyskuje około 80–90% chorych, a PASI-90 około 70%) i korzystny profil bezpieczeństwa.</p> <p><i>Leczenie skojarzone</i></p> <p>Pacjenci chorzy na łuszczycę otrzymujący leczenie ogólne mogą jednocześnie stosować leki miejscowe. Terapia miejscowa przyczynia się do szybszego uzyskania poprawy klinicznej oraz może powodować zmniejszenie dawki leku ogólnego, jaka jest niezbędna do uzyskania efektu terapeutycznego. W przypadku klasycznych leków ogólnych żadna terapia skojarzona (z wyjątkiem Re-PUVA) nie została formalnie zaaprobowana przez ekspertów</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa danej kombinacji i związane z tym znacząco zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Tradycyjne leki ogólne mogą być natomiast łączone z leczeniem biologicznym w celu zwiększenia skuteczności terapii, zmniejszenia ryzyka immunogenności lub poprawy długotrwałych wyników. W takich przypadkach pacjenci wymagają ściślejszej kontroli ze względu na potencjalnie większe ryzyko wystąpienia pow kłań infekcyjnych.</p> <p><i>Ester dimetylowy kwasu fumarowego (fumaran dimetylu):</i> Estru kwasu fumarowego są rutynowo stosowane w leczeniu łuszczycy zwykłej w niektórych krajach europejskich. W Polsce do leczenia łuszczycy zarejestrowany jest ester dimetylowy kwasu fumarowego, który jest prolekiem szybko przekształcającym się do monometylofumaranu i ma działanie przeciwzapalne i immunomodulujące. Obecnie nie jest refundowany. Lek ten stanowi jednak jedną z istotnych opcji terapeutycznych w łuszczycy. Skuteczność estru dimetylowego kwasu fumarowego jest porównywalna z MTX.</p> <p>Obecnie w terapii łuszczycy rekomendowane są również klasyczne leki przeciwłuszczycowe (metotreksat, cyklosporyna, acytretyna). Rekomendacje dotyczą także substancji drobnocząsteczkowej - apremilast. W części łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego uzasadnione jest wykorzystanie fototerapii lub fotochemoterapii.</p> <p><u>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych i siły rekomendacji.</u></p>
AAD-NPF 2019 (USA)	<p>Inhibitory TNF-alfa obecnie zatwierdzone do stosowania w terapii leczenia łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:</p> <p><i>Etanercept</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-III]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w obrębie skóry głowy [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w obrębie paznokci [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-III]; • może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii do stosowania u dorosłych chorych z innymi podtypami łuszczycy plackowatej (krostkowa lub erythrodermiczna) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II-III]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, w przypadku jednoczesnego występowania ŁZS o znaczącym nasileniu [siła rekomendacji: A, poziom dowodów I]; • w celu zwiększenia skuteczności ETA w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się połączenie z lekami miejscowymi, takimi jak kortykosteroidy o silnym działaniu z lub bez analogów witaminy D [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; • przyjmowanie ETA można skojarzyć z acytretyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; • w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych zaleca się skojarzenie terapii ETA z MET [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; • przyjmowanie ETA można skojarzyć z apremilastem w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; • w przypadku kiedy jest to wskazane klinicznie stosowanie ETA można skojarzyć z przyjmowaniem cyklosporyny w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; • leczenie ETA może być skojarzone z fototerapią wąskozakresowym UVB w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; <p><i>Infliksymab</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecany jako opcja terapeutyczna w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-III]; • INF może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą dłoni i stóp (łuszczycy plackowatej dłoni i stóp) [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą paznokci [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą skóry głowy [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; • może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii do stosowania u dorosłych chorych z innymi podtypami łuszczycy plackowatej (krostkowa lub erythrodermiczna) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, w przypadku jednoczesnego występowania ŁZS o znaczącym nasileniu. INF hamuje również

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>(radiologicznie wykrywalne) uszkodzenie stawów u chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II];</p> <ul style="list-style-type: none"> • w celu zwiększenia skuteczności INF w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się połączenie z lekami miejscowymi, takimi jak kortykosteroidy o silnym działaniu z lub bez analogów witaminy D [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; • stosowanie INF można skojarzyć z acytretyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II-III]; • w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych zaleca się skojarzenie terapii INF z MET [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; • w przypadku kiedy jest to wskazane klinicznie terapię INF można skojarzyć z apremilastem w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; <p><i>Adalimumab</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; • ADA może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą dłoni i podeszw (łuszczycyca dłoni i stóp) [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą paznokci [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą skóry głowy [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; • może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii do stosowania u dorosłych chorych z innymi podtypami łuszczycy plackowatej (krostkowa lub erythrodermiczna) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, przy jednoczesnym występowaniu ŁZS [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; • w celu zwiększenia skuteczności ADA w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się połączenie z lekami miejscowymi, takimi jak kortykosteroidy o silnym działaniu z lub bez analogów witaminy D [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-III]; • terapię ADA można skojarzyć z acytretyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II-III]; • w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych zaleca się skojarzenie ADA z MET [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I]; • przyjmowanie ADA można skojarzyć z apremilastem w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; • w przypadku gdy jest to klinicznie wskazane terapię ADA można skojarzyć z cyklosporyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II-III]; • może być skojarzony z fototerapią wąskozakresowym UVB w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; <p><i>Certolizumab</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • jest zatwierdzony przez FDA do stosowania w leczeniu łuszczycy plackowatej; • certolizumab najprawdopodobniej posiada cechy podobne do innych leków z tej samej klasy (inhibitory TNF-alfa) pod względem łączenia ze sobą różnych opcji leczenia, skuteczności w obszarach trudnych do leczenia i prawdopodobnie immunogenności. Jednakże nie istnieją dostępne dowody popierające powyższe stwierdzenia, które to oparte są na ekstrapolacji danych otrzymanych dla innych inhibitorów TNF-alfa. <p><i>Ustekinumab</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I, III]; • UST może być stosowany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą dłoni i podeszw (łuszczycyca dłoni i stóp) [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II-III]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą paznokci [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą skóry głowy [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: III];

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii do stosowania u dorosłych chorych z innymi podtypami łuszczycy plackowatej (krostkowa lub erytrodermiczna) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Istnieją ograniczone dowody na temat zastosowania UST w leczeniu łuszczycy odwróconej i krope kowatej [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II-III]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, w przypadku jednoczesnego występowania ŁZS [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; • w celu zwiększenia skuteczności UST w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się skojarzenie z lekami miejscowymi, takimi jak kortykosteroidy o silnym działaniu z lub bez analogów witaminy D [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; • terapię UST można skojarzyć z acytretyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II-III]; • w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych zaleca się skojarzenie ADA z MET [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; • leczenie UST można skojarzyć z apremilastem w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: II]; • w przypadku gdy jest to klinicznie wskazane terapię UST można skojarzyć z cyklosporyną w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych chorych [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: III]; • UST może być skojarzony z fototerapią wąskozakresowym UVB w celu zwiększenia skuteczności w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I]; <p><i>Guselkumab</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą skóry głowy, paznokci i łuszczycą plackowatą dłoni i stóp [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; <p>Tyl drakizumab</p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I] • zalecana dawka to 100 mg podawane przez lekarza w gabinecie, we wstrzyknięciu podskórnym w 0. i 4. tygodniu, a następnie co 12 tygodni [siła rekomendacji: A]; <p><i>Ryzankizumab</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • RIS nie został jeszcze zatwierdzony do stosowania przez FDA, jednak może być stosowany w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I]; <p><i>Leki blokujące interleukinę 17 (sekukinumab, iksekizumab oraz brodalumab).</i></p> <p><i>Sekukinumab</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; • może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, dotyczącą głowy i szyi, w tym także skóry głowy [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: II]; • SEK jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą paznokci [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; • SEK jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą dłoni o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą krostkową dłoni i stóp o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: brak danych, ocena na podstawie opinii ekspertów]; • SEK może być stosowany w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą erytrodermiczną [siła rekomendacji: C, poziom dowodów: III]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, przy jednoczesnym występowaniu ŁZS [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; <p><i>Iksekizumab</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I-II]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, dotyczącą skóry głowy [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; • może być stosowany w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą erytrodermiczną [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II];

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • IKS jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego dotyczącą paznokci [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; • może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z uogólnioną łuszczycą krostkową [siła rekomendacji: B, poziom dowodów: I-II]; • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o dowolnym nasileniu, przy jednoczesnym występowaniu ŁZS [siła rekomendacji: A, poziom dowodów: I]; <p><i>Brodalumab</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [siła rekomendacji: A]; • może być zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z uogólnioną łuszczycą krostkową [siła rekomendacji: B]; • BRO jest wskazany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, którzy są kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii i nie uzyskali odpowiedzi na leczenie lub też utracili odpowiedź na leczenie uzyskaną po zastosowaniu innych terapii systemowych. <p>Większość chorych z łuszczycą o nasileniu łagodnym do umiarkowanego jest w stanie odpowiednio kontrolować chorobę wyłącznie za pomocą terapii miejscowej lub fototerapii. Jednak leki miejscowe stosowane samodzielnie lub w połączeniu z fototerapią mogą być niewystarczające w leczeniu chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>A. Zalecenie oparte na spójnych i dobrej jakości dowodach zorientowanych na pacjenta. B. Zalecenie oparte na niespójnych lub dowodach zorientowanych na pacjenta o ograniczonej jakości. C. Zalecenie oparte na konsensusie, opinii, studiach przypadków lub dowodach dotyczących chorób.</p> <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>I. Dobrej jakości dowody zorientowane na pacjenta (tj. dowody mierzące wyniki, które mają znaczenie dla pacjentów: zachorowalność, śmiertelność, złagodzenie objawów, redukcja kosztów i jakość życia [QOL]). II. Dowody zorientowane na pacjenta o ograniczonej jakości. III. Inne dowody, w tym wytyczne konsensusowe, opinie, studia przypadków lub dowody dotyczące choroby (tj. dowody mierzące pośrednie, fizjologiczne lub zastępcze punkty końcowe, które mogą lub mogą nie odzwierciedlać poprawy wyników pacjentów).</p>
<p>NICE 2017, 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p>U chorych na przewlekłą łuszczycę plackowatą, którzy nie odpowiedzieli na leczenie systemowe, włączając w to cyklosporynę, metotreksat czy acytrynę, zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumabu i etanerceptu u chorych na łuszczycę plackowatą o ciężkim nasileniu definiowaną jako wynik w skali PASI ≥ 10 oraz DLQI ≥ 10; • infliksymabu u chorych na łuszczycę plackowatą o bardzo ciężkim nasileniu, definiowaną jako wyniki w skali PASI ≥ 20 oraz DLQI ≥ 18. • iksekizumabu, ustekinumabu i sekukinumabu u chorych na łuszczycę plackowatą o ciężkim nasileniu definiowaną jako wynik w skali PASI ≥ 10 oraz DLQI ≥ 10. <p>Zmianę na alternatywne leczenie biologiczne należy rozważyć w przypadku braku właściwej odpowiedzi na pierwszy lek biologiczny, w przypadku infliksymabu ocenie należy poddać chorych po 10 tygodniach leczenia, etanerceptu – po 12 tygodniach, natomiast adalimumabu po 16 tygodniach. Zmianę należy również rozważyć, gdy lek nie może być tolerowany lub istnieją przeciwwskazania lub początkowo chory odpowiada właściwie na leczenie, lecz później traci tę odpowiedź.</p> <p>Adekwatna odpowiedź w leczeniu powyższymi lekami biologicznymi oznacza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI 75) od momentu rozpoczęcia leczenia lub • 50% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI 50) i 5-punktowe zmniejszenie wskaźnika DLQI od początku leczenia. <p><i>Wytyczne dotyczące ścieżki terapeutycznej w łuszczycy</i></p> <p>Leczenie pierwszej linii: tradycyjne środki stosowane miejscowo (takie jak kortykosteroidy, witamina D, analogi witaminy D, preparaty ditranolu i smoły).</p> <p>Leczenie drugiej linii: fototerapia (wąskim spektrum UVB oraz szerokopasmowym UVB i PUVA) i leczenie systemowe lekami niebiologicznymi takimi jak cyklosporyna, metotreksat i acytryna.</p> <p>Leczenie trzeciej linii: leczenie systemowe lekami biologicznymi: adalimumab, brodalumab, certolizumab pegol, etanercept, guselkumab, iksekizumab, ryzankizumab, sekukinumab, tyl drakizumab, ustekinumab.</p> <p>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych i siły rekomendacji.</p>
<p>FSD 2019 (Francja)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia systemowego umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy u pacjentów dorosłych</u></p> <p>W przypadku niepowodzenia dwóch metod terapii systemowej, w tym MTX, CsA lub fototerapii, lub wystąpienia przeciwwskazań, zalecany jest adalimumab lub ustekinumab. Przy niepowodzeniu tej terapii zaleca się zmianę ustekinumabu na adalimumab lub zastosowanie etanerceptu lub infliksymabu lub leki anty-IL17 (iksekizumab, sekukinumab).</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Fototerapia wąskopasmowa UVB może być zalecana jako leczenie pierwszej linii (rekomendacja w skali GRADE: A).</p> <p><i>Metotreksat</i>: Na ogół zaleca się stosowanie 7,5–15 mg/tydzień, podawane doustnie lub podskórnie (rekomendacja w skali GRADE: B).</p> <p><i>Suplementacja kwasu foliowego</i>: 5 mg/tydzień kwasu foliowego przyjmowanego 24 godziny po podaniu MET (rekomendacja w skali GRADE: B).</p> <p><i>Cyklosporyna A</i>: Dawka początkowa: 2,5 mg/kg/dzień p.o., w dawce podzielonej rano i wieczorem (rekomendacja w skali GRADE: A).</p> <p><i>Acytretyna</i>: Leczenie należy rozpocząć od skalowania dawki, zaczynając od podawania 10 mg/dzień, tak aby osiągnąć docelową dawkę wynoszącą 0,3–0,5 mg/kg/dzień (rekomendacja w skali GRADE: B).</p> <p>Ze względu na niższą skuteczność w porównaniu z innymi dostępnymi metodami leczenia, acytretyny nie zaleca się jako monoterapii w terapii systemowej. Jednak, uznano, że korzystne może być zaproponowanie acytretyny jako opcji leczenia u niektórych chorych, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania metotreksatu i cyklosporyny (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p> <p><i>Apremilast</i>: Zalecane jest, aby leki biologiczne i apremilast były przepisywane dopiero po wykazaniu przeciwwskazania, braku tolerancji lub niepowodzenia dwóch terapii systemowych, takich jak metotreksat, cyklosporyna lub fototerapia. Biorąc pod uwagę niską skuteczność apremilastu w porównaniu z lekami biologicznymi oraz ryzyko wystąpienia niektórych potencjalnie ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z jego zastosowaniem, zalecane jest aby rozważyć terapię wykorzystującą leki biologiczne przed rozpoczęciem leczenia systemowego apremilastem (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów).</p> <p><i>Inflixymab</i>: Podawanie dożylnie na oddziale dziennym szpitala: 5 mg/kg podawane w tygodniu 0., 2., 6., następnie co 8 tygodni (zalecane jest ciągłe leczenie, rekomendacja w skali GRADE: A).</p> <p><i>Adalimumab</i>: Podawanie s.c., dawka początkowa wynosi 80 mg podawana w tygodniu 0., 40 mg w tygodniu 1., a następnie 40 mg co drugi tydzień. W przypadku uzyskania niewystarczającej odpowiedzi na leczenie w tygodniu 16: możliwość przejściowego zwiększenia częstości dawkowania do 40 mg co tydzień (rekomendacja w skali GRADE: B).</p> <p><i>Etanercept</i>: Podawanie s.c.: 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie 50 mg raz w tygodniu (taka strategia leczenia jest skuteczniejsza niż stosowanie 50 mg raz w tygodniu od początku leczenia) (rekomendacja w skali GRADE: A).</p> <p>Możliwość stosowania terapii przerywanej (rekomendacja w skali GRADE: C).</p> <p><i>Ustekinumab</i>: Podanie podskórne: 45 mg w tygodniu 0. i 4., a następnie co 12 tygodni. U chorych o masie ciała >100 kg: ten sam schemat, z zastosowaniem dawki 90 mg.</p> <p>Biorąc pod uwagę krótko- i długoterminową ocenę skuteczności, długoterminowe oceny bezpieczeństwa i tolerancji, schematy podawania i wskaźniki przetrwania leków dla dostępnych leków biologicznych, zalecane jest, aby adalimumab lub ustekinumab były preferowanymi lekami biologicznymi pierwszej linii leczenia (rekomendacja wydana na podstawie opinii ekspertów). Jeśli cele leczenia nie zostały osiągnięte, należy rozważyć zamianę produktów leczniczych (tj. UST na ADA lub inny inhibitor TNF-alfa lub odwrotnie) lub rozważyć rozpoczęcie leczenia inhibitorem IL-17 (rekomendacja wydana na podstawie opinii eksperta).</p> <p><i>Sekukinumab</i>: Podanie podskórne: dawka 300 mg dostarczona w dwóch wstrzyknięciach po 150 mg. 300 mg podawane w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie 300 mg co 4 tygodnie. Bez konieczności dostosowania dawki do masy ciała chorego.</p> <p><i>Iksekizumab</i>: Dawka początkowa wynosi 160 mg, a następnie 80 mg co drugi tydzień do 12 tygodnia i kolejno 80 mg co 4 tygodnie. Brak konieczności dostosowania dawki do masy ciała chorego.</p> <p>W wytycznych nie odniesiono się do tylindakizumabu.</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>Ocena A w skali GRADE: zalecenie oparte na dowodach o wysokiej jakości: ki ka badań o wysokiej jakości spójnych wynikach lub w szczególnych przypadkach jedno wieloośrodkowe badanie o wysokiej jakości przeprowadzone na dużej populacji chorych</p> <p>Ocena B w skali GRADE: zalecenie oparte na dowodach o umiarkowanej jakości: jedno badanie o wysokiej jakości lub kilka badań z pewnymi ograniczeniami</p> <p>Ocena C w skali GRADE: zalecenie oparte na dowodach o niskiej jakości: jedno lub więcej badań z poważnymi ograniczeniami</p> <p>Ocena D w skali GRADE: zalecenie oparte na dowodach o bardzo niskiej jakości: opinia eksperta lub brak bezpośrednich dowodów z badań lub jedno lub więcej badań z bardzo poważnymi ograniczeniami</p>
EDF/EADV/IPC 2015/2017 (Europa)	<p>U chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się terapię systemową:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>acytretyny</i> – brak rekomendacji za/przeciw stosowaniu w monoterapii; • <i>cyklosporyny</i> – zalecane jako lek w krótkotrwałym leczeniu, do zapoczątkowania terapii (siła rekomendacji: mocna), w długoterminowym leczeniu tylko u wybranych chorych, maksymalnie przez okres dwóch lat, a w przypadku konieczności wydłużenia leczenia sugerowana jest konsultacja z nefrologiem (siła rekomendacji: słaba); • <i>estrami kwasu fumarowego</i> – zaleca się stosowanie na początku leczenia (siła rekomendacji: mocna) oraz jako leczenie długoterminowe (siła rekomendacji: mocna); zaleca się również powolne zwiększanie dawki leku (siła rekomendacji: mocna); • <i>metotreksatem</i> – zaleca się stosowanie na początku leczenia oraz jako leczenie długoterminowe (siła rekomendacji: mocna). Może być podawany doustnie lub podskórnie.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej jako II linii leczenia (<i>adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab</i>) u pacjentów z łuszczycą plackowatą umiarkowaną do ciężkiej, u których nie uzyskano odpowiedzi na fototerapię lub klasyczne leczenie systemowe, lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania tych terapii. Wytyczne nie rekomendują żadnego z preparatów jako leku pierwszego wyboru. (Siła rekomendacji: ↑↑, oparta na dowodach i konsensusie ekspertów).</p> <p>W wytycznych z 2017 r. dodatkowo ocenie poddano <i>apremilast</i> oraz <i>sekukinumab</i>: Zaleca się stosowanie <i>apremilastu</i> jako leku drugiej linii w leczeniu indukcyjnym i leczeniu długoterminowym (Siła rekomendacji: ↑). W przypadku podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych (3-5 krotnie) zaleca się konsultację z hepatologiem przed rozpoczęciem leczenia (Siła rekomendacji: ↑↑). W przypadku występowania obecnie lub w przeszłości choroby nowotworowej zaleca się rozważyć leczenie <i>apremilastem</i> dopiero po konsultacji z onkologiem. Zaleca się leczenie <i>sekukinumabem</i> jako leczenie indukcyjne i leczenie długoterminowe (Siła rekomendacji: ↑↑, oparta na dowodach i porozumieniu). Przy stosowaniu SEK w I lub II linii należy wziąć pod uwagę czynniki indywidualne oraz regionalne rozporządzenia (oparte na konsensusie).</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</u> silna rekomendacja ('We recommend . . .' – ↑↑), słaba rekomendacja ('We suggest. . .'-↑), brak rekomendacji ('We cannot make a recommendation with respect to. . .' ○), słabe zalecenia przeciwko ('We suggest against. . .' ↓), silne zalecenia przeciwko ('We recommend against. . .' ↓↓)</p>
<p>BAD 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące zastosowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy.</p> <p>Kryteria kwalifikacji do leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia lekami biologicznymi powinna być stosowana u pacjentów wymagających terapii systemowej, po niepowodzeniu leczenia metotreksatem i cyklosporyną (lub gdy terapia tymi lekami nie była tolerowana lub przeciwwskazana), u których łuszczycza wywiera poważny wpływ na funkcjonowanie fizyczne, psychologiczne oraz społeczne (na przykład, wynik formularzy DLQI lub cDLQI > 10, klinicznie istotne objawy depresji/ stanów lękowych) oraz spełniających co najmniej 1 z poniższych kryteriów: (siła rekomendacji: mocna) <ul style="list-style-type: none"> ○ łuszczycza zajmuje duże powierzchnie ciała pacjenta (BSA >10% lub PASI ≥10 lub umiarkowana ocena w skali „physician’s global assessment” PGA); ○ występują zlokalizowane ogniska choroby z silnymi objawami, silnie wpływające na funkcjonowanie oraz poziom komfortu życia pacjenta (np.: łuszczycza paznokci, lub zajęcie innych trudnych do leczenia i poważnie wpływających na funkcjonowanie pacjenta miejsc takich jak: twarz, głowa, dłonie, podeszwy stóp, stawy oraz genitalia); • Leczenie biologiczne można włączyć na wcześniejszym etapie (np.: gdy leczenie metotreksatem było nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane) leczenia u pacjentów którzy spełniają kryteria dotyczące zaawansowania choroby i jednocześnie cierpią na łuszczyczowe zapalenie stawów, lub cierpią na nawrotową postać łuszczycy (np.: objawy szybko powracają po odstawieniu terapii, która nie może być kontynuowana). • Zmiana leczenia na alternatywny lek (w tym biologiczny) powinna być rozważona w następujących sytuacjach: <ul style="list-style-type: none"> ○ nie osiągnięto poprawy zgodnej z minimalnymi kryteriami odpowiedzi; ○ nastąpiła wstępna odpowiedź na leczenie, lecz została ona utracona; ○ aktualnie stosowana terapia biologiczna nie jest tolerowana lub jest przeciwwskazana. <p>Wymieniono następujące inhibitory TNF-alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Infliksymab</i> (podawany dożylnie) – zalecany u chorych z bardzo ciężkim nasileniem, lub gdy terapia innymi lekami biologicznymi była nieskuteczna (siła rekomendacji: mocna); • <i>Adalimumab</i> (podawany podskórnym), rozważany również jako I linia leczenia u chorych z artropatią łuszczycową (siła rekomendacji: mocna); • <i>Etanercept</i> (podawany podskórnym). <p>Wybór terapii biologicznej – I linia u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ustekinumab</i> powinien być terapią I linii u pacjentów spełniających kryteria leczenia lekami biologicznymi; (siła rekomendacji: mocna) • <i>Adalimumab</i> powinien być terapią I linii u pacjentów z łuszczycą i podejrzeniem artropatii łuszczycowej; (siła rekomendacji: mocna) • <i>Sekukinumab</i> może być terapią I linii u pacjentów z lub bez ŁZS; (siła rekomendacji: słaba) • <i>Iksekizumab</i> rekomendowany w leczeniu łuszczycy plackowatej u dorosłych, którzy kwalifikują się do terapii systemowej (brak siły rekomendacji) <p>Wybór terapii biologicznej – II linia u dorosłych</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku niepowodzenia terapii I linii należy rozważyć każdy inny z dostępnych leków biologicznych; (siła rekomendacji: mocna) Inflixymab powinien być stosowanych u pacjentów z ciężką postacią choroby lub gdy pozostałe dostępne opcje leczenia okazały się nieskuteczne; (siła rekomendacji: mocna) <p>Zalecane dzieciom i młodzieży leki biologiczne to: adalimumab (wiek ≥ 4 lata), etanercept (≥ 6 lat) lub ustekinumab (≥ 12 lat) (Siła rekomendacji: mocna)</p> <p>Terapię systemową zaleca się również w przypadku niepowodzenia drugiej lub kolejnej terapii biologicznej (siła rekomendacji: słaba).</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> Mocna: korzyści ze stosowania interwencji przewyższają ryzyko Słaba: korzyści jak i ryzyko stosowania interwencji jest na tym samym poziomie</p>
<p>Gisondi 2017 (Włochy)</p>	<p>Fototerapia jest zalecana w leczeniu chorych na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży >12 lat.</p> <p>W przypadku chorych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego terapie miejscowe pozostają przydatne w skojarzeniu z leczeniem systemowym.</p> <p><i>Apremilast</i>: zalecany w przypadku łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub posiadają przeciwwskazania bądź wykazują nietolerancję na inne leczenie systemowe, w tym CyA, MET lub PUVA.</p> <p><i>Adalimumab</i>: Łuszczycza plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych kwalifikujących się do terapii systemowej.</p> <p><i>Etanercept</i>: Dorośli i dzieci w wieku >6 lat z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub u których istnieją przeciwwskazania bądź występuje brak tolerancji na inne leczenie systemowe, w tym CyA, MET lub PUVA.</p> <p><i>Inflixymab</i>: Dorośli z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub posiadają przeciwwskazania bądź wykazują brak tolerancji na inne leczenie systemowe, w tym CyA, MET lub PUVA.</p> <p>Gdy chorzy tracą odpowiedź na leczenie lekami biologicznymi, możliwe dalsze opcje postępowania obejmują: zwiększenie dawki i/lub skrócenie odstępu czasu pomiędzy kolejnymi dawkami produktu leczniczego, wdrożenie terapii skojarzonej z leczeniem miejscowym lub inną terapią systemową lub zmianę leku na inny.</p> <p><i>Ustekinumab</i>: Łuszczycza plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 12 lat, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub posiadają przeciwwskazania bądź wykazują brak tolerancji wobec innych terapii systemowych, w tym CyA, MET lub PUVA.</p> <p><i>Sekukinumab</i>: Łuszczycza plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych chorych kwalifikujących się do terapii systemowej.</p> <p><u>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych i siły rekomendacji.</u></p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 2 opinie, ze względu na konflikt interesów Prezesa Agencji dopuścił tylko jedną opinię, którą przedstawiono poniżej.

Tabela 7. Opinia eksperta klinicznego

<p>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii</p>
<p>Istotny klinicznie punkt końcowy</p>
<ul style="list-style-type: none"> „Odpowiedź PASI 75 (brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie definiowanej jako zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej o co najmniej 75%; stanowi kryterium zakończenia udziału w Programie lekowym dotyczącym leczenia łuszczycy).” <ul style="list-style-type: none"> „Jakość życia oceniana skalą DLQI”
<p>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego</p>
<ul style="list-style-type: none"> „Nie określono minimalnej klinicznie istotnej różnicy, natomiast należy pamiętać, że odpowiedź PASI 75 jest pierwszorzędnym punktem końcowym stosowanym w wielu badaniach przeprowadzanych z udziałem chorych na łuszczycę. PASI 75 oznacza dla chorego znaczną redukcję objawów łuszczycowych, co bez wątplenia należy traktować jako bardzo pożądaną klinicznie efekt leczenia.” „Minimalna istotna klinicznie różnica w skali DLQI wynosi 3 do 5 punktów. Co istotne, istnieje silna korelacja pomiędzy odpowiedzią chorych na leczenie, a jakością ich życia. Chorzy osiągający odpowiedź na leczenie na poziomie PASI 90/100 mają zdecydowanie mniejsze prawdopodobieństwo pogorszenia się jakości życia.”

Aktualnie stosowane technologie medyczne				
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
	aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		
Nowe, rozpoczęte terapie w programie lekowym				
Adalimumab	190 chorych	Na Tyldrakizumab najprawdopodobniej włączonych będzie kilka procent (5-10% pacjentów) z każdej technologii	Etanercept, Adalimumab	Iksekizumab i Sekukinumab charakteryzują się wysoką skutecznością leczenia
Infliksymab	136 chorych			
Ustekinumab	175 chorych			
Etanercept	5 chorych			
Iksekizumab	83 chorych			
Sekukinumab	113 chorych			
Pacjenci w programie lekowym zmieniający lek w trybie opisanym w części C programu lekowego				
Adalimumab	Pacjenci obecnie zmieniają leki na nowe leki w programie iksekizumab i sekukinumab a także ustekinumab jeśli nie był stosowany w pierwszej linii	Jak wyżej	Jak wyżej	Jak wyżej
Infliksymab				
Ustekinumab				
Etanercept				
Iksekizumab				
Sekukinumab				
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia				
„Problemem są ograniczenia związane z dostępem do leczenia biologicznego wynajęte z kryteriów kwalifikacji pacjentów do Programu lekowego. Warto podkreślić także, iż aktualnie w Programie lekowym nie jest refundowany żaden lek z grupy produktów selektywnie blokujących IL-23, która w patogenezie łuszczycy plackowatej odgrywa szczególną rolę.”				
Czy istnieją subpopulacje pacjentów, które mogą bardziej / mniej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii				
„Nie.”				

3.5. Refundowane technologie medyczne

Według aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.02.2020 r. w ramach programu lekowego B.47. „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0) refundowane są następujące substancje czynne:

- Adalimumab (produkty lecznicze Amgevita, Humira, Hyrimoz, Idacio, Imraldi),
- Etanercept (produkty lecznicze Benepali, Enbrel, Erelzi),
- Infliksymab (produkty lecznicze Flixabi, Remsima, Zessly),
- Iksekizumab (produkt leczniczy Taltz),
- Sekukinumab (produkt leczniczy Cosentyx),
- Ustekinumab (produkt leczniczy Stelara).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Adalimumab, etanercept, infl ksymbab, iksekizumab, sekukinumab, ustekinumab	„Tyldrakizumab zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym powinien być stosowany w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u chorych dorosłych kwalifikujących się do terapii ogólnoustrojowej i jako kolejny lek biologiczny z grupy IL-23, w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, mógłby stanowić dodatkową opcję terapeutyczną dla chorych spełniających kryteria włączenia do wspomnianego powyżej Programu lekowego. Biorąc pod uwagę powyższe, <u>potencjalnymi komparatorami dla TIL w populacji chorych na łuszczycę plackowatą, kwalifikujących się do Programu lekowego są leki biologiczne finansowane w ramach tego programu</u> ”.	Wybór zasadny Wnioskodawca uwzględnił wszystkie substancje czynne refundowane w ramach programu lekowego B.47.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Zgodnie z AK wnioskodawcy „celem analizy klinicznej dla leku Ilumetri (tyl drakizumab, TIL) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.”

Selekcji badań pierwotnych dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> - dorośli; - łuszczycyca o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; - chorzy, którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) <ul style="list-style-type: none"> • lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod, • lub u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie, • lub którzy nie tolerują innych metod leczenia ogólnego. <p>W pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia. W przypadku braku badań dotyczących dokładnie populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia, np. łuszczycyca plackowata o łagodnym nasileniu, łuszczycyca inna niż plackowata, dzieci.	Populacja zgodna z zapisami proponowanego programu lekowego.
Interwencja	Tyl drakizumab w dawce zgodnej ChPL Ilumetri, tj. 100 mg podanej we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniach 0. i 4., a następnie co 12 tygodni. U chorych posiadających pewne cechy (np. wysokie obciążenie chorobą, masę ciała \geq 90 kg) zastosowanie dawki 200 mg może dawać większą skuteczność.	Inna niż wyżej wymieniona.	Interwencja zgodna z wnioskowaną.
Komparator	<p>Leki biologiczne finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej:</p> <p>1) <u>adalimumab</u> (ADA w dawce początkowej 80 mg we wstrzyknięciu podskórnym, a następnie w dawce 40 mg co 2 tygodnie;</p> <p>2) <u>etanercept</u> (ETA) w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu podskórnym. W uzasadnionych przypadkach można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie w przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie kontynuować</p>	Niezgodny z założeniami.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 50 mg co tydzień;</p> <p>3) <u>infl ksymbab</u> (INF) w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godziny w dniach 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni;</p> <p>4) <u>ustekinumab</u> (UST) w dawce 45 i 90 mg w infuzji dożylniej, w tygodniu 0 i 4, a następnie co 12 tygodni;</p> <p>5) <u>ksekizumab</u> (IKS) w dawce 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie;</p> <p>6) <u>sekukinumab</u> (SEK) w dawce 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym, podawane w tygodniu 0., 1., 2. i 3., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące, począwszy od tygodnia 4. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg.</p> <p>W przypadku braku badań bezpośrednich porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie.</p>		
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia; • odpowiedź na leczenie; • aktywność choroby; • zdarzenia niepożądane. 	Niezgodne z założeniami.	-
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy); • Badania eksperymentalne z grupą kontrolną; • Badania obserwacyjne z grupą kontrolną; • Badania jednoramienne. 	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • Publikacje pełnotekstowe • Publikacje w językach: polskim i angielskim. 	<p>Publ kacje inne niż opubl kowane w pełnym tekście.</p> <p>Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.</p>	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library), w rejestrach badań klinicznych (National Institutes of Health, EU Clinical Trials Register). Ostatnią aktualizację wyszukiwania wnioskodawca przeprowadził 8 sierpnia 2019 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie RCT – reSURFACE 2 (Reich 2017, Reich 2019). reSURFACE 2 to badanie z randomizacją, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, fazy III, wielośrodkowe, międzynarodowe, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo tyl drakizumabu w dawkach 100 i 200 mg względem etanerceptu, który przez pierwszych 12 tygodni stosowany był w dawce 50 mg dwa razy

w tygodniu (50 mg BIW) a następnie dawkę zmniejszono do 50 mg raz na tydzień. Badanie zawierało również porównanie z placebo. Szczegóły dotyczące badania reSURFACE 2 przedstawiono w kolejnym rozdziale.

Dodatkowo wnioskodawca odnalazł 6 przeglądów systematycznych (Amin 2017, Bilal 2018, Cui 2018, Frampton 2019, Lee 2018, Sbidian 2017) spełniających kryterium populacji i interwencji.

W ramach metaanalizy sieciowej (NMA) wnioskodawca włączył 62 publikacje dotyczące 60 badań klinicznych

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 10. Skrócowa charakterystyka głównego badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – reSURFACE 2

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>reSURFACE 2 Źródło finansowania: Merck & Co.</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupami równoległymi, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe.</p> <p>Liczba ośrodków: 132 ośrodków (13 krajów)</p> <p>Liczba ramion: 4;</p> <p>Randomizacja: tak;</p> <p>Zaślepienie: tak (podwójne);</p> <p>Typ hipotezy: superiority;</p> <p>Liczba pacjentów: TIL 200 mg: 314 TIL 100 mg: 307 ETA: 313 PLC: 156</p> <p>Interwencje: <i>Interwencja badana:</i> TIL s.c. w dawce 200 mg w 0., 4. (etap I badania) i 16. tyg. (etap II badania), następnie co 12. tyg. aż do 64. tyg. badania (etap III badania). Chorzy, którzy w etapie I badania otrzymywali PLC, zostali przypisani do grupy TIL w etapie II badania (dawka 200 mg lub 100 mg);</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18. r.ż.; umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy plackowatej (≥ 3 pkt. w skali PGA, ≥ 12 pkt. w skali PASI, $\geq 10\%$ BSA) od najmniej 6 mies., potwierdzona na podstawie wywiadu oraz diagnozy postawionej przez lekarza w oparciu o badanie fizykalne; chorzy będący kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii; ujemny wynik testu ciążowego z surowicy krwi oraz ujemny wyn k testu ciążowego z moczem w czasie 24. godzin przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku; w przypadku kobiet mogących zajść w ciążę, konieczne było wyrażenie zgody na stosowanie abstynencji seksualnej lub zatwierdzonych metod antykoncepcji bądź sterylizację; w przypadku kobiet < 45. r.ż. lub kobiet, u których ostatnia miesiączka miała miejsce więcej niż 3 mies. ale mniej niż 1 rok temu, warunkiem uczestnictwa w badaniu była wartość stężenia hormonu folikulotropowego podwyższona do zakresu pomenopauzalnego (> 60 mIU/ml) w trakcie badania skringingowego; kryteria dotyczące gruźlicy: (stwierdzony brak nieleczzonej utajonej lub aktywnej gruźlicy przed badaniem skringingowym). Profilaktyczne leczenie utajonej gruźlicy (zgodnie z lokalnymi wytycznymi) musi być rozpoczęte przynajmniej na 4 tyg. przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku; brak symptomów świadczących o aktywnej gruźlicy (w wywiadzie i/lub w wyn kach badań); brak niedawnych bliskich kontaktów z osobą z aktywną gruźlicą lub w przypadku wystąpienia takiego kontaktu, skierowanie do lekarza 	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - odpowiedź na leczenie w skali PASI - ocena nasilenia choroby w skali PGA - ocena jakości życia w skali DLQI - profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>TIL s.c. w dawce 100 mg w 0., 4. (etap I badania) i 16. tyg. (etap II badania), następnie co 12. tyg. aż do 64. tyg. badania (etap III badania). Chorzy, którzy w etapie I badania otrzymywali PLC, zostali przypisani do grupy TIL w etapie II badania (dawka 200 mg lub 100 mg).</p> <p>ETA w dawce 50 mg podawany 2 razy w tyg. w etapie I badania, a w etapie II badania podawano go 1 raz w tyg.. W 28. tygodniu badania chorzy odpowiadający na terapię ETA zostali wykluczeni z badania, a pozostałe osoby (reagujące częściowo lub niereagujące na leczenie etanerceptem) zostały przypisane do grupy TIL 200 mg, przyjmując wyznaczoną dawkę leku w tygodniu 32., 36. oraz 48</p> <p><i>Interwencja kontrolna:</i></p> <p>PLC podawane w 0., 4. tyg. (etap I badania), od 12. tyg. chorym stosującym PLC zaczęto podawać TIL w dawce 100 mg lub 200 mg w 12. i 16. tyg. (etap II badania).</p> <p>Podtyp wg AOTMiT: IIA;</p> <p>Ocena w skali Jadad 5/5</p> <p>Okres obserwacji: 52 tyg. (od 12.02.2013 roku do 28.09.2015 roku):</p> <p>- etap I (od 0. do 12. tyg.): TIL 200 mg vs TIL 100 mg vs ETA vs PLC;</p> <p>- etap II (od 12. do 28. tyg.): TIL 200 mg vs TIL 100 mg vs ETA (w 16. tyg. chorzy z grupy PLC przeszli do grupy TIL 200 mg lub TIL 100 mg);</p> <p>- etap III (od 28. do 52. tyg. (w publikacji przedstawiono wyniki do 28. tyg.)): TIL 200 mg vs TIL 100 mg.</p> <p>Chorzy mogli wziąć udział w przedłużeniu badania (do 244. tyg.).</p>	<p>specjalizującego się w leczeniu gruźlicy celem dodatkowej oceny i ewentualnego leczenia utajonej gruźlicy przynajmniej na 4 tyg. przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku; w czasie 4. tyg. przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku negatywny wynik testu na gruźlicę (zdefiniowany jako negatywna próba tuberkulinowa lub negatywny wynik testu QuantiFERON-TB Gold); chorzy, których wynik próby tuberkulinowej lub testu QuantiFERON-TB Gold okazał się dodatni, lub chorzy, którzy mieli niedawny bliski kontakt z osobą z aktywną gruźlicą, lub chorzy, którzy przejawiają symptomy aktywnej gruźlicy (w wywiadzie i/lub w wynikach badań) lub jeżeli jest to wymagane według lokalnych wytycznych jako rutynowa kontrola względem gruźlicy, muszą wykazać brak gruźlicy na rentgenie klatki piersiowej (w obu rzutach: tylny-przednim i boczny) lub w skanie tomografii komputerowej wykonanym na 4 tyg. przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku)</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki testów laboratoryjnych (aktywności AIAT, AspAT oraz ALP $\leq 1,5 \times$ GGN; stężenie kreatyniny w osoczu $\leq 1,5$ mg/dl (lub < 133 μmol/l); stężenie hemoglobiny ≥ 10 g/dl; całkowita liczba neutrofilii ≥ 1500/mm³; liczba płytek krwi ≥ 100000/mm³; • wyniki badań fizykalnych w granicach normy przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku; • uczestnictwo w fotografowaniu całego ciała, w wyznaczonych ośrodkach (chory musi wyrazić pisemną zgodę oraz być w stanie stosować się do schematu przyjmowania wyznaczonych dawek leku oraz dat wizyt lekarskich), w przypadku braku zgody, chory wciąż może wziąć udział w badaniu; • uczestnictwo w analizie farmakogenetyki, (chory musi wyrazić pisemną zgodę oraz być w stanie stosować się do wyznaczonych dawek oraz dat wizyt), w przypadku braku zgody chory wciąż może wziąć udział w badaniu; • chorzy, u których w badaniu skринingowym wykazano łuszczycowe zapalenie stawów (dotyczy chorych z ośrodków badawczych w Japonii) i którzy aktualnie przyjmują NSLP, konieczne jest przyjmowanie stałych dawek przez przynajmniej 4 tyg. przed otrzymaniem pierwszej dawki leku oraz brak zwiększania dawki w czasie trwania badania; • chorzy chcący uczestniczyć w analizie farmakogenetycznej zobowiązani są do wyrażania pisemnej zgody na udział oraz do dostosowania się do wyznaczonego schematu przyjmowania leku i wizyt lekarskich. Brak zgody na udział w analizie farmakogenetycznej nie wyklucza z udziału w badaniu; • zdolność do zrozumienia celu oraz ryzyka jakie niesie ze sobą badanie, chęć oraz zdolność do współpracy i przestrzegania protokołu, dostarczenie pisemnej zgody na udział w badaniu i, w przypadku obywateli Stanów Zjednoczonych, pozwolenie na korzystanie z określonych przepisów dotyczących ubezpieczenia zdrowotnego. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kobiety w ciąży, planujące zajść w ciążę (w czasie 6 mies. po ukończeniu badania) lub w trakcie laktacji; • aktywna lub nieleczona utajona gruźlica; • zakażenie lub nawracające zakażenie wymagające leczenia antybiotykami w czasie 2. tyg. przed badaniem skринingowym; • zakażenie o ciężkim nasileniu wymagające hospitalizacji lub podania dożylnych antybiotyków w czasie 8. tyg. przed rozpoczęciem badania; 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • żywa szczepionka (wirusowa lub bakteryjna) podana w czasie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania lub planowane przyjęcie takiego szczepienia w trakcie badania; • pozytywny test w kierunku HIV, wirusowego zapalenia wątroby typu B lub typu C; • stwierdzony w wywiadzie nowotwór (w historii lub aktualnie leczony), z wyjątkiem wyleczonego raka podstawnomórkowego skóry lub raka płaskonabłonkowego skóry (brak nawrotu w czasie ostatnich 5 lat przed badaniem skriningowym) lub poprawnie leczonego raka szyjki macicy (stadium in situ); • hospitalizacja z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego, choroby o ostrym nasileniu lub operacji w czasie 6. miesiący przed rozpoczęciem badania; • niekontrolowane nadciśnienie (skurczowe ciśnienie krwi ≥ 160 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 100 mmHg w badaniu skriningowym); • niekontrolowana cukrzyca; • wcześniejsze stosowanie TIL lub inhibitorów ścieżki Th-17/IL-23 (p40, p19 i antagoniści IL-17); • wcześniejsze stosowanie etanerceptu; • uczulenie na lateks; • chorzy z inną niż plackowata postacią łuszczycy (np. erytrodermia, łuszczycza grudkowa lub krostkowa) lub z łuszczycą wywołaną lekami lub niedawno zdiagnozowaną łuszczycą kropkę kowatą; • aktualnie leczone lub przebyte łuszczycowe zapalenie stawów o ciężkim nasileniu; • chorzy, którzy najprawdopodobniej będą potrzebowali terapii miejscowych, fototerapii lub leczenia układowego łuszczycy w trakcie badania; • chorzy aktualnie biorący udział w innym interwencyjnym badaniu klinicznym lub którzy brali udział w takim badaniu na 4 tyg. przed badaniem skriningowym (chorzy biorący udział w badaniach obserwacyjnych lub nieinterwencyjnych mogli brać udział w badaniu); • członek rodziny personelu badawczego/personel badawczy lub członek zespołu sponsora bezpośrednio zaangażowany w badanie; • jakakolwiek dysfunkcja narządu lub klinicznie istotna zmiana w wynikach parametrów laboratoryjnych (w czasie 6 mies. przed badaniem skriningowym), która w opinii badacza naraża chorego na niemożliwe do zaakceptowania ryzyko związane z uczestnictwem w badaniu dotyczącym terapii immunomodulującej; • hospitalizacja z powodu ostrego zdarzenia sercowo-naczyniowego, choroba sercowo-naczyniowa lub operacja dotycząca układu sercowo-naczyniowego w czasie 6 mies. przed badaniem skriningowym; • chorzy, którzy w opinii badacza nie będą w stanie w prawidłowy sposób uczestniczyć w badaniu; • chorzy, u których w opinii badacza stwierdzono nadużywanie alkoholu lub narkotyków w roku poprzedzającym badanie; • chorzy, którzy otrzymywali wymienione poniżej leczenie w czasie okresu wymywania przed randomizacją (leczenie miejscowe łuszczycy (na 2 tyg. przed randomizacją); standardowe leczenie układowe łuszczycy (np. cyklosporyna, metotreksat, acytrytyna, estry kwasu fumarowego) lub fototerapia (np. terapia światłem UV-B, fototerapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów (PUVA, ang. Psoralen Ultra-Violet A), opalanie światłem UVB (na 4 tyg. przed randomizacją); leczenie kortykosteroidami 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>doustnymi lub podawanymi w zastrzykach (na 4 tyg. przed randomizacją); terapia lekami biologicznymi (włączając przeciwciała monoklonalne, alefacept) (na 12 tyg. lub 5-cio krotność czasu połowicznego rozpadu, w zależności od tego, który czas jest dłuższy, przed randomizacją); terapia lekiem badanym, pochodzenia niebiologicznego (na 4 tyg. lub 5-cio krotność czasu połowicznego rozpadu, w zależności od tego, który czas jest dłuższy, przed randomizacją); terapia lekiem badanym, pochodzenia biologicznego (na 12 tyg. lub 5-cio krotność czasu połowicznego rozpadu, w zależności od tego, który czas jest dłuższy, przed randomizacją).</p>	

Szczegółowe opisy wszystkich włączonych badań znajdują się w rozdziale 12.6 AK wnioskodawcy.

Charakterystyka badanych punktów końcowych w badaniu reSURFACE 2

Odpowiedź PASI 50 - Chorych, którzy osiągnęli odpowiedź poniżej 50% poprawy względem wartości początkowej (chorzy nieodpowiadający na leczenie) w 28. tyg., wyłączono z badania. Chorzy, którzy osiągnęli $\geq 50\%$ oraz $< 70\%$ poprawę w odpowiedzi PASI względem wartości początkowej, zdefiniowano jako chorych o częściowej odpowiedzi na leczenie. Im większa częstość występowania odpowiedzi PASI 50 tym większa skuteczność leczenia.

Odpowiedź PASI 75 - Odpowiedź PASI 75 zdefiniowano jako co najmniej 75% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej. Analizy pierwszorzędowych punktów końcowych dokonano za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszela, który był stratyfikowany pod względem masy ciała (≤ 90 kg lub > 90 kg) i wcześniejszej ekspozycji na leki biologiczne przeciwko łuszczycy. Analizy pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dokonano w całkowitej populacji chorych, w porównaniu do PLC oraz ETA. W II i III etapie badania wykonano dodatkową analizę post-hoc w populacji chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie dla drugorzędowych punktów końcowych. Im większa częstość występowania PASI 75 tym większa skuteczność leczenia.

Odpowiedź PASI 90 - Odpowiedź na leczenie PASI 90 zdefiniowano jako co najmniej 90% zmniejszenie wyniku w skali PASI względem wartości początkowej. Analizy pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dokonano w całkowitej populacji chorych, w porównaniu do PLC oraz ETA. W II i III etapie badania wykonano dodatkową analizę post-hoc w populacji chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie dla drugorzędowych punktów końcowych. Im większa częstość występowania PASI 90 tym większa skuteczność leczenia.

Odpowiedź PASI 100 - Odpowiedź na leczenie PASI 100 zdefiniowano jako całkowite zmniejszenie wyniku w skali PASI, względem wartości początkowej (rozumiane jako wyleczenie zmian łuszczycowych). Analizy pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dokonano w całkowitej populacji chorych, w porównaniu do PLC oraz ETA. W II i III etapie badania wykonano dodatkową analizę post-hoc w populacji chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie dla drugorzędowych punktów końcowych. Im większa częstość występowania PASI 100 tym większa skuteczność leczenia.

Skala DLQI - jest najpowszechniejszym sposobem oceniania jakości życia związanej z chorobą skóry. Składa się ona z 10 pytań, które obejmują 6 stref życia, w których przejawiają się objawy łuszczycy (objawy i uczucia, codzienna aktywność, czas wolny, praca i szkoła, stosunki osobiste, uciążliwość leczenia łuszczycy). Na każde z pytań można odpowiedzieć, podając ocenę w skali od 0 (brak wpływu) do 3 (bardzo duży wpływ), co daje całkowity wynik w zakresie od 0 do 30, gdzie mniejsza suma punktów odpowiada lepszej jakości życia chorego. Im niższy wynik w skali DLQI, tym większa skuteczność leczenia.

Nasilenie choroby w skali PGA - Analizy pierwszorzędowych punktów końcowych dokonano za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszela, który był stratyfikowany pod względem masy ciała (≤ 90 kg lub > 90 kg) i wcześniejszej ekspozycji na leki biologiczne przeciwko łuszczycy. Analizy pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych dokonano w całkowitej populacji chorych, w porównaniu do PLC oraz ETA. W II i III etapie badania wykonano dodatkową analizę post-hoc w populacji chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie dla drugorzędowych punktów końcowych. Skala PGA (ang. Physician's Global Assessment) pozwala na ocenę nasilenia łuszczycy u chorego, która dokonywana jest przez lekarza. Skala mieści się w zakresie od 1 do 7, gdzie 1 wskazuje na brak objawów, natomiast 7 oznacza chorobę o ciężkim nasileniu. Poszczególne kategorie w skali oznaczają odpowiednie nasilenie choroby: 7-ciężkie nasilenie choroby; 6-umiarkowane do ciężkiego nasilenie choroby; 5-umiarkowane nasilenie choroby; 4-łagodne do umiarkowanego nasilenie choroby; 3-łagodne nasilenie

choroby; 2-prawie całkowity brak nasilenia choroby; 1-brak nasilenia choroby. Ujemna wartość zmiany wyniku w skali PGA względem wartości początkowych oznacza poprawę.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badania reSURFACE 2 wg zaleceń Cochrane, ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania reSURFACE 2 wg. zaleceń Cochrane na podstawie AK wnioskodawcy

	reSURFACE 2
generowanie sekwencji losowej (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
utajenie reguły alokacji (błąd selekcji, ang. selection bias)	Niskie ryzyko
zaślepienie pacjentów i personelu (błąd wykonania, ang. performance bias)	Niskie ryzyko
zaślepienie osoby oceniającej punkty końcowe (błąd detekcji, ang. detection bias)	Niskie ryzyko
niekompletne dane końcowe (błąd utraty, ang. attrition bias)	Niskie ryzyko
selektywna prezentacja wyników (błąd raportowania, ang. reporting bias)	Niskie ryzyko
inne źródła błędów (ang. other sources of bias)	Niskie ryzyko

reSURFACE 2 (Reich 2017, Reich 2019) to badanie z randomizacją, podwójnie zaślepienie, z grupami równoległymi, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo tyl drakizumabu w dawkach 100 i 200 mg względem etanerceptu, który przez pierwszych 12 tygodni stosowany był w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu (50 mg BIW) a następnie dawkę zmniejszono do 50 mg/tydzień. Badanie zawierało również porównanie z placebo. W badaniach uczestniczyli dorośli chorzy ze stabilną (trwającą co najmniej 6 miesięcy) łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego obejmującą co najmniej 10% powierzchni ciała, ze wskaźnikiem PASI \geq 12 i wskaźnikiem sPGA \geq 3. Chorzy kwalifikowali się do terapii systemowej lub fototerapii. Wcześniejsze leczenie biologiczne stanowiło kryterium wykluczenia w przypadku, jeśli chorzy byli uprzednio poddani terapii etanerceptem oraz gdy wcześniej zastosowano u nich tyl drakizumabu lub inhibitory ścieżki Th-17/IL-23 (p40, p19 i antagoniści IL-17). Interwencja badana: TIL s.c. w dawce 200 mg w 0., 4. (etap I badania) i 16. tyg. (etap II badania), następnie co 12. tyg. aż do 64. tyg. badania (etap III badania). Chorzy, którzy w etapie I badania otrzymywali PLC, zostali przypisani do grupy TIL w etapie II badania (dawka 200 mg lub 100 mg); TIL s.c. w dawce 100 mg w 0., 4. (etap I badania) i 16. tyg. (etap II badania), następnie co 12. tyg. aż do 64. tyg. badania (etap III badania). Chorzy, którzy w etapie I badania otrzymywali PLC, zostali przypisani do grupy TIL w etapie II badania (dawka 200 mg lub 100 mg). ETA w dawce 50 mg podawany 2 razy w tyg. w etapie I badania, a w etapie II badania podawano go 1 raz w tyg. W 28. tygodniu badania chorzy odpowiadający na terapię ETA zostali wykluczeni z badania, a pozostałe osoby (reagujące częściowo lub niereagujące na leczenie etanerceptem) zostały przypisane do grupy TIL 200 mg, przyjmując wyznaczoną dawkę leku w tygodniu 32., 36. oraz 48. Interwencja kontrolna: PLC podawane w 0., 4. tyg. (etap I badania), od 12. tyg. chorym stosującym PLC zaczęto podawać TIL w dawce 100 mg lub 200 mg w 12. i 16. tyg. (etap II badania). Przydział do grup TIL 200 mg, TIL 100 mg, PLC, ETA w stosunku 2:2:1:2, randomizacja została zaimplementowana przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej oraz interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej, w oparciu o komputerowo wygenerowaną listę randomizacyjną; randomizację stratyfikowano względem regionu ośrodka badawczego (np. Północna Ameryka, Unia Europejska, Japonia), masy ciała (\leq 90 kg vs $>$ 90 kg) oraz wcześniejszego stosowania leków biologicznych przeciwko łuszczycy (dodatkowo chorzy z Japonii, byli stratyfikowani względem obecności łuszczycowego zapalenia stawów na początku badania), powtórna randomizacja została przeprowadzona w 12 tyg. oraz 28 tyg. badania (stratyfikacja względem masy ciała (\leq 90 kg vs $>$ 90 kg)). Wśród chorych przydzielonych do grupy PLC przeprowadzono ponowną randomizację w 12 tyg. badania, przydzielając uczestników do grup TIL 200 mg i TIL 100 mg w stosunku 1:1. W 28 tygodniu badania chorzy odpowiadający na leczenie (PASI \geq 75) oraz chorzy częściowo odpowiadający na leczenie (PASI \geq 50 i PASI $<$ 75) zostali ponownie zrandomizowani do grup TIL 100 mg, TIL 200 mg oraz PLC.

Ocena jakości pozostałych włączonych badań znajduje się w AK wnioskodawcy.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AK badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania analizowanej interwencji oraz wybranych komparatorów porównano wykorzystując programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2016. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny iloraz szans (OR) i parametr bezwzględny RD (różnica ryzyka) wraz z 95% przedziałami ufności. Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą Peto (Peto OR). Do porównań parametrów ciągłych (np. czas przeżycia wolnego od progresji) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (MD) oraz 95% przedział ufności. W analizie przedstawiono również wyniki dla hazardu względnego (HR) w przypadku, gdy zostały one podane w badaniach.

Parametr NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru NNH (liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźniki RD. Brak znamiennej statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero). Błąd standardowy różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny. Błędy standardowe mnożono przez pierwiastek z liczby chorych, natomiast zakresy dzielono przez 4, a przedziały ufności 95% dzielono przez 3,92 i mnożono przez pierwiastek z liczby chorych.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „brak badań dla bezpośredniego porównania TIL względem wszystkich leków biologicznych wskazanych jako komparatory;
- [redacted]
- przewaga chorych płci męskiej w badaniach włączonych do analizy – negatywny wpływ na wiarygodność zewnętrzną analizy (dane epidemiologiczne nie wskazują na wyższą częstość występowania łuszczycy plackowatej u jednej z płci);
- brak możliwości przeprowadzenia NMA dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 24-28 tygodni;
- niższa jakość wyników odczytanych z wykresów;
- w analizie możliwe było wykorzystanie wyników dla INF z badań dla okresu obserwacji krótszego od założonego jako punkt oceny odpowiedzi na leczenie w Programie lekowym (większość badań zawierała wyniki dla 10 tygodni, podczas gdy zgodnie z Programie lekowym ocena powinna nastąpić w 14 tygodniu).”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- w badaniu reSURFACE 2 podano, że ok. 12-13% chorych (w zależności od grupy) było uprzednio leczonych terapią biologiczną, natomiast kryteria włączenia do programu lekowego wymagały niepowodzenia co najmniej 2 metod klasycznej terapii systemowej, dlatego populacja z badań jest szersza niż wnioskowana.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Populacja wnioskowana to dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod, lub u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie, lub którzy nie tolerują innych metod leczenia ogólnego.

Wyniki analizy klinicznej pochodzą z 1 badania RCT – reSURFACE 2 (Reich 2017, Reich 2019). reSURFACE 2 to badanie z randomizacją, podwójnie zaślepię, z grupami równoległymi, fazy III, wieloośrodkowe, międzynarodowe, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo tylindakizumabu w dawkach 100 i 200 mg względem etanerceptu, który przez pierwszych 12 tygodni stosowany był w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu (50 mg BIW) a następnie dawkę zmniejszono do 50 mg/tydzień. Badanie zawierało również porównanie z placebo.

W badaniu przeprowadzono pełną analizę danych, analizę ITT (wszyscy zrandomizowani chorzy) oraz analizę PP (chorzy z pełnej analizy danych, którzy spełniali główne kryteria włączenia i oceny); analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji wszystkich leczonych uczestników (APAT, ang. allparticipants-as-treated) (wszyscy zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku w I etapie badania lub w II etapie badania):

- etap I badania: pełna analiza danych obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku;
- etap II badania: analiza obejmowała chorych, którzy ukończyli I etap badania i przeszli do II etapu badania oraz otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku (dla chorych z grupy PLC, którzy zostali poddani ponownej randomizacji, pełna analiza danych obejmowała chorych, którzy weszli do etapu II badania i otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku);
- etap III badania: pełna analiza danych obejmowała wszystkich chorych, którzy ukończyli II etap badania, weszli do III etapu badania i otrzymali przynajmniej jedną dawkę badanego leku.

Dodatkowo wnioskodawca odnalazł 6 przeglądów systematycznych (Amin 2017, Bilal 2018, Cui 2018, Frampton 2019, Lee 2018, Sbidian 2017) spełniających kryterium populacji i interwencji.

W ramach metaanalizy sieciowej (NMA) wnioskodawca włączył 62 publikacje dotyczące 60 badań klinicznych.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

TYLDRAKIZUMAB VS ETANERCEPT – badanie **reSURFACE 2** (porównanie bezpośrednie, RCT)

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- Odpowiedź na leczenie oceniana w skali PASI (PASI 75, 90 i 100);
- Aktywność choroby (zmiana nasilenia choroby w skali PGA);
- Ocena jakości życia w skali DLQI.

Analiza skuteczności dla wyżej wymienionych punktów końcowych została przeprowadzona dla okresów obserwacji wynoszących 12 i 28 tygodni na podstawie publikacji Reich 2017.

Populacja ITT – wszyscy zrandomizowani chorzy.

Populacja PP - chorzy z pełnej analizy danych, którzy spełniali główne kryteria włączenia i oceny.

Populacja FAS – analiza pełnej populacji (ang. full analysis set).

W publikacji Reich 2019 wyniki dotyczące skuteczności zostały zaprezentowane dla okresu obserwacji wynoszącego 148 tygodni dla następujących grup chorych:

- chorzy zrandomizowani pierwotnie do grup TIL 100 mg i TIL 200 mg, którzy uzyskali w 28 tygodniu odpowiedź PASI wynoszącą co najmniej 75% lub częściową odpowiedź na leczenie definiowaną jako uzyskanie odpowiedzi PASI w zakresie od 50% do 75% i kontynuowali terapię TIL w tej samej dawce (TIL był podawany co 12 tygodni);
- chorzy zrandomizowani pierwotnie do grupy ETA, którzy w 28 tygodniu uzyskali częściową odpowiedź lub nie odpowiedzieli na terapię (PASI <50%) i po 4-tygodniowym okresie wymywania rozpoczęli leczenie TIL w dawce 200 mg (TIL był podawany w tygodniu 32., 36. a następnie co 12 tygodni).

NRI – chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie (ang. non-responder imputation)

OC - obserwowane przypadki (ang. observed cases)

MI - wielokrotne przypisanie (ang. multiple imputation)

Poniżej przedstawiono wyniki wybranych punktów wyników. Szczegółowe wyniki badań znajdują się w AK wnioskodawcy.

TIL vs ETA (porównanie bezpośrednie)

Poniżej przedstawiono wyniki porównania TIL vs ETA. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Odpowiedź na leczenie w skali PASI

Tabela 12. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PASI na podstawie Reich 2017

OBS	Populacja	TIL		ETA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
PASI 100									
TIL 100 mg									
12 tyg.	FAS (NRI)	38 (12,4)	307	15 (4,8)	313	2,81 (1,51; 5,22)	0,08 (0,03; 0,12)	13 (9; 34)	TAK p=0,0006 [#]
28 tyg.^{^^,^^^}		66 (22,4)	294 [^]	31 (10,7)	289 [^]	2,41 (1,52; 3,83)	0,12 (0,06; 0,18)	9 (6; 17)	TAK p<0,0001 [#]
12 tyg.	ITT (NRI)	38 (12,4)	307	15 (4,8)	313	2,81 (1,51; 5,22)	0,08 (0,03; 0,12)	13 (9; 34)	TAK p<0,001 [#]
12 tyg.	PP (NRI)	33 (12,0)	275	13 (4,8)	270	2,70 (1,39; 5,24)	0,07 (0,03; 0,12)	15 (9; 34)	TAK p=0,002 [#]
TIL 200 mg									
12 tyg.	FAS (NRI)	37 (11,8)	314	15 (4,8)	313	2,65 (1,42; 4,94)	0,07 (0,03; 0,11)	15 (10; 34)	TAK p=0,0014 [#]
28 tyg.^{^^,^^^}		79 (26,4)	299 [^]	31 (10,7)	289 [^]	2,99 (1,90; 4,70)	0,16 (0,10; 0,22)	7 (5; 10)	TAK p=0,0001 [#]
12 tyg.	ITT (NRI)	37 (11,8)	314	15 (4,8)	313	2,65 (1,42; 4,94)	0,07 (0,03; 0,11)	15 (10; 34)	TAK p=0,001 [#]
12 tyg.	PP (NRI)	30 (11,1)	271	13 (4,8)	270	2,46 (1,25; 4,83)	0,06 (0,02; 0,11)	17 (10; 50)	TAK p=0,005 [#]
PASI 90									
TIL 100 mg									
12 tyg.	FAS (NRI)	119 (38,8)	307	67 (21,4)	313	2,32 (1,63; 3,31)	0,17 (0,10; 0,24)	6 (5; 10)	TAK p<0,0001 [#]
28 tyg.^{^^,^^^}		161 (54,8)	294 [^]	85 (29,4)	289 [^]	2,91 (2,06; 4,09)	0,25 (0,18; 0,33)	4 (4; 6)	TAK p<0,0001 [#]
12 tyg.	ITT (NRI)	119 (38,8)	307	67 (21,4)	313	2,32 (1,63; 3,31)	0,17 (0,10; 0,24)	6 (5; 10)	TAK p<0,001 [#]

OBS	Populacja	TIL		ETA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
12 tyg.	PP (NRI)	106 (38,5)	275	61 (22,6)	270	2,15 (1,48; 3,13)	0,16 (0,08; 0,24)	7 (5; 13)	TAK p<0,001 [#]
TIL 200 mg									
12 tyg.	FAS (NRI)	115 (36,6)	314	67 (21,4)	313	2,12 (1,49; 3,02)	0,15 (0,08; 0,22)	7 (5; 13)	TAK p<0,0001 [#]
28 tyg. ^{^^,^^^}		169 (56,5)	299 [^]	85 (29,4)	289 [^]	3,12 (2,22; 4,39)	0,27 (0,19; 0,35)	4 (3; 6)	TAK p<0,0001 [#]
12 tyg.	ITT (NRI)	115 (36,6)	314	67 (21,4)	313	2,12 (1,49; 3,02)	0,15 (0,08; 0,22)	7 (5; 13)	TAK p<0,001 [#]
12 tyg.	PP (NRI)	104 (38,4)	271	61 (22,6)	270	2,13 (1,47; 3,11)	0,16 (0,08; 0,23)	7 (5; 13)	TAK p<0,001 [#]
PASI 75									
TIL 100 mg									
12 tyg.	FAS (NRI)	188 (61,2)	307	151 (48,2)	313	1,69 (1,23; 2,33)	0,13 (0,05; 0,21)	8 (5; 20)	TAK p=0,001 [#]
28 tyg.		216 (73,5)	294 [^]	155 (53,6)	289 [^]	2,39 (1,69; 3,39)	0,20 (0,12; 0,27)	5 (4; 9)	TAK p<0,0001 [#]
12 tyg.	ITT (NRI)	188 (61,2)	307	151 (48,2)	313	1,69 (1,23; 2,33)	0,13 (0,05; 0,21)	8 (5; 20)	TAK p=0,001 [#]
28 tyg.		216 (73,5)	294	155 (53,6)	289	2,39 (1,69; 3,39)	0,20 (0,12; 0,27)	5 (4; 9)	TAK p<0,001 [#]
12 tyg.	PP (NRI)	168 (61,1)	275	134 (49,6)	270	1,59 (1,13; 2,24)	0,11 (0,03; 0,20)	10 (5; 34)	TAK p=0,004 [#]
28 tyg.		194 (73,2)	265	137 (54,4)	252	2,29 (1,59; 3,31)	0,19 (0,11; 0,27)	6 (4; 10)	TAK p<0,001 [#]
TIL 200 mg									
12 tyg.	FAS (NRI)	206 (65,6)	314	151 (48,2)	313	2,05 (1,48; 2,82)	0,17 (0,10; 0,25)	6 (4; 10)	TAK p<0,0001 [#]
28 tyg.		217 (72,6)	299 [^]	155 (53,6)	289 [^]	2,29 (1,62; 3,23)	0,19 (0,11; 0,27)	6 (4; 10)	TAK p<0,0001 [#]
12 tyg.	ITT (NRI)	206 (65,6)	314	151 (48,2)	313	2,05 (1,48; 2,82)	0,17 (0,10; 0,25)	6 (4; 10)	TAK p<0,001 [#]
28 tyg.		217 (72,3)	300	155 (53,6)	289	2,26 (1,60; 3,18)	0,19 (0,11; 0,26)	6 (4; 10)	TAK p<0,001 [#]
12 tyg.	PP (NRI)	183 (67,5)	271	134 (49,6)	270	2,11 (1,49; 2,99)	0,18 (0,10; 0,26)	6 (4; 10)	TAK p<0,001 [#]
28 tyg.		186 (72,4)	257	137 (54,4)	252	2,20 (1,52; 3,18)	0,18 (0,10; 0,26)	6 (4; 10)	TAK p<0,001 [#]

[#]p-wartość wartość podana przez autorów badania; [^]w tym chorzy z brakującymi danymi; [^]analiza *post-hoc* dla FAS (NRI); ^{^^}wyniki dla populacji FAS dla obserwowanych przypadków (OD, ang. *observed data*) są identyczne jak te przedstawione dla populacji FAS NRI, w związku z czym odstąpiono od ich prezentacji w tabelach; Pacjenci stosujący terapię TIL w dawce 100 mg i 200 mg istotnie statystycznie częściej osiągnęli odpowiedź na leczenie niż pacjenci stosujący etanercept, w okresie 12 i 28 tygodni. W pierwszych 12 tygodniach terapii pacjenci z grupy kontrolnej przyjmowali wysoką dawkę ETA (50 mg BIW), w związku z czym uzyskane wyniki są tym korzystniejsze dla TIL.

Tabela 13. Częstość występowania odpowiedzi PASI 75 w czasie 148 tygodni na podstawie publikacji Reich 2019

Podgrupa	Populacja	TIL	
		n (%)	N
TIL 100 mg			
Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	190 (72,5)	262
	OC	239 (91,2)	
	MI	231 (88,2)	
Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	b/d (32,5)	b/d*
	OC	b/d (59,1)	
	MI	b/d (66,3)	
TIL 200 mg			
Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	158 (80,2)	197
	OC	182 (92,4)	
	MI	178 (90,4)	
Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	b/d (47,1)	b/d*
	OC	b/d (62,3)	
	MI	b/d (64,9)	
Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie lub nieodpowiadający na leczenie etanerceptem 50 mg w 28 tyg.	NRI	62 (66,7)	93
	OC	81 (87,1)	
	MI	78 (83,9)	

*w badaniu nie przedstawiono liczebności grupy, z tego powodu przedstawiono jedynie odsetki chorych zaprezentowane przez autorów badania

Wyniki uzyskane przez pacjentów przyjmujących TIL w dawce 100 mg wskazują, że większość chorych, tj. od ok. 73% do 91,2% (w zależności od analizowanej populacji), którzy w 28 tygodniu leczenia osiągnęła całkowitą odpowiedź na leczenie, uzyskuje odpowiedź PASI 75 w 148 tygodniu terapii. W grupie chorych, którzy byli poddani leczeniu TIL w dawce 200 mg odsetki te są jeszcze wyższe (od ok. 80% do ok. 92% chorych). Zgodnie z informacją przedstawioną przez autorów publikacji, u 8 z 10 chorych, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 w 28 tygodniu utrzymywała się ona aż do 148 tygodnia (analiza NRI). Pacjenci, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL 100 mg w 28 tygodniu osiągnęli PASI 75 w 148 tygodniu z częstością od ok. 32% do ok. 66% (w zależności od analizowanej populacji). W grupie otrzymujących TIL 200 mg odsetki te były wyższe (od ok. 47% do ok. 65%).

Tabela 14. Częstość występowania odpowiedzi PASI 90 w czasie 148 tygodni na podstawie publikacji Reich 2019

Podgrupa	Populacja	TIL	
		n (%)	N
TIL 100 mg			
Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	141 (53,8)	262
	OC	177 (67,6)	
	MI	163 (62,2)	
Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	b/d (25,0)	b/d*
	OC	b/d (45,5)	
	MI	b/d (41,0)	
TIL 200 mg			
Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	118 (59,9)	197
	OC	136 (69,0)	
	MI	130 (66,0)	
Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	b/d (27,5)	b/d*
	OC	b/d (36,4)	
	MI	b/d (35,7)	

Podgrupa	Populacja	TIL	
		n (%)	N
Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie lub nieodpowiadający na leczenie etanerceptem 50 mg w 28 tyg.	NRI	41 (44,1)	93
	OC	53 (57,0)	
	MI	50 (53,8)	

*w badaniu nie przedstawiono liczebności grupy, z tego powodu przedstawiono jedynie odsetki chorych zaprezentowane przez autorów badania

W przypadku pacjentów stosujących TIL w dawce 100 mg i 200 mg wyniki wskazują, że większość tych, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie w 28 tygodniu osiąga odpowiedź PASI 90 w czasie 148 tygodni (ok. 54% do 69%). U pacjentów, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w czasie 28 tygodni, odpowiedź PASI 90 odnotowano u 25% do 45,5% chorych w grupie TIL 100 mg oraz u około 27% do ok. 36% w grupie pacjentów z grupy TIL 200 mg.

Tabela 15. Częstość występowania odpowiedzi PASI 100 w czasie 148 tygodni na podstawie publikacji Reich 2019

Podgrupa	Populacja	TIL	
		n (%)	N
TIL 100 mg			
Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	76 (29,0)	262
	OC	95 (36,3)	
	MI	87 (33,2)	
Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	b/d (10,0)	b/d*
	OC	b/d (18,2)	
	MI	b/d (17,3)	
TIL 200 mg			
Chorzy, którzy uzyskali całkowitą odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	64 (32,5)	197
	OC	74 (37,6)	
	MI	70 (35,5)	
Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie TIL w 28 tyg.	NRI	b/d (12,8)	b/d*
	OC	b/d (16,9)	
	MI	b/d (16,8)	
Chorzy, którzy uzyskali częściową odpowiedź na leczenie lub nieodpowiadający na leczenie etanerceptem 50 mg w 28 tyg.	NRI	14 (15,1)	93
	OC	18 (19,4)	
	MI	18 (19,4)	

*w badaniu nie przedstawiono liczebności grupy, z tego powodu przedstawiono jedynie odsetki chorych zaprezentowane przez autorów badania

W grupie pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie TIL w czasie 28 tygodni, odpowiedź PASI 100 w czasie 148 tygodni obserwowano u 29% do ok. 36% pacjentów z grupy TIL 100 mg oraz u ok. 32% do ok. 38% pacjentów z grupy TIL 200 mg. W grupie pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie TIL w 28 tygodniu odpowiedź PASI 100 stwierdzono w 148 tygodniu u 10% do ok. 18% (w zależności od analizowanej populacji) dla pacjentów z grupy TIL 100 mg oraz dla ok. 13% do 17% z grupy TIL 200 mg.

Aktywność choroby

Tabela 16. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie w skali PGA na podstawie publikacji Reich 2017

OBS	Populacja	TIL		ETA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Wynik w skali PGA wynoszący 0 lub 1 z co najmniej 2-stopniową redukcją wyniku względem wartości początkowych									
TIL 100 mg									
12 tyg.	FAS (NRI)	168 (54,7)	307	149 (47,6)	313	1,33 (0,97; 1,82)	0,07 (-0,01; 0,15)	n/d	NIE p=0,0663 [#]
28 tyg.		190 (64,6)	294 [^]	131 (45,3)	289 [^]	2,20 (1,58; 3,07)	0,19 (0,11; 0,27)	6 (4; 10)	TAK p<0,0001 [#]
12 tyg.	ITT (NRI)	168 (54,7)	307	149 (47,6)	313	1,33 (0,97; 1,82)	0,07 (-0,01; 0,15)	n/d	NIE p=0,066 [#]
28 tyg.		190 (64,6)	294	131 (45,3)	289	2,20 (1,58; 3,07)	0,19 (0,11; 0,27)	6 (4; 10)	TAK p<0,001 [#]
12 tyg.	PP (NRI)	154 (56,0)	275	135 (50,0)	270	1,27 (0,91; 1,78)	0,06 (-0,02; 0,14)	n/d	NIE p=0,111 [#]
28 tyg.		172 (64,9)	265	117 (46,4)	252	2,13 (1,50; 3,04)	0,18 (0,10; 0,27)	6 (4; 10)	TAK p<0,001 [#]
TIL 200 mg									
12 tyg.	FAS (NRI)	186 (59,2)	314	149 (47,6)	313	1,60 (1,17; 2,19)	0,12 (0,04; 0,19)	9 (6; 25)	TAK p=0,0031 [#]
28 tyg.		207 (69,2)	299 [^]	131 (45,3)	289 [^]	2,71 (1,94; 3,80)	0,24 (0,16; 0,32)	5 (4; 7)	TAK p<0,0001 [#]
12 tyg.	ITT (NRI)	186 (59,2)	314	149 (47,6)	313	1,60 (1,17; 2,19)	0,12 (0,04; 0,19)	9 (6; 25)	TAK p=0,003 [#]
12 tyg.	PP (NRI)	169 (62,4)	271	135 (50,0)	270	1,66 (1,18; 2,33)	0,12 (0,04; 0,21)	9 (5; 25)	TAK p=0,002 [#]
28 tyg.		185 (72,0)	257	117 (46,4)	252	2,96 (2,05; 4,28)	0,26 (0,17; 0,34)	4 (3; 6)	TAK p<0,001 [#]

#p-wartość podana przez autorów badania; [^]w tym chorzy, z brakującymi danymi

Po 28 tygodniach leczenia w przypadku TIL 100 mg wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie nasilenia objawów i jednocześnie braku takiego efektu w grupie ETA. W analizie TIL 200 mg odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść TIL w okresie obserwacji 12 i 28 tygodni.

Ocena jakości życia

Tabela 17. Częstość występowania wyniku wynoszącego 0. lub 1. w skali DLQI

OBS	TIL		ETA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Wynik wynoszący 0 lub 1 w skali DLQI*								
TIL 100 mg								
12 tyg.	119 (39,9)	298 [^]	108 (36,0)	300 [^]	1,18 (0,85; 1,64)	0,04 (-0,04; 0,12)	n/d	NIE p=0,2206 [#]
28 tyg.	157 (54,0)	291 [^]	111 (38,9)	285 [^]	1,84 (1,32; 2,56)	0,15 (0,07; 0,23)	7 (5; 15)	TAK p=0,0003 [#]
TIL 200 mg								
12 tyg.	145 (46,9)	309 [^]	108 (36,0)	300 [^]	1,57 (1,14; 2,17)	0,11 (0,03; 0,19)	10 (6; 34)	TAK p=0,0029 [#]
28 tyg.	193 (65,0)	297 [^]	111 (38,9)	285 [^]	2,91 (2,08; 4,07)	0,26 (0,18; 0,34)	4 (3; 6)	TAK p<0,0001 [#]

#p-wartość podana przez autorów badania; *wyniki dla populacji FAS dla obserwowanych przypadków (ang. observed data); [^]wartości obliczone przez wnioskodawcę na podstawie danych przedstawionych przez autorów badania

W okresie obserwacji 12 tygodni, odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik w skali DLQI 0 lub 1 był wyższy w grupie TIL 100 mg w porównaniu z ETA, jednak różnice nie były istotne statystycznie. W 28 tygodniu odnotowano znaczny wzrost odsetka pacjentów, w grupie TIL 100 mg ok. 14% wzrost, a w grupie ETA ok. 3%, różnice pomiędzy grupami w tym okresie obserwacji były istotne statystycznie.

W przypadku TIL w dawce 200 mg w obydwu poddanych analizie okresach obserwacji wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej.

Tabela 18. Zmiana wyniku w skali DLQI względem wartości początkowych na podstawie NCT01729754.

OBS	TIL		ETA		MD (95% CI)	IS
	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Zmiana wyniku w skali DLQI						
TIL 100						
12 tyg.	-10,2 (5,78)	307	-8,9 (5,83)	312	-1,30 (-2,21; -0,39)	TAK
28 tyg.	-11,2 (5,66)	294	-2,0 (5,75)	156	-9,20 (-10,31; -8,09)	TAK
TIL 200						
12 tyg.	-10,3 (5,83)	312	-8,9 (5,83)	312	-1,40 (-2,31; -0,49)	TAK
28 tyg.	-11,7 (5,36)	299	-2,0 (5,75)	156	-9,70 (-10,79; -8,61)	TAK

Analiza danych dotyczących zmiany wyniku w skali DLQI wykazała istotną statystycznie przewagę TIL w obydwu ocenianych dawkach nad ETA w okresie obserwacji wynoszącym zarówno 12, jak i 28 tygodni.

Ocena czasu do wystąpienia nawrotu choroby**Tabela 19. Czas do utraty odpowiedzi PASI 50, PASI 75 i PASI 90 na podstawie danych wnioskodawcy i posteru konferencyjnego EADV 2019**

Punkt końcowy	TIL	Mediana [tyg.]	IS
Czas do utraty odpowiedzi PASI 75, mediana [tyg.]	TIL 100 mg	20	p=0,2191
	TIL 200 mg	25	
Czas do utraty odpowiedzi PASI 90, mediana [tyg.]	TIL 100 mg	16 (28 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki TIL)	p=0,2794
	TIL 200 mg	20 (32 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki TIL)	

*przeliczono z 226 dni; **przeliczono z 258 dni

Mediana czasu do utraty odpowiedzi PASI 75 wynosi od 20 do 25 tygodni w zależności od zastosowanej uprzednio dawki TIL. Natomiast mediana czasu do wystąpienia utraty odpowiedzi PASI 90 wynosi odpowiednio 16 i 20 tygodni dla pacjentów wcześniej leczonych TIL 100 i TIL 200.

Szczegółowe wyniki znajdują się w AK wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo oceniano zgodnie ze zgłoszonymi:

- zdarzeniami niepożądanymi;
- ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi;
- zdarzeniami niepożądanymi specjalnego zainteresowania;
- wynikami badań laboratoryjnych;
- wynikami badań fizykalnych.

Bezpieczeństwo oceniano w populacji APATP (ang. all-participants-as-treated population) do której zaliczono wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku w etapie I badania lub w etapie II badania. Wszystkie zgony i ciężkie zdarzenia sercowo-naczyniowe zostały ocenione przez zewnętrzny komitet orzecznictwa klinicznego. Dane dotyczące bezpieczeństwa były regularnie oceniane przez niezależny komitet monitorujący dane. W raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane

Związek z badanym lekiem:

- niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem
- związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem
- możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem
- prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem
- definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem.

Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity) zdefiniowano wg kryteriów CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events); nasilenie działań/zdarzeń niepożądanych oceniane jest w 5 następujących stopniach:

- 1 - łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane);
- 2 - umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia);
- 3 - ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności);
- 4 - zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna);
- 5 - śmiertelny.

Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:

- ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone);
- umiarkowane; łagodne.

Poniżej przedstawiono ocenę bezpieczeństwa tyl-drakizumabu względem etanerceptu na podstawie wyników badania reSURFACE 2 (publikacje Reich 2017 i Reich 2019).

Dane dotyczące bezpieczeństwa w badaniu reSURFACE 2 przedstawiono w podziale na etapy badania, tj. dla okresu do 12 tygodnia oraz od 13 do 28 tygodnia. Ze względu na fakt, iż zdarzenia niepożądane były raportowane dla tych okresów niezależnie przyjęto założenie, iż wyniki dla każdego z okresów mogą zawierać dane dla tych samych chorych, dlatego też uznano je za grupy zależne, tym samym wykluczając możliwość kumulacji wyników z tych 2 okresów.

Zgony**Tabela 20. Częstość występowania zgonów**

OBS [tyg.]	TIL		ETA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N			
TIL 100 mg							
1-12	1 (0,3) [#]	307	0 (0,0)	313	7,53 (0,15; 379,80)	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
13-28	0 (0,0)	294	0 (0,0)	289	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
TIL 200 mg							
1-12	0 (0,0)	314	0 (0,0)	313	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
13-28	0 (0,0)	299	0 (0,0)	289	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE

#chory przyjmujący tylindakizumab 100 mg zmarł w 96. dniu trwania badania. U chorego występowała kardiomiopatia alkoholowa oraz tłuszczowe zapalenie wątroby, pomimo to jednoznaczne określenie przyczyny zgonu było niemożliwe

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania zgonów. Stwierdzono 1 przypadek zgonu w grupie TIL 100 mg, w przypadku którego nie było możliwe jednoznaczne określenie jego przyczyny.

Tabela 21. Częstość występowania zgonów w czasie 148 tygodni na podstawie Reich 2019

Punkt końcowy	OBS [tyg.]	TIL 100 mg		TIL 200 mg	
		Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)
Zgony	148	6*	b/d	3**	b/d

*zgony były spowodowane alkoholowym tłuszczowym zapaleniem wątroby i kardiomiopatią alkoholową, ostrą białaczką szpikową, zatrzymaniem oddechu, zawałem mięśnia sercowego, tętniakiem, posocznicą; **zgony były spowodowane zatruciem przez połączone działanie fluoksetyny i cyklobenzapryny, nieznaną przyczyną śmierci, przypadek uduszenia z powodu wypadku w ciągu.

W czasie 148 tygodni łącznie odnotowano 9 zgonów, z których 6 stwierdzono wśród pacjentów z grupy TIL 100 mg i 3 w grupie pacjentów leczonych TIL 200 mg. Zgony nie były związane z badanym lekiem.

Zdarzenia niepożądane

Tabela 22. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

OBS [tyg.]	Punkt końcowy	TIL		ETA		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
TIL 100 mg									
Zdarzenia niepożądane ogółem									
1-12	Zdarzenia niepożądane ogółem	136 (44,3)	307	169 (54,0)	313	0,68 (0,49; 0,93)	-0,10 (-0,18; -0,02)	10 (6; 50)	TAK
13-28		135 (45,9)	294	164 (56,7)	289	0,65 (0,47; 0,90)	-0,11 (-0,19; -0,03)	10 (6; 34)	TAK
1-12	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	4 (1,3)	307	7 (2,2)	313	0,58 (0,17; 1,99)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
13-28		9 (3,1)	294	14 (4,8)	289	0,62 (0,26; 1,46)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
1-12	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	3 (1,0)	307	6 (1,9)	313	0,50 (0,13; 2,04)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
13-28		1 (0,3)	294	3 (1,0)	289	0,33 (0,03; 3,15)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
1-12	Zapalenie nosogardzieli*	41 (13,4)	307	36 (11,5)	313	1,19 (0,74; 1,91)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
13-28		23 (7,8)	294	34 (11,8)	289	0,64 (0,37; 1,11)	-0,04 (-0,09; 0,01)	n/d	NIE
1-12	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	0 (0,0)	307	0 (0,0)	313	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
13-28		5 (1,7)	294	7 (2,4)	289	0,70 (0,22; 2,22)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
1-12	Zakażenia o ciężkim stopniu nasilenia*****	0 (0,0)	307	0 (0,0)	313	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
13-28		1 (0,3)	294	3 (1,0)	289	0,33 (0,03; 3,15)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
1-12	Nowotwory złośliwe***#	1 (0,3)	307	1 (0,3)	313	1,02 (0,06; 16,37)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
13-28		0 (0,0)	294	3 (1,0)	289	0,13 (0,01; 1,27)	-0,01 (-0,02; 0,003)	n/d	NIE
1-12	Rak skóry inny niż czerniak**	1 (0,3)	307	1 (0,3)	313	1,02 (0,06; 16,37)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
13-28		0 (0,0)	294	1 (0,3)	289	0,13 (0,00; 6,70)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
1-12	Czerniak	0 (0,0)	307	0 (0,0)	313	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
13-28		0 (0,0)	294	0 (0,0)	289	Nieosiągalne do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

Zaburzenia serca									
1-12	Potwierdzone poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane**##	0 (0,0)	307	0 (0,0)	313	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
13-28		0 (0,0)	294	0 (0,0)	289	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
1-12	Rumień w miejscu wkłucia*	2 (0,7)	307	27 (8,6)	313	0,07 (0,02; 0,29)	-0,08 (-0,11; -0,05)	13 (10; 20)	TAK
13-28		3 (1,0)	294	3 (1,0)	289	0,98 (0,20; 4,91)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
1-12	Nadwrażliwość związana z przyjmowanym lekiem**	1 (0,3)	307	0 (0,0)	313	7,53 (0,15; 379,80)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
13-28		0 (0,0)	294	0 (0,0)	289	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
TIL 200 mg									
Zdarzenia niepożądane ogółem									
1-12	Zdarzenia niepożądane ogółem	155 (49,4)	314	169 (54,0)	313	0,83 (0,61; 1,14)	-0,05 (-0,12; 0,03)	n/d	NIE
13-28		135 (45,2)	299	164 (56,7)	289	0,63 (0,45; 0,87)	-0,12 (-0,20; -0,04)	9 (5; 25)	TAK
1-12	Ciężkie zdarzenia niepożądane	6 (1,9)	314	7 (2,2)	313	0,85 (0,28; 2,56)	-0,003 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
13-28		6 (2,0)	299	14 (4,8)	289	0,40 (0,15; 1,06)	-0,03 (-0,06; 0,001)	n/d	NIE
1-12	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	3 (0,9)	314	6 (1,9)	313	0,49 (0,12; 1,99)	-0,01 (-0,03; 0,01)	n/d	NIE
13-28		1 (0,3)	299	3 (1,0)	289	0,32 (0,03; 3,09)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze									
1-12	Zapalenie nosogardzieli*	35 (11,1)	314	36 (11,5)	313	0,97 (0,59; 1,58)	-0,004 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
13-28		43 (14,4)	299	34 (11,8)	289	1,26 (0,78; 2,04)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
1-12	Zakażenie górnych dróg oddechowych*	0 (0,0)	314	0 (0,0)	313	Niemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
13-28		6 (2,0)	299	7 (2,4)	289	0,82 (0,27; 2,48)	-0,004 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
1-12	Zakażenia o ciężkim stopniu nasilenia*****	1 (0,3)	314	0 (0,0)	313	7,37 (0,15; 371,20)	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
13-28		2 (0,7)	299	3 (1,0)	289	0,64 (0,11; 3,87)	-0,004 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)									
1-12	Nowotwory złośliwe**##	1 (0,3)	314	1 (0,3)	313	1,00 (0,06; 16,01)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
13-28		0 (0,0)	299	3 (1,0)	289	0,13 (0,01; 1,25)	-0,01 (-0,02; 0,003)	n/d	NIE
1-12	Rak skóry inny niż czerniak**	1 (0,3)	314	1 (0,3)	313	1,00 (0,06; 16,01)	-0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
13-28		0 (0,0)	299	1 (0,3)	289	0,13 (0,00; 6,59)	-0,004 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

1-12	Czerniak	0 (0,0)	314	0 (0,0)	313	Nieosiężliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
13-28		0 (0,0)	299	0 (0,0)	289	Nieosiężliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia serca									
1-12	Potwierdzone poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane**##	0 (0,0)	314	0 (0,0)	313	Nieosiężliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
13-28		0 (0,0)	299	0 (0,0)	289	Nieosiężliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
1-12	Rumień w miejscu wkłucia*	2 (0,6)	314	27 (8,6)	313	0,07 (0,02; 0,29)	-0,08 (-0,11; -0,05)	13 (10; 20)	TAK
13-28		1 (0,3)	299	3 (1,0)	289	0,32 (0,03; 3,09)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
1-12	Nadwrażliwość związana z przyjmowanym lekiem**	0 (0,0)	314	0 (0,0)	313	Nieosiężliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
13-28		0 (0,0)	299	0 (0,0)	289	Nieosiężliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
1-12	Potwierdzone poważne sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane**##	0 (0,0)	314	0 (0,0)	313	Nieosiężliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
13-28		0 (0,0)	299	0 (0,0)	289	Nieosiężliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
1-12	Rumień w miejscu wkłucia*	2 (0,6)	314	27 (8,6)	313	0,07 (0,02; 0,29)	-0,08 (-0,11; -0,05)	13 (10; 20)	TAK
13-28		1 (0,3)	299	3 (1,0)	289	0,32 (0,03; 3,09)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
1-12	Nadwrażliwość związana z przyjmowanym lekiem**	0 (0,0)	314	0 (0,0)	313	Nieosiężliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
13-28		0 (0,0)	299	0 (0,0)	289	Nieosiężliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

*najczęstsze zdarzenia niepożądane; **zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania; ***zakażenie zdefiniowane jako ciężkie zdarzenie niepożądane lub dowolne zakażenie wymagające podania dożylnego antybiotyku; #z wykluczeniem raka szyjki macicy in situ; ##włączając zawał mięśnia sercowego (nie prowadzący do zgonu), udar (nie prowadzący do zgonu) oraz zgonu z przyczyn określanych jako „sercowo – naczyniowe” lub „nagle”

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych zaburzeń analizowano na podstawie danych uzyskanych z okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni oraz z okresu obserwacji od 13 do 28 tygodnia. Zastosowany podział jest istotny dla interpretacji wyników ze względu na zastosowaną w tych okresach dawkę ETA, tj. w pierwszym okresie chorzy przyjmowali 50 mg dwa razy w tygodniu, a po 12. tygodniu dawka wynosiła 50 mg w tygodniu.

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały u pacjentów leczonych TIL 100 mg istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie ETA w obydwu okresach obserwacji. Istotność statystyczna została wykazana także w przypadku występowania rumienia w miejscu wkłucia w 12 tygodniu obserwacji, na korzyść ocenianej interwencji. W przypadku analizy pozostałych zaburzeń nie wykazano istotności statystycznej.

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały u pacjentów leczonych TIL 200 mg istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie ETA w czasie 13-28 tygodni. Istotność statystyczna została wykazana także w przypadku występowania rumienia w miejscu wkłucia w 12 tygodniu obserwacji, na korzyść ocenianej interwencji. W przypadku analizy pozostałych zaburzeń nie wykazano istotności statystycznej.

Tabela 23. Częstość występowania działań i zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 148 tygodni na podstawie Reich 2019

Punkt końcowy	OBS [tyg.]	TIL 100 mg		TIL 200 mg		ETA 50 mg		PLC	
		Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)	Liczba zdarzeń	Zdarzeń/100 pacjentolat (95% CI)
Działania niepożądane ogółem									
Ciężkie działania niepożądane	148	16	0,79 (0,40; 1,19)	11	0,54 (0,21; 0,86)	5	3,26 (0,34; 6,17)	2	0,97 (0,00; 2,35)
Działania niepożądane	148	229	11,37 (9,87; 12,87)	263	12,85 (11,27; 14,43)	112	73,00 (59,21; 86,80)	73	35,56 (27,23; 43,88)
Zdarzenia niepożądane ogółem									
Zdarzenia niepożądane (TEAE)	148	709	35,20 (32,55; 37,84)	261	37,18 (34,49; 39,88)	228	148,6 (128,9; 168,3)	305	148,6 (131,6; 165,6)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	148	118	5,86 (4,78; 6,94)	112	5,47 (4,44; 6,51)	20	13,04 (7,21; 18,87)	13	6,33 (2,82; 9,84)

Wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie skumulowanych danych z badań reSURFACE 1 i reSURFACE 2 (publikacja Reich 2019) w okresie obserwacji wynoszącym 148 tygodni (całkowita ekspozycja na TIL 100 mg i TIL 200 mg wynosiła 4061,2 pacjentolat). W okresie tym nie stwierdzono występowania zgonów związanych z przyjmowaniem TIL. W czasie 148 tygodni okresu obserwacji częściej odnotowywano działania i zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych TIL w porównaniu leczonymi ETA bądź przyjmującymi PLC. Natomiast analiza liczby zdarzeń na 100 pacjentolat wskazuje, iż TIL (obydwie analizowane dawki) jest bezpieczniejszy niż ETA i PLC.

W grupie TIL 100 mg najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi były zapalenie nosogardzieli (205 zdarzeń), wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (139 zdarzeń) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (76 zdarzeń). W grupie pacjentów stosujących TIL 200 mg również te zaburzenia odnotowywano najczęściej.

Do zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania zaliczono zakażenia o ciężkim nasileniu, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz reakcje nadwrażliwości na lek. Spośród nich najczęściej stwierdzano reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Szczegółowe wyniki znajdują się w AK wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioskodawca przeprowadził porównanie pośrednie tyl drakizumabu względem leków biologicznych stosowanych obecnie w ramach Programu lekowego, tj. ADA, ETA, INF, UST, IKS i SEK zdefiniowanych jako komparatory

W ramach metaanalizy sieciowej (NMA) wnioskodawca włączył 62 publikacje dotyczące 60 badań klinicznych



TIL vs ADA, ETA, INF, UST, IKS, SEK (NMA - porównanie pośrednie)

Skuteczność

PASI 50

Tabela 24. Wyniki NMA dla odpowiedzi PASI 50



PASI 75

Tabela 25. Wyniki NMA dla odpowiedzi PASI 75



PASI 90

Tabela 26. Wyniki NMA dla odpowiedzi PASI 90



Jakość życia

Tabela 27. Wyniki NMA dla DLQI

[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]

Bezpieczeństwo

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

Tabela 28. Wyniki NMA dla częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem

[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]

Szczegółowe wyniki w AK wnioskodawcy.

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

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL):

- Najczęstsze zdarzenia niepożądane wg. ChPL

Występujące bardzo często ($\geq 1/10$): zakażenia górnych dróg oddechowych.

Występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): ból głowy, zapalenie żołądka i jelit, nudności, biegunka, ból w miejscu wstrzyknięcia oraz ból pleców.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są zakażenia górnych dróg oddechowych, bóle głowy, zapalenie żołądka i jelit, nudności, biegunka, ból w miejscu wstrzyknięcia i ból pleców.

- Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, należy wyraźnie zapisywać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Zakażenia

Ilumetri może potencjalnie zwiększać ryzyko zakażeń. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu leczniczego Ilumetri u pacjentów z przewlekłym zakażeniem, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub przebyłym ciężkim zakażeniem w nieodległej przeszłości.

Pacjentów należy poinstruować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych sugerujących istnienie klinicznie istotnej, przewlekłej lub ostrej infekcji. Jeżeli u pacjenta rozwinie się ciężkie zakażenie, należy uważnie monitorować jego stan i przerwać podawanie produktu leczniczego Ilumetri do czasu ustąpienia zakażenia.

Poprzedzające leczenie badanie w kierunku gruźlicy

Przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Ilumetri pacjenci powinni zostać poddani badaniu w kierunku zakażenia gruźlicą. Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Ilumetri powinni być dokładnie obserwowani pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych czynnej gruźlicy zarówno w trakcie, jak i po zakończeniu leczenia. Należy rozważyć zastosowanie terapii przeci gruźliczej przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Ilumetri pacjentom ze stwierdzoną w wywiadzie utajoną lub czynną gruźlicą, w przypadku których nie można potwierdzić należytego przebiegu leczenia.

Nadwrażliwość

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy przerwać podawanie produktu leczniczego Ilumetri i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia tyl-drakizumabem należy rozważyć wykonanie wszystkich szczepień zalecanych w obowiązujących wytycznych dotyczących uodparniania. Po podaniu szczepionki zawierającej żywe wirusy lub bakterie zaleca się odczekanie 4 tygodni zanim rozpocznie się leczenie tyl-drakizumabem. W trakcie terapii produktem leczniczym Ilumetri i przez co najmniej 17 tygodni po zakończeniu leczenia nie należy podawać żywych szczepionek.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania awelumabu opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

URPL i EMA

Na stronach URPL i EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa produktu Ilumetri.

FDA

Na stronie FDA odnaleziono¹ komunikat z 2018 r., w którym przedstawiono informacje dotyczące możliwego zwiększenia ryzyka zakażenia, które może wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Ilumetri. Zwrócono uwagę na konieczność poinstruowania chorych, aby zasięgnęły porady lekarskiej, jeśli wystąpią oznaki lub objawy klinicznie istotnego przewlekłego lub ostrego zakażenia. Jeśli dojdzie do ciężkiego zakażenia, należy monitorować stan chorego oraz rozważyć przerwanie leczenia Ilumetri do czasu ustąpienia zakażenia. Leczenie TIL nie powinno być rozpoczynane u chorych z klinicznie istotnym zakażeniem do czasu jego wyleczenia lub wdrożenia adekwatnego leczenia. U chorych z przewlekłym zakażeniem lub nawracającą infekcją w wywiadzie należy rozważyć ryzyko i korzyści wynikające z leczenia przed rozpoczęciem terapii lekiem Ilumetri.

W dokumencie przedstawiono także ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące gruźlicy, tj. konieczności oceny chorego pod kątem zakażenia gruźlicą przed rozpoczęciem terapii TIL. Leczenie utajonej postaci gruźlicy należy rozpocząć przed rozpoczęciem terapii TIL. Zwrócono uwagę, iż u chorych z utajoną postacią gruźlicy, którzy otrzymywali jednocześnie TIL oraz stosowali profilaktykę przeciwgruźliczą, nie rozwinęła się aktywna postać gruźlicy. Należy monitorować chorych, u których występują objawy czynnej postaci gruźlicy w trakcie i po leczeniu TIL. Należy rozważyć leczenie przeciwgruźlicze przed rozpoczęciem terapii TIL u chorych z utajoną lub czynną postacią gruźlicy w wywiadzie. Nie należy podawać TIL chorym z czynną postacią gruźlicy.

W dokumencie zamieszczono także informacje, dotyczące najczęściej występujących ($\geq 1\%$) działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych u chorych leczonych Ilumetri, tj.: zakażenie górnych dróg oddechowych (obejmujące zapalenie nosogardzieli, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła), reakcja w miejscu wstrzyknięcia, biegunka. Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Ilumetri należy rozważyć aktualizację wszystkich szczepień, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi. Nie należy stosować żywych szczepionek u chorych leczonych Ilumetri. Dane dotyczące odpowiedzi na szczepionkę żywą lub inaktywowaną nie są dostępne.

Działania niepożądane na podstawie danych WHO

Przeszukano stronę internetową ViggiAccess i odszukano listę działań niepożądanych wraz z liczbą ich występowania po zastosowaniu produktu leczniczego zawierającego tyl drakizumab. Najczęściej występowały zaburzenia ogólne, zakażenia i zaburzenia skóry.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Działania niepożądane na podstawie danych WHO

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	46
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	39
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	36
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	10
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	10
Zaburzenia żołądka i jelit	9
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	8
Badanie	8
Zaburzenia układu nerwowego	7
Zaburzenia psychiczne	5
Zaburzenia serca	5
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	4
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	4
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3
Zaburzenia naczyniowe	2

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Procedury chirurgiczne i medyczne	2
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1
Problemy społeczne	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu 01.07.2020 r.]

4.3. Komentarz Agencji

Populacja wnioskowana to dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod, lub u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie, lub którzy nie tolerują innych metod leczenia ogólnego.

TYLDRAKIZUMAB VS ETANERCEPT – badanie reSURFACE 2 (porównanie bezpośrednie, RCT)

Wyniki analizy klinicznej pochodzą z 1 badania RCT – reSURFACE 2 (Reich 2017, Reich 2019). reSURFACE 2 to randomizowane podwójnie zaślepienie badanie, z grupami równoległymi, fazy III, wielośrodkowe, międzynarodowe, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo tylindakizumabu w dawkach 100 i 200 mg względem etanerceptu, który przez pierwszych 12 tygodni stosowany był w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu (50 mg BIW) a następnie dawkę zmniejszono do 50 mg na tydzień. Badanie zawierało również porównanie z placebo.

Skuteczność

Odpowiedź na leczenie w skali PASI

Pacjenci stosujący terapię TIL w dawce 100 mg i 200 mg istotnie statystycznie częściej osiągnęli odpowiedź na leczenie niż pacjenci stosujący etanercept, w okresie 12 i 28 tygodni. W pierwszych 12 tygodniach terapii pacjenci z grupy kontrolnej przyjmowali wysoką dawkę ETA (50 mg BIW), w związku z czym uzyskane wyniki są tym korzystniejsze dla TIL.

Wyniki PASI 75 i 90 uzyskane przez pacjentów przyjmujących TIL w dawce 100 mg i 200 mg wskazują, że większość chorych (PASI 75 100mg: od ok. 73% do 91,2%; PASI 90 100 mg: od ok. 54% do 69% w zależności od analizowanej populacji), którzy w 28 tygodniu leczenia osiągnęła całkowitą odpowiedź na leczenie, uzyskuje odpowiedź PASI 75 w 148 tygodniu terapii. W grupie pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie TIL w czasie 28 tygodni, odpowiedź PASI 100 w czasie 148 tygodni obserwowano u 29%-36% pacjentów z grupy TIL 100 mg oraz u ok. 32%-38% pacjentów z grupy TIL 200 mg.

Aktywność choroby w skali PGA

Po 28 tygodniach leczenia w przypadku TIL 100 mg wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie nasilenia objawów i jednocześnie braku takiego efektu w grupie ETA. W analizie TIL 200 mg odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść TIL w okresie obserwacji 12 i 28 tygodni.

Ocena jakości życia w skali DLQI

W okresie obserwacji 12 tygodni, odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik w skali DLQI 0 lub 1 był wyższy w grupie TIL 100 mg w porównaniu z ETA, jednak różnice nie były istotne statystycznie. W 28 tygodniu odnotowano znaczny wzrost odsetka takich pacjentów (w grupie TIL 100 mg ok. 14% wzrost, a w grupie ETA ok. 3%), różnice pomiędzy grupami w tym okresie obserwacji były istotne statystycznie.

W przypadku TIL w dawce 200 mg w obydwu poddanych analizie okresach obserwacji wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść grupy badanej.

Bezpieczeństwo

Zgony

W czasie 148 tygodni łącznie odnotowano 9 zgonów, z których 6 stwierdzono wśród pacjentów z grupy TIL 100 mg i 3 w grupie pacjentów leczonych TIL 200 mg. Zgonów nie powiązano z badanym lekiem. W okresie pierwszych 28 tygodni odnotowano jeden zgon w grupie TIL i brak zgonów w grupie ETA.

Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz poszczególnych zaburzeń analizowano na podstawie danych uzyskanych z okresu obserwacji wynoszącego 12 tygodni oraz z okresu obserwacji od 13 do 28 tygodnia. Zdarzenia niepożądane ogółem występowały u pacjentów leczonych

TIL 100 mg istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie ETA w obydwu okresach obserwacji. Zdarzenia niepożądane ogółem występowały u pacjentów leczonych TIL 200 mg istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie ETA w czasie 13-28 tygodni.

W okresie 148 tygodni nie stwierdzono występowania zgonów związanych z przyjmowaniem TIL. W tym okresie obserwacji częściej odnotowywano działania i zdarzenia niepożądane u pacjentów leczonych TIL w porównaniu z leczonymi ETA bądź przyjmującymi PLC. Natomiast analiza liczby zdarzeń na 100 pacjentolat wskazuje, iż TIL (obydwie analizowane dawki) jest bezpieczniejszy niż ETA i PLC.

TIL vs ADA, ETA, INF, UST, IKS, SEK (NMA - porównanie pośrednie, NMA)

Wnioskodawca przeprowadził dodatkowo porównanie pośrednie tyl drakizumabu względem leków biologicznych stosowanych obecnie w ramach programu lekowego B.47. , tj. ADA, ETA, INF, UST, IKS i SEK zdefiniowanych jako komparatory. Porównanie wykonano w ramach metaanalizy sieciowej – NMA.

Skuteczność

Zestawienie efektów zdrowotnych dla PASI 50, 75 i 90 zgodnie z punktami oceny odpowiedzi na leczenie wskazanymi dla każdego z leków [redacted]

Jakość życia

Zestawienie wyników zgodnie z punktami oceny odpowiedzi na leczenie wskazanymi dla każdego z leków [redacted]

Bezpieczeństwo

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

Wyniki NMA przeprowadzonej [redacted]

Główne ograniczenia AK to m.in.: brak badań dla bezpośredniego porównania TIL względem wszystkich leków biologicznych wskazanych jako komparatory; w badaniu reSURFACE 2 podano, że ok. 12-13% chorych (w zależności od grupy) było uprzednio leczonych terapią biologiczną, natomiast kryteria włączenia do programu lekowego wymagały niepowodzenia co najmniej 2 metod klasycznej terapii systemowej, dlatego populacja z badań jest szersza niż wnioskowana; przewaga chorych płci męskiej w badaniach włączonych do analizy – negatywny wpływ na wiarygodność zewnętrzną analizy.

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

Celem analizy jest określenie opłacalności stosowania produktu leczniczego Ilumetri (tyl-drakizumab) w leczeniu chorych na umiarkowaną i ciężką postać łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L.40.0)”.

Populacja

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dorośli chorzy z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej spełniający kryteria kwalifikacji określone w projekcie wnioskowanego programu lekowego.

Interwencja

Wnioskowany produkt leczniczy - Ilumetri (tyl-drakizumab). Dawkowanie: Wstrzyknięcie podskórne, 100 mg w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni. U niektórych pacjentów, można zastosować dawkę 200 mg.

Komparator

Substancje czynne refundowane w ramach programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L.40.0)”:

- Etanercept, dawkowanie: dawkę 25 mg podawać dwa razy w tygodniu podskórnie lub 50 mg raz w tygodniu. W uzasadnionych przypadkach można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie w przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu / Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat: dawkę 0,8 mg/kg m.c. do maksymalnej dawki 50 mg podawać raz w tygodniu.
- Adalimumab, dawkowanie: dawka początkowa u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej stosuje się dawkę 40 mg podskórnie co drugi tydzień.
- Infliksymab, dawkowanie: dawkę 5 mg/kg masy ciała należy podawać w infuzji dożylniej w tygodniach 0,2,6, a następnie co 8 tygodni.
- Ustekinumab, dawkowanie: dawkę początkową 45 mg podać podskórnie, następnie 45 mg po 4 tygodniach, a potem 45 mg co 12 tygodni. U pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórnie, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni.
- Sekukinumab, dawkowanie: zalecana dawka to 300 mg we wstrzyknięciu podskórnym podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4, a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Każda dawka 300 mg jest podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 150 mg.
- Iksekizumab, dawkowanie: zalecana dawka to 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA)

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

W związku z zanedbywalnymi kosztami po stronie świadczeniobiorców odstąpiono od przedstawienia wyników z perspektywy poszerzonej (NFZ+pacjent), wyniki z tej perspektywy można uznać za praktycznie tożsame wynikom z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

30-letni.

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych: koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia wspomagającego, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

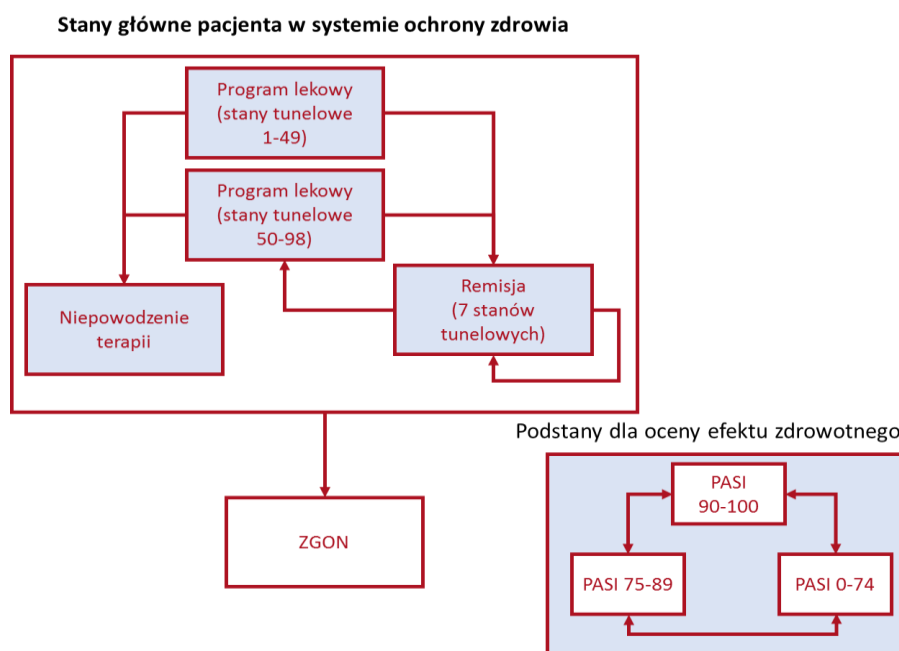
Koszty kwalifikacji pacjentów do programu lekowego stanowią koszty nieróżnicujące, z tego powodu nie uwzględniono ich niniejszej analizie.

W obliczeniach uwzględniono założenia proponowane w ramach umowy podziału ryzyka (RSS), wyniki analizy zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowany RSS.

Model

Model farmakoekonomiczny został skonstruowany w środowisku *Microsoft Office Excel* z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application (VBA)*. W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych opracowano model Markowa, w którym uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia.

W ramach niniejszej analizy wykorzystano jednorodny (macierz przejścia jest stała w czasie) model Markowa, który zawiera 8 ramion: dwa odpowiadają TIL stosowanemu w dawce 100 mg i 200 mg (zważone przy pomocy odsetka pacjentów stosujących poszczególne dawki wyniki stanowią łączny wynik dla TIL), pozostałe ramiona odpowiadają komparatorom: ETA, ADA, UST, INF, SEK i IKS. Schemat modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy.

W modelu uwzględniono cztery główne stany:

1. program lekowy (PL), który dzieli się na 98 stanów tunelowych, w tym wyróżnia się:
 - o pierwszą kwalifikację (stany tunelowe 1-49)
 - o powtórne leczenie (stany tunelowe (50-98)
2. remisja (REM), który dzieli się na 7 stanów tunelowych,
3. niepowodzenie terapii (NT),
4. zgon (ZGON).

Powyższe stany reprezentują status pacjenta i determinują rodzaj terapii. Pacjenci w stanie PL stosują leczenie biologiczne natomiast pacjenci w stanie REM lub NT stosują leczenie standardowe. W ramach stanów PL i REM wyodrębniono stany tunelowe (pacjent opuszcza je w następnym cyklu bezpośrednim po wejściu do stanu – chorzy przechodzą stany docelowe w określonej kolejności). Za pomocą stanów tunelowych odwzorowano zdarzenia, które zachodzą w określonych momentach w czasie: okresową ocenę odpowiedzi na leczenie, osiągnięcie maksymalnego czasu leczenia w programie lekowym. W modelu uwzględniono zmiany ryzyka nawrotu w czasie.

W ramach każdego stanu (poza stanem „ZGON”) wyodrębniono 3 podstany (na rysunku przedstawione w niebieskim prostokącie) opisujące stan zdrowia chorego:

1. PASI 90-100
2. PASI 75-89
3. PASI 0-74

Za pomocą podstanów modelowano odpowiedź pacjenta na leczenie i podejmowano decyzje o kontynuacji lub zaprzestaniu terapii. Macierz przejścia dla podstanów jest uzależniona od stosowanej terapii w stanie, w którym chory aktualnie przebywa. Uwzględniono długość cyklu na poziomie 2 tygodnie, uwzględniono korektę połowy cyklu. Przejścia pomiędzy stanami opisano poniżej:

Stany tunelowe wyodrębnione w ramach stanu PL dzielą się na dwie grupy: pierwsza kwalifikacja, czyli pierwszy raz kiedy pacjent otrzymuje leczenie daną substancją w ramach programu lekowego oraz powtórne leczenie, czyli okres kiedy pacjent powraca do leczenia daną substancją.

Chorzy wchodzący do stanu PL w 1 cyklu zawsze przenoszą się do stanu zdrowia „PASI 0-74”, co jest tożsamy z ciężką łuszczycą lub nawrotem choroby. Następnie w wyniku stosowania terapii mogą trafić do każdego z 3 podstanów opisujących stan zdrowia. W określonym na podstawie programu lekowego momencie następuje ocena odpowiedzi na leczenie. Pacjenci, którzy w momencie oceny odpowiedzi na leczenie znajdują się w stanie zdrowia „PASI 0-74” przenoszą się do stanu NT. Ocena odpowiedzi na leczenie jest przeprowadzana tylko w przypadku pierwszej kwalifikacji na dany lek. Pacjenci, którzy znajdują się na ponownej terapii nie są oceniani. Pacjenci, którzy dojdą do ostatniego cyklu terapii w PL przenoszą się do stanu REM. Chorzy w stanie REM mogą trafić do każdego z 3 podstanów opisujących stan zdrowia. Chorzy mogą przebywać w stanie REM do momentu wystąpienia nawrotu. Ryzyko wystąpienia nawrotu zależy od czasu przebywania w stanie REM. W przypadku wystąpienia nawrotu chorzy zmieniają stan zdrowia na „PASI 0-74” niezależnie od tego w jakim stanie zdrowia znajdowali się przed wystąpieniem nawrotu. Chorzy w stanie NT mogą trafić do każdego z 3 podstanów opisujących stan zdrowia. Stan NT można opuścić tylko w momencie zgonu. Do stanu ZGON można przejść w dowolnym momencie z każdego stanu w modelu.

W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione w analizie technologii lekowe z uwzględnieniem maksymalnej długości terapii oraz czasu kiedy następuje ocena skuteczności leczenia (ewentualne wykluczenie pacjenta z programu).

Tabela 30. Porównanie schematów leczenia lekami biologicznymi

Parametr	Maksymalna długość leczenia (liczba tygodni)	Czas do oceny skuteczności leczenia (liczba tygodni)
TIL (tyl drakizumab)	96	28
ADA (adalimumab)	96	28
ETA (Etanercept)	96	12
INF (infl ksymb)	96	14
UST (ustekinumab)	96	28
SEK (sekukinumab)	96	28
IKS (iksekizumab)	96	16

W modelu ekonomicznym, w którym każda z technologii jest stosowana przez 96 tygodni. Po osiągnięciu maksymalnej długości leczenia pacjent może rozpocząć kolejny cykl terapii w przypadku wystąpienia nawrotu choroby. Liczba cykli terapii nie jest ograniczona, tzn. mogą być one powtarzane tak długo, jak długo chory odpowiada na leczenie. Przed upływem tego okresu terapia może zostać zakończona w trakcie oceny skuteczności z powodu nieosiągnięcia odpowiedzi na poziomie PASI 75 lub z powodu działań niepożądanych. Założono, że stwierdzenie nieskuteczności może nastąpić tylko w określonym zapisami Programu lekowego tygodniu (czas do oceny skuteczności). Nie jest możliwe wykluczenie pacjenta z powodu nieskuteczności w żadnym innym tygodniu terapii.

Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili zarówno jednokierunkową, deterministyczną jak i probabilistyczną (jedynie dla porównania TIL vs UST) analizę wrażliwości. Testowane parametry wraz z ich wartościami oraz wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 6.3.2. „Wyniki analizy wrażliwości”.

Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„W modelu przyjęto uproszczony model terapeutyczny, w którym chorzy mają w każdym ramieniu dostępny tylko jeden lek biologiczny. Nie uwzględniono możliwości zmiany leku biologicznego na inny, pomimo że *Program lekowy* dopuszcza zmianę leku na inny na warunkach określonych w sekcji C. „Kryteria i warunki zmiany terapii”. Powyższe uproszczenie może nie odbiegać istotnie od realiów w praktyce klinicznej. Po pierwsze, zgodnie z punktem C.1. *Programu lekowego* zmiana terapii jest możliwa tylko w następujących sytuacjach:

- wystąpienie nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze lub
- wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem substancji czynnej, których uniknięcie jest możliwe po podaniu innej substancji czynnej, lub
- stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania substancji czynnej leku biologicznego.

Powyższe zapisy nie umożliwiają natomiast zmiany terapii w sytuacji braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie. Po drugie, zgodnie z Programem lekowym każda zmiana terapii wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej natomiast w protokołach z posiedzeń zespołu pojawiają się tylko nieliczne wzmianki dotyczące pacjentów zmieniających terapie, co świadczy o tym, że zmiana terapii nie jest częstą praktyką. W związku z tym, założenie modelu o braku zmiany leczenia biologicznego stanowi stosunkowo dobre przybliżenie rzeczywistości.

Modelowanie odpowiedzi na leczenie przeprowadzono wykorzystując jednorodny łańcuch Markowa, czyli taki w którym macierz przejścia jest stała w czasie. Oznacza to, że prawdopodobieństwo przejścia z jednego stanu do drugiego stanu zależy tylko od tego w jakim stanie pacjent znajduje się w danej chwili i nie zależy od jego historii leczenia. Alternatywnym rozwiązaniem jest zastosowanie modelu niejednorodnego, czyli takiego w którym macierz przejścia zmienia się w czasie. Skonstruowany w arkuszu kalkulacyjnym model pozwala na zaadoptowanie obu rozwiązań, o ile dostępne byłyby dane niezbędne do oszacowania macierzy przejścia zmieniających się w czasie. Na podstawie dostępnych zagregowanych danych nie można zidentyfikować typu modelu, ponieważ nie zawierają one informacji o indywidualnych przejściach a jedynie o tym jaki jest wynik procesu Markowa. Innymi słowy oba modele charakteryzowałyby się jednakowo dobrym dopasowaniem. Model jednorodny jest prostszy, wymaga mniejszej liczby założeń i daje dobre dopasowanie. Przyjęcie modelu jednorodnego ma jednak implikacje dotyczące założenia, o którym mowa poniżej.

Założono, że stwierdzenie nieskuteczności może nastąpić tylko w początkowym okresie podawania leku, w określonym zapisami Programu lekowego tygodniu. Nie jest możliwe wykluczenie pacjenta z powodu nieskuteczności w żadnym innym tygodniu terapii. Jak wskazano wcześniej efekty zdrowotne modelowano za pomocą jednorodnego łańcucha Markowa. Oznacza to, że prawdopodobieństwo przejścia do stanu PASI 0-74 i braku odpowiedzi jest stałe w każdym cyklu. Innymi słowy, gdyby oceny skuteczności odbywałyby się częściej w modelu za każdym razem z leczenia wypadałby pewien, stały odsetek pacjentów. To stałoby w sprzeczności z wnioskami postawionymi na podstawie analizy protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy

Plackowatej, z których wynika, że wykluczenie pacjentów z *Programu lekowego* zdarza się rzadko. Zgodnie z protokołem nr 24 od początku trwania programu do czerwca 2017 roku udział w programie zakończyło 62 pacjentów, natomiast zgodnie z protokołem nr 27 prawie półtora roku później liczba ta wzrosła o jedynie 5 pacjentów. Założenie o braku kolejnych ocen skuteczności sprawia, że modelowanie bardziej odpowiada praktyce klinicznej”.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W poniższych tabelach przedstawiono wartości kluczowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 31. Zestawienie kluczowych założeń i danych wejściowych modelu farmakoekonomicznego

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Źródła danych dla wartości parametru
Horyzont czasowy	30 lat	Założenie
Stopy dyskonta kosztów i efektów zdrowotnych	5% i 3,5%	Wytyczne AOTMiT
Dane demograficzne	Wiek: 45,2 (SD:13,5) lat; Odsetek kobiet: 29%; Śr. masa ciała: 88,6 (SD: 22) kg; Odsetek osób pow. 100 kg: 30%; Odsetek osób stosujących TIL 200mg: [redacted]	Reich 2017, dane Wnioskodawcy [redacted]
Prawdopodobieństwo zgonu	Na rok: 1,35%; Na cykl: 0,05%	Gelfand 2007
Obniżka użyteczności związana z wystąpieniem działań niepożądanych	Ciężka infekcja: -0,195 (Dla pozostałych DN nie uwzględniono obniżek użyteczności)	Tolley 2013
Cela leku Ilumetri	[redacted]	Dane Wnioskodawcy
Koszty podania leków biologicznych	108,16	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 30/2019/DGL
Koszty monitorowania leków biologicznych	Na rok: 778,75 Na cykl: 29,95	
BSC na 1 cykl	Stan NT (niepowodzenie terapii): 110,62 Stan REM (remisja): 50,04	Fonia 2010, Wykaz leków refundowanych, Dane NFZ
Koszty fototerapii, na rok	Stan NT: 409,37 Stan REM: 39,57	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 88/2019/DSOZ
Koszty monitorowania BSC, na rok	Stan NT: 466,32 Stan REM: 236,64	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 88/2019/DSOZ

Tabela 32. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu

Stan w modelu	TIL 100	TIL 200	ETA	ADA	INF	UST	SEK	IKS	BSC
PASI 90+	0,8540	0,8540	0,8540	0,8540	0,8540	0,8540	0,8540	0,8540	0,8540
PASI 75-90	0,8143	0,8143	0,8143	0,8143	0,8143	0,8143	0,8143	0,8143	0,8143
PASI 0-74	0,7395	0,7714	0,7457	0,7272	0,7825	0,7870	0,7857	0,7858	0,7005

Tabela 33. Mediana czasu do nawrotu choroby dla technologii medycznych uwzględnionych w analizie

Technologia	Mediana czasu do nawrotu (tygodnie)	Źródło
TIL 200	[redacted]	[redacted]
ETA	12,1	Chiu 2019
ADA	18,0	Chiu 2019
INF	19,5	Chiu 2019
UST	22,0	Chiu 2019
SEK	28,0	Chiu 2019
IKS	20,4	Umezawa 2018

Tabela 34. Koszty leków biologicznych w zależności od długości trwania terapii (na cykl / koszt sumaryczny) [PLN]

Długość leczenia (tyg.)	Wersja bez RSS		Wersja z RSS		INF	SEK	IKS	ADA	UST	ETA
	TIL 100	TIL 200	TIL 100	TIL 200						
0										
2										
4										
6										
8										
10										
12										
14										
16										
18										
20										
22										
24										
26										
28										
30										
32										
34										
36										
38										
40										
42										
44										
46										
48										
50										
52										

Długość leczenia (tyg.)	Wersja bez RSS		Wersja z RSS		INF	SEK	IKS	ADA	UST	ETA
	TIL 100	TIL 200	TIL 100	TIL 200						
54	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
56	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
58	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
60	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
62	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
64	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
66	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
68	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
70	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
72	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
74	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
76	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
78	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
80	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
82	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
84	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
86	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
88	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
90	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
92	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
94	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Suma	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
	■		■							

Tabela 35. Macierze przejść w czasie trwania leczenia wykorzystane w modelu ekonomicznym.

Stan zdrowia	PASI 90+	PASI 75-90	PASI 0-74
TIL 100			
PASI 90+	81%	19%	0%
PASI 75-90	55%	30%	15%
PASI 75-	0%	16%	84%
TIL 200			
PASI 90+	85%	15%	0%
PASI 75-90	59%	23%	18%
PASI 75-	0%	16%	84%
ETA			
PASI 90+	69%	31%	0%
PASI 75-90	43%	42%	15%
PASI 75-	0%	13%	87%
ADA			
PASI 90+	77%	23%	0%
PASI 75-90	51%	29%	20%
PASI 75-	0%	14%	86%
INF			
PASI 90+	87%	13%	0%
PASI 75-90	61%	33%	6%
PASI 75-	0%	19%	81%
UST			
PASI 90+	79%	21%	0%
PASI 75-90	53%	29%	18%
PASI 75-	0%	15%	85%
SEK			
PASI 90+	85%	15%	0%
PASI 75-90	59%	31%	9%
PASI 75-	0%	18%	82%
IKS			
PASI 90+	93%	7%	0%
PASI 75-90	67%	7%	26%
PASI 75-	0%	17%	83%
BSC			
PASI 90+	47%	53%	0%
PASI 75-90	22%	52%	26%
PASI 75-	0%	1%	99%

Pozostałe dane przedstawiono szczegółowo w AE Wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W poniższej tabeli przedstawiono wartości współczynnika ICUR uzyskane przez autorów AE wnioskodawcy. Poniższe wyniki odnoszą się do perspektywy NFZ, wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) są praktycznie tożsame. Szczegółowe wyniki znajdują się w AE Wnioskodawcy (rozdz. 10. „Wyniki analizy”).

Tabela 36. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa NFZ

Strategia leczenia	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (TIL vs. komparator)		ICUR [PLN/QALY]
	Koszty [PLN]	QALY	Koszty [PLN]	QALY	
TIL vs ETA					
TIL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ETA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TIL vs ADA					
TIL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ADA	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TIL vs INF					
TIL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
INF	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TIL vs UST					
TIL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
UST	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TIL vs SEK					
TIL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
SEK	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
TIL vs IKS					
TIL	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
IKS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* - wyniki z RSS / bez RSS

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Aktualna wysokość progu opłacalności wynosi 147 024 PLN.

Oszacowana, uwzględniająca założenia analizy podstawowej wnioskodawcy, cena progowa zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku wynosi:

- Dla porównania TIL vs ETA: [redacted]
- Dla porównania TIL vs ADA: [redacted]
- Dla porównania TIL vs INF: [redacted]
- Dla porównania TIL vs UST: [redacted]
- Dla porównania TIL vs SEK: [redacted]
- Dla porównania TIL vs IKS: [redacted]

Wnioskowana cena zbytu netto za opakowanie leku wynosi [redacted]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wykorzystane w celu przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości rozkłady, wraz z ich parametrami, przedstawiono szczegółowo w AE wnioskodawcy (rozdz. 12 „Wielokierunkowa analiza wrażliwości”).



Rysunek 2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania TIL vs UST.

Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Tabela 37. Parametry uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości.

Parametr	Testowane scenariusze	Uzasadnienie zakresu zmienności
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Poniżej kluczowe wnioski z analizy wrażliwości dla porównania TIL z poszczególnymi interwencjami, dla wariantu uwzględniającego zaproponowany RSS:

[redacted]

[redacted]

[redacted]



Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w AE wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskowaną interwencję porównano ze wszystkimi lekami refundowanymi w ramach programu lekowego B.47.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
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	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie uwzględniono 30-letni horyzont czasowy, który jest wystarczający do uchwycenia różnic porównywanych interwencji.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT uwzględniono 5% stopę dyskonta dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Autorzy AE wnioskodawcy wykonali zarówno probabilistyczną jak i deterministyczną, jednokierunkową analizę wrażliwości. Należy zauważyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości została przedstawiona jedynie dla porównania TIV vs UST.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Kluczowym ograniczeniem jest brak badań bezpośrednio porównujących TIL z ADA, INF, UST, SEK i IKS, dostępne jest jedynie RCT porównujące TIL z ETA. Brak jest również danych długookresowych w kontekście długości horyzontu czasowego analizy (30 lat), co wpływa na zwiększenie niepewności związanej z wynikami analizy podstawowej

szczegóły przedstawiono w rozdziale 5.2.3 „Wyniki analizy wrażliwości”);

Analizując wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości można zauważyć, że jednym z kluczowych parametrów jest

Dodatkowo, szczególnie w przypadku porównania

W przypadku wszystkich porównań znaczący wpływ ma również założenie odnośnie odsetka pacjentów stosujących TIL w dawce 200 mg.

).

Duży wpływ na wyniki analizy (TIL vs UST) mają założenia odnośnie odsetka pacjentów o wadze > 100 kg – pacjenci tacy stosują dwa razy wyższą dawkę UST co ma zasadniczy wpływ na koszt tej terapii – parametr testowano w ramach analizy wrażliwości –

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym.

Należy zwrócić uwagę, że w przypadku wszystkich, poza TIL vs ETA, porównań bazowano na wynikach metaanalizy sieciowej – brak badań bezpośrednio porównujących uwzględnione technologie. Wszystkie ograniczenia analizy klinicznej mają bezpośrednie przełożenie na wiarygodność wyników przedstawionej analizy ekonomicznej.

Warto również zwrócić uwagę na niepewność danych dotyczących odsetka pacjentów stosujących TIL w dawce 200 mg

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji nie stwierdzili potrzeby wykonywania obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie opłacalności stosowania produktu leczniczego Ilumetri (tyl drakizumab) w leczeniu chorych na umiarkowaną i ciężką postać łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L.40.0)”.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej stanowią dorośli chorzy z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej spełniający kryteria kwalifikacji określone w projekcie wnioskowanego programu lekowego.

Ocenianą interwencję – tyl drakizumab – porównano ze wszystkim substancjami czynnymi refundowanymi w ramach programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L.40.0)”: etanercept, adalimumab, infliksymab, ustekinumab, sekukinumab oraz iksekizumab.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) w 30-letnim horyzoncie czasowym. Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Analizę przeprowadzono zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej (NFZ+pacjent), w niniejszej analizie weryfikacyjnej przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego, które można uznać za praktycznie tożsame z wynikami z perspektywy wspólnej.

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące kategorie bezpośrednich kosztów medycznych: koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia wspomagającego, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia. Koszty kwalifikacji pacjentów do programu lekowego stanowią koszty nieróżnicujące, z tego powodu nie uwzględniono ich w niniejszej analizie. W obliczeniach uwzględniono założenia proponowane w ramach umowy podziału ryzyka (RSS), wyniki analizy zaprezentowano w wariantach uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowany RSS.

Model farmakoekonomiczny został skonstruowany w środowisku *Microsoft Office Excel* z wykorzystaniem języka programowania *Visual Basic for Application (VBA)*. W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych opracowano model Markowa, w którym uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny. Kluczowym ograniczeniem jest brak badań bezpośrednio porównujących TIL z ADA, INF, UST, SEK i IKS, dostępne jest jedynie RCT porównujące TIL z ETA. Brak jest również danych długookresowych w kontekście długości horyzontu czasowego analizy (20 lat), co wpływa na zwiększenie niepewności związanej z wynikami analizy podstawowej.

Analizując wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości można zauważyć, że kluczowe parametry to

Wyniki:

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ilumetri (tyl-drakizumab) w leczeniu chorych na umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego B.47 Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L.40.0). Ponadto, w ramach niniejszej analizy oceniano etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Ilumetri w przedstawionym wskazaniu.”

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od września 2020 roku do końca sierpnia 2022 r.

Uwaga Agencji:

Należy zwrócić uwagę, że przyjęty horyzont czasowy (od września 2020 r.) nie jest realny do osiągnięcia w praktyce. Nieprawidłowość ta nie ma wpływu na wnioskowanie.

Kluczowe założenia

W analizie rozważono dwa scenariusze:

scenariusz istniejący – zakłada, że technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego,

scenariusz nowy – zakłada, że technologia wnioskowana jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.

Populacja docelowa

Populacja docelowa obejmuje dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Wskazanie wnioskowane obejmuje zatem węższą populację niż zarejestrowane, określone w ChPL Ilumetri. Wnioskodawca przyjął, że populację docelową (w przeliczeniu na rok) stanowią chorzy, którzy rozpoczynają nową w rozumieniu zapisów programu lekowego terapię lekami biologicznymi a także ci spośród pacjentów kontynuujących leczenie w programie lekowym, którzy zmieniają lek w trakcie terapii. Populację docelową, w tym warianty skrajne, oszacowano na podstawie

Udziały

Udziały w rynku określono przy pomocy techniki regresji statystycznej. Do obserwowanych historycznie udziałów w rynku dopasowano funkcję, której zmiennymi są pewne obiektywne charakterystyki terapii – ta metoda pozwala

na wykrycie zależności wyjaśniających wpływ tych zmiennych na pozycję rynkową leku. Zgodnie z przyjętą metodyką oszacowano udziały dla tyl drakizumabu (oraz komparatorów) odrębnie dla grupy chorych z nowo rozpoczętymi terapiami oraz dla grupy chorych zmieniających lek.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia wspomagającego, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia. Koszt kwalifikacji chorych do leczenia w programie lekowym uznano za nieróżniący. Kategorie kosztowe, których nie scharakteryzowano w analizie BIA zostały przedstawione w ramach analizy ekonomicznej.

Wszystkie koszty oszacowano zgodnie z metodyką opisaną w analizie ekonomicznej, w szczególności koszty BSC. W tabeli 10 w BIA wnioskodawcy przedstawiono koszty całkowite terapii lekami biologicznymi stanowiące sumę kosztu leków, kosztu podania, kosztu zdarzeń niepożądanych oraz kosztu monitorowania.

Wnioskowana cena zbytu netto produktu leczniczego Ilumetri wynosi

W analizie uwzględniono finansowanie leku w nowej, oddzielnej grupie limitowej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wartości wybranych parametrów wykorzystanych w analizie BIA wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Wykaz wybranych parametrów wykorzystanych w analizie BIA wnioskodawcy.

Nazwa parametru*	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy analizy	2 lata	Założenie
Udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych UST / ADA / ETA / INF / SEK / IKS / TIL scenariusz istniejący [%]		Określono przy pomocy techniki regresji statystycznej (szczegóły przedstawiono w BIA wnioskodawcy, Rozdział 2.5.4.1)
Udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych UST / ADA / ETA / INF / SEK / IKS / TIL scenariusz nowy [%]		
Liczba dni w roku	364	Założenie
Długość stosowania leków w ramach programu lekowego	96 tyg.	Program lekowy
		Dane wnioskodawcy
		Dane wnioskodawcy

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■

W poniższych tabeli przedstawiono wyniki BIA wnioskodawcy z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS / bez RSS)			
	RSS		Bez RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszt TIL (Illumetri)	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszt TIL (Illumetri)	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Wynik inkrementalny				
Koszt TIL (Illumetri)	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Brak danych. Preparat Ilumetri nie był dotychczas refundowany w ramach programu lekowego. Populacja docelowa jest węższa od populacji określonej kodem ICD L40.0.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Założona we wniosku wielkość dostaw leku Ilumetri pokrywa zapotrzebowanie oszacowane w wariancie prawdopodobnym BIA, zarówno w wariancie z, jak i bez, RSS
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Produkt leczniczy Ilumetri będzie dostępny w ramach programu lekowego, czyli bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości w zakresie m.in. [redacted]

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono 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,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości.

Liczebność populacji docelowej wydaje się oszacowana prawidłowo. Potwierdza to również opinia eksperta klinicznego ankietyowanego przez Agencję. Według Konsultanta Wojewódzkiego (KW) w dziedzinie dermatologii i wenerologii – Pani prof. Ireny Waleckiej-Harniczek, liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi ok 50-100 pacjentów rocznie (oszacowanie własne eksperta oparte o protokoły Zespołu Koordynującego ds. Łuszczycy Plackowatej). Należy zatem uznać, że estymacja populacji docelowej przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zbliżona do oszacowań KW.

Poniżej przedstawiono aktualne udziały w rynku technologii konkurencyjnych wobec tyl-drakizumabu wskazane przez ankietowanego eksperta (grupa pacjentów z nowo rozpoczętą terapią w ramach wnioskowanego PL):

Tabela 43. Porównanie danych przedstawionych przez ankietowanego eksperta z danymi wnioskodawcy w zakresie udziałów w rynku poszczególnych leków stosowanych w PL B.47 w scenariuszu istniejącym.

Lek	Ekspert ankietowany przez AOTMiT	Oszacowania wnioskodawcy	Różnica (wnioskodawca vs ekspert)
Adalimumab	27%	[redacted]	[redacted]
Ustekinumab	25%	[redacted]	[redacted]
Inflixymab	19%	[redacted]	[redacted]
Etanercept	1%	[redacted]	[redacted]
Iksekizumab	12%	[redacted]	[redacted]
Sekukinumab	16%	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z nadesłaną do AOTMiT opinią ekspercką, w grupie nowych rozpoczętych terapii po objęciu wnioskowanej terapii refundacją, na tyl-drakizumab najprawdopodobniej przejdzie od 5 do 10% pacjentów z każdej technologii. Poniżej przedstawiono oszacowane przez eksperta udziały w rynku dla grupy pacjentów z nowo rozpoczętą terapią w ramach wnioskowanego PL w scenariuszu nowym:

Tabela 44. Porównanie danych przedstawionych przez ankietowanego eksperta z danymi wnioskodawcy w zakresie udziałów w rynku poszczególnych leków stosowanych w PL B.47 w scenariuszu nowym.

Lek	Ekspert ankietowany przez AOTMiT*	Oszacowania wnioskodawcy	Różnica (wnioskodawca vs ekspert)
Adalimumab	24%	[redacted]	[redacted]
Ustekinumab	22%	[redacted]	[redacted]
Inflixymab	17%	[redacted]	[redacted]
Etanercept	1%	[redacted]	[redacted]
Iksekizumab	11%	[redacted]	[redacted]
Sekukinumab	14%	[redacted]	[redacted]
Tyl-drakizumab	11%	[redacted]	[redacted]

*założono maksymalny i identyczny dla każdej grupy leków odpływ pacjentów to terapii tyl-drakizumabem (10%), oszacowane na podstawie wartości bezwzględnych dostarczonych przez eksperta.

W odniesieniu do grupy pacjentów zmieniających lek ekspert nie przedstawił precyzyjnych oszacowań, a więc porównanie z estymacją wnioskodawcy jest niemożliwe. Z opinii eksperta wynika jednak, że w tej grupie pacjentów szczególnie wysoki udział będą miały iksekizumab, sekukinumab i ustekinumab, [redacted]. Zdaniem eksperta, podobnie jak w grupie nowo rozpoczętych terapii, w grupie zmieniających terapię tyl-drakizumab najprawdopodobniej przejmie od 5 do 10% pacjentów z każdej technologii, [redacted]

Z powyższego porównania wynika, że występują pewne różnice w oszacowaniu udziałów stosowanych technologii w grupie nowo rozpoczętych terapii między danymi eksperta a estymacją wnioskodawcy. Należy jednak zwrócić uwagę, [redacted]

Warto również zwrócić uwagę na niepewność oszacowań udziałów w rynku dla poszczególnych leków objętych PL ze względu na trudny do przewidzenia wpływ wielu zmiennych na przepływ pacjentów.

Wszystkie koszty terapii technologii wnioskowanej oraz pozostałych opcji terapeutycznych oszacowano zgodnie z metodyką opisaną w analizie ekonomicznej, zatem ograniczenia określone w Rozdziale 5 mają również znaczenie w analizie wpływu na budżet”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca oszacował warianty minimalny i maksymalny analizy BIA. W poniższej tabeli przedstawiono liczebność populacji docelowej w wariantach minimalnym i maksymalnym analizy.

Tabela 45. Liczebność populacji docelowej – warianty skrajne

Populacja	minimalny		maksymalny	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (liczba pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku)	■	■	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■	■	■	■

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości, w tym warianty skrajne analizy.

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet – warianty skrajne (koszty inkrementalne) [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	RSS		Bez RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant minimalny				
Koszt TIL (Ilumetri)	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Wariant maksymalny				
Koszt TIL (Ilumetri)	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■



W poniższej tabeli zestawiono parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości, które wnioskodawca testował w ramach BIA.

Tabela 47. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru	
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■
■	■	■	■



6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Agencja nie zidentyfikowała obszarów analizy wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie skutków finansowych dla płatnika publicznego związanych z objęciem refundacją produktu leczniczego Ilumetri (tyltrakizumab) w leczeniu chorych na umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L.40.0)”.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Należy zwrócić uwagę, że przyjęty horyzont czasowy (od września 2020 r.) nie jest realny do osiągnięcia w praktyce.

W analizie rozważono dwa scenariusze: (1) technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (scenariusz istniejący) oraz (2) technologia wnioskowana jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego (scenariusz nowy).

Populacja docelowa obejmuje dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, spełniających kryteria włączenia do programu lekowego (pacjenci po raz pierwszy rozpoczynający terapię w programie lekowym oraz pacjenci już objęci programem lekowym, ale zmieniający lek). Wskazanie wnioskowane obejmuje zatem węższą populację niż zarejestrowane, określone w ChPL Ilumetri.

Udziały w rynku w grupie nowych rozpoczętych terapii określono przy pomocy techniki regresji statystycznej (odrębnie dla grupy chorych z nowo rozpoczętymi terapiami oraz dla grupy chorych zmieniających terapię).

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych: koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty leczenia wspomagającego, koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Wnioskowana cena zbytu netto produktu leczniczego Ilumetri wynosi

Wyniki:

W perspektywie NFZ, w wariantcie z RSS, refundacja wnioskowanej technologii

- Analiza wrażliwości

Dodatkowo przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości w zakresie m.in.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Propozycje wnioskodawcy pokrywają wzrost wydatków oszacowany w ramach analizy wpływu na budżet.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 2 opinie, ze względu na konflikt interesów Prezesa Agencji dopuścił tylko jedną opinię, którą przedstawiono poniżej.

Tabela 48. Uwagi do zaproponowanego programu lekowego - Prof. nadzw. dr hab. n. med. Ireny Waleckiej-Herniczek - Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii

Część programu	Uwagi
Kryteria kwalifikacji	„Brak uwag”
Badania przy kwalifikacji do leczenia	„RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 1 roku przed kwalifikacją). Uzasadnione zarówno ze względów medycznych jak i ekonomicznych.”
Monitorowanie leczenia	„Brak uwag”
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	„Brak uwag”
Czas leczenia w programie	„Postulowane przez PTD oraz Konsultanta Krajowego ds. Dermatologii i wenerologii zniesienie w programie ograniczenia czasowego w leczeniu.”
Kryteria wyłączenia	„Brak uwag”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Ilumetri w umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.07.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Ilumetri”, „tildrakizumab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji, z których 3 były pozytywne (HAS 2020, SMC 2019, PBAC 2018), jedna pozytywna warunkowa (NICE 2019) i jedna negatywna (AWMSG 2018). Wszystkie rekomendacje odnosiły się do dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Dodatkowo NCPE jest w trakcie przygotowywania rekomendacji.

Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne dla leku Ilumetri

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2020 (Francja)	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z niepowodzeniem co najmniej dwóch terapii (niebiologiczne leczenie systemowe, fototerapia)	<u>Pozytywna</u> Wykazano wyższość tylindakizumabu w dawce 100 mg i 200 mg w porównaniu z placebo pod względem odpowiedzi PASI 75/90/100 i odpowiedzi PGA 0 lub 1 oraz wykazano wyższość tylindakizumabu w porównaniu z etanerceptem.
NICE 2019 (Wielka Brytania)	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.	<u>Pozytywna warunkowa</u> Tylindakizumab jest rekomendowany jako alternatywna (względem innych biologicznych terapii systemowych) opcja leczenia u chorych na łuszczycę plackowatą tylko wtedy, gdy: - choroba przebiega z ciężkim nasileniem, co zdefiniowano jako wynik w skali PASI ≥ 10 oraz DLQI ≥ 10 ; - terapia innymi lekami systemowymi okazała się nieskuteczna (włączając: cyklosporynę, metotreksat i fotochemioterapię) lub gdy istnieją przeciwwskazania do jej stosowania lub brak tolerancji; - produkt odpowiedzialny zapewni odpowiednio ustaloną cenę produktu leczniczego.
SMC 2019 (Szkocja)	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, kwalifikujący się do terapii systemowej.	<u>Pozytywna</u> Tylindakizumab jest rekomendowany do ograniczonego stosowania u chorych, którzy nie zareagowali na konwencjonalne terapie ogólnoustrojowe (w tym cyklosporynę, metotreksat i fototerapię), nie tolerują ich lub istnieją u nich przeciwwskazania do stosowania wymienionych terapii.
AWMSG 2018 (Walia)	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, kwalifikujący się do terapii systemowej.	<u>Negatywna</u> Wniosek o wydanie rekomendacji spełniał kryteria odrzucenia w związku z oceną NICE (w czasie wydania rekomendacji przez AWMSG NICE był już w trakcie prac nad rekomendacją).
PBAC 2018 (Australia)	Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, kwalifikujący się do terapii systemowej.	<u>Pozytywna</u> PBAC uznała, że kliniczna potrzeba dodatkowego leku z grupy bLMPCh była niska, jednakże przyznano, że rekomendacja dodatkowego produktu leczniczego może wiązać się z korzyścią dla części chorych. PBAC uznała, że wydanie pozytywnej rekomendacji dla tylindakizumabu będzie miało minimalny wpływ na budżet Programu Świadczeń Farmaceutycznych (PBS, ang. Pharmaceutical Benefits Scheme).

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 50. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS
Austria			
Belgia			
Bułgaria			
Chorwacja			
Cypr			
Czechy			
Dania			
Estonia			
Finlandia			
Francja			
Grecja			
Hiszpania			
Holandia			
Irlandia			
Islandia			
Liechtenstein			
Litwa			
Luksemburg			
Łotwa			
Malta			
Niemcy			
Norwegia			
Portugalia			
Rumunia			
Słowacja			
Słowenia			
Szwajcaria			
Szwecja			
Węgry			
Wielka Brytania			
Włochy			

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita.

Wnioskowany lek jest finansowany

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 05.03.2020 r., znak PLR.4600.1922.2019.12.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 2020 r., poz. 357) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ilumetri (tyl drakizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg tyl drakizumabu w 1 ml, 1 ampułko-strzykawka, EAN: 08430308131700 w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej(ICD-10 L40.0)”.

Problem zdrowotny

Łuszczycza (ICD-101: L.40.0) jest autoimmunologiczną, przewlekłą, nawracającą i wieloczynnikową chorobą zapalną skóry o trudnym do przewidzenia przebiegu, charakteryzującą się hiperproliferacją keratynocytów oraz naciekiem komórek układu immunologicznego, takich jak limfocyty T, komórki dendrytyczne, makrofagi i neutrofile.

Częstość występowania łuszczycy wśród dorosłych waha się od 0,51% do 11,43% populacji, u dzieci – od 0 do 1,37%, i jest zależna od wieku, rejonu geograficznego oraz podłoża genetycznego danej osoby. Najwięcej zachorowań na łuszczycę obserwuje się u osób rasy białej (w szczególności u mieszkańców Europy północnej), najmniej wśród Azjatów oraz Inuitów. Łuszczycza występuje z taką samą częstością u obu płci, choroba może się manifestować w każdym wieku.

Szacunkowa częstość występowania łuszczycy w Polsce wynosi ok. 2%. Niektóre źródła podają, że choroba ta dotyczy nawet 3% populacji. Choroba dotyczy głównie osób w wieku od 41 do 60 lat. W latach 2008–2015 odnotowano także wyraźny wzrost liczby chorych na łuszczycę leczonych w warunkach szpitalnych. Może to być spowodowane niepowodzeniem leczenia ambulatoryjnego, częstszym wdrażaniem terapii ogólnoustrojowej oraz większymi oczekiwaniami chorych dotyczącymi efektów leczenia. U około 2/3 chorych łuszczycza ma przebieg łagodny, u pozostałych chorych rozwijają się łuszczycza u nasileniu ciężkim (łuszczycowe zapalenie stawów, erythrodermia łuszczycowa, łuszczycza krostkowa). Początek, przebieg i obraz kliniczny łuszczycy mogą być różne i często zależą od czynników genetycznych, immunologicznych, wieku, płci oraz uwarunkowań środowiskowych. U 10-30% chorych z łuszczycą rozwija się łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS), które może prowadzić do inwalidztwa.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 7 wytycznych: polskie PTD 2020, europejskie EDF/EADV/IPC 2015/2017, amerykańskie AAD-NPF 2019, francuskie FSD 2018, brytyjskie NICE 2017/2019 i BAD 2017 oraz włoskie Gisondi 2017. Spośród odnalezionych wytycznych jedynie wytyczne PTD 2020, NICE 2019 i AAD-NPF 2019 odniosły się do tyl drakizumabu co prawdopodobnie wynika z faktu jego rejestracji w 2018 r. Polskie wytyczne PTD 2020 wyszczególniają, iż obecnie w Polsce stosowane są trzy leki hamujące działanie IL-23: guselkumab, ryzankizumab i tyl drakizumab. Leki te wykazują dużą skuteczność (PASI75 uzyskuje około 80–90% chorych, a PASI-90 około 70%) i korzystny profil bezpieczeństwa. Zgodnie z rekomendacji AAD-NPF tyl drakizumab jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Jednak żadne z wytycznych nie uważa wyższości czy niższości tyl drakizumabu w stosunku do pozostałych terapii. Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej zalecają rozpoczęcie terapii lekami biologicznymi po niepowodzeniu terapii systemowej np. metotreksatem lub cyklosporyną. Rekomendowane leki biologiczne to: iksekizumab (IKS), sekukinumab (SEK), ustekinumab (UST), brodalumab (BRO), guselkumab (GUS), ryzankizumab (RIS) oraz tyl drakizumabu (TIL) – zalecane u chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których stwierdzono niepowodzenie, przeciwwskazania lub nietolerancję terapii lekami systemowymi.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory uwzględniono adalimumab, etanercept, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab oraz ustekinumab – wszystkie substancje czynne refundowane w ramach programu lekowego B.47.

Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

TIL vs ETA (porównanie bezpośrednie. RCT)

Skuteczność

Odpowiedź na leczenie w skali PASI

Pacjenci stosujący terapię TIL w dawce 100 mg i 200 mg istotnie statystycznie częściej osiągnęli odpowiedź na leczenie niż pacjenci stosujący etanercept, w okresie 12 i 28 tygodni. Warto zauważyć, że w pierwszych 12 tygodniach terapii pacjenci z grupy kontrolnej przyjmowali wysoką dawkę ETA – 50 mg dwa razy w tygodniu.

Aktywność choroby

Po 28 tygodniach leczenia w przypadku TIL 100 mg wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie nasilenia objawów i jednocześnie braku takiego efektu w grupie ETA. W analizie TIL 200 mg odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami na korzyść TIL w okresie obserwacji 12 i 28 tygodni.

Ocena jakości życia

W okresie obserwacji 12 tygodni, odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik w skali DLQI 0 lub 1 był wyższy w grupie TIL 100 mg w porównaniu z ETA, jednak różnice nie były istotne statystycznie. W 28 tygodniu odnotowano znaczny wzrost odsetka pacjentów, w grupie TIL 100 mg ok. 14% wzrost, a w grupie ETA ok. 3%, różnice pomiędzy grupami w tym okresie obserwacji były istotne statystycznie.

Ocena czasu do wystąpienia nawrotu choroby

Bezpieczeństwo

Zgony

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania zgonów. Stwierdzono 1 przypadek zgonu w grupie TIL 100 mg, w przypadku którego nie było możliwe jednoznaczne określenie jego przyczyny (do 28 tygodnia obserwacji). W czasie 148 tygodni łącznie odnotowano 9 zgonów, z których 6 stwierdzono wśród pacjentów z grupy TIL 100 mg i 3 w grupie pacjentów leczonych TIL 200 mg. Zgonów nie powiązano z badanym lekiem.

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane ogółem występowały u pacjentów leczonych TIL 100 mg istotnie statystycznie rzadziej niż w grupie ETA w obydwu okresach obserwacji. Istotność statystyczna została wykazana także w przypadku występowania rumienia w miejscu wkłucia w 12 tygodniu obserwacji, na korzyść ocenianej interwencji. W przypadku analizy pozostałych zaburzeń nie wykazano istotności statystycznej.

TIL vs ADA, ETA, INF, UST, IKS, SEK (NMA - porównanie pośrednie)

Skuteczność

PASI 50

PASI 75

PASI 90

Jakość życia

Bezpieczeństwo

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono randomizowane badanie kliniczne dowodzące wyższości leku wnioskowanego do objęcia refundacją nad refundowanym komparatorem.

Aktualna wysokość progu opłacalności wynosi 147 024 PLN.

Oszacowana, uwzględniająca założenia analizy podstawowej wnioskodawcy, cena progowa zbytu netto za opakowanie wnioskowanego leku wynosi:

- Dla porównania TIL vs ETA:
- Dla porównania TIL vs ADA:
- Dla porównania TIL vs INF:
- Dla porównania TIL vs UST:
- Dla porównania TIL vs SEK:
- Dla porównania TIL vs IKS:

Wnioskowana cena zbytu netto za opakowanie leku wynosi

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji, z których 3 były pozytywne (HAS 2020, SMC 2019, PBAC 2018), jedna pozytywna warunkowa (NICE 2019) i jedna negatywna (AWMSG 2018). Wszystkie rekomendacje odnosiły się do dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Dodatkowo NCPE jest w trakcie przygotowywania rekomendacji.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Waleckiej-Herniczek (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii) zgłosiła uwagi do programu lekowego odnośnie badania przy kwalifikacji do leczenia – „RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 1 roku przed kwalifikacją). Uzasadnione zarówno ze względów medycznych jak i ekonomicznych” oraz czasu leczenia w programie – „Postulowane przez PTD oraz Konsultanta Krajowego ds. Dermatologii i wenerologii zniesienie w programie ograniczenia czasowego w leczeniu”).

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

- Nie przedstawiono kryteriów wyboru, zalet i wad oraz kryteriów doboru danych i metod analizowania w przypadku wszystkich źródeł danych;

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
reSURFACE 1 i reSURFACE 2 (Reich 2017)	Reich K., Papp K. A., Blauvelt A., Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials, <i>Lancet</i> , 2017, 390 (10091): 276-288
reSURFACE 1 i reSURFACE 2 (Reich 2019)	Reich K., Warren R. B., Iversen L. i in., Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

AAD-NPF 2019	Menter A., Strober B.E., Kaplan D.H. i in., Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics, J Am Acad Dermatol 2019, Vol. 80, No. 4: 1029-72
AWMSG 2018	AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group, Tildrakizumab (Ilumetri), Appraisal Information, 21 August 2018 https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/tildrakizumab-ilumetri/
BAD 2017	British Association of Dermatologists, British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis, 2017
EDF/EADV/IPC 2017	European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update Apremilast and Secukinumab EDF in cooperation with EADV and IPC, 2017
EDF/EADV/IPC 2015	European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris Update 2015 EDF in cooperation with EADV and IPC, https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.13354
FSD 2019	Amatore F., Villani A.P., Tauber M. i in., French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2019, 33: 464–483
Gisondi 2017	Gisondi P., Altomare G., Ayala F. i in., Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis, JEADV 2017, 31: 774–790
HAS 2020	https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18557_ILUMETRI_PIC_INS_AvisDef_CT18557.pdf
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence, Psoriasis: assessment and management, Clinical guideline 2012, aktualizacja 2017
NICE 2019	NICE, National Institute for Health and Care Excellence, Tildrakizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis, Technology Appraisal Guidance TA575, Published: 17 April 2019 https://www.nice.org.uk/guidance/ta575/resources/tildrakizumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-pdf-82607144484805
NICE Pathways - psoriasis 2019	https://pathways.nice.org.uk/pathways/psoriasis https://pathways.nice.org.uk/pathways/psoriasis#path=view%3A/pathways/psoriasis/systemic-biological-therapy-for-psoriasis.xml&content=view-index
PBAC 2018	PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document, Tildrakizumab Injection 100 mg in 1 mL single use pre-filled syringe, Ilumya®, Sun Pharma ANZ Pty Ltd, July 2018 http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/tildrakizumab-psd-july-2018.pdf
PTD 2020	Reich A, Adamski Z, Chodorowska G, et al. Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2. Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny. 2020;107(2):110-137. doi:10.5114/dr.2020.95259 https://www.termedia.pl/Luszczyca-Rekomendacje-diagnostyczno-terapeutyczne-Polskiego-Towarzystwa-Dermatologicznego-Czesc-2,56,40643,1,0.html
SMC 2019	SMC, Scottish Medicines Consortium, Tildrakizumab (Ilumetri), Medicines Advice, 2019 https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tildrakizumab-ilumetri-full-smc2167/
Pozostałe publikacje	
Bhosole 2006	Bhosole M.J., Ku karni A., Feldman S.R. i in., Quality of life in patients with psoriasis, Health and Quality of Life Outcomes 2006, 4: 35
Borzęcki 2018	Borzęcki A., Koncewicz A., Raszewska-Famielec M. Dudra-Jastrzębska M., Epidemiologia łuszczycy w Polsce w latach 2008–2015, Przegl Dermatol 2018, 105, 693–700
Chiu 2019	Chiu H.Y., Hui R.C., Tsai T.F. i in., Predictors of time to relapse following ustekinumab withdrawal in patients with psoriasis who had responded to therapy: An eight-year multicenter study., J Am Acad Dermatol. 2019 Jan 28. pii: S0190-9622(19)30142-2
Gelfand 2007	Gelfand J.M., Troxel A.B., Lewis J.D. i in., The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. Arch Dermatol. 2007 Dec;143(12):1493-9.
Kaszuba 2016	Kaszuba A., Uczniak S., Kaszuba A, Łuszczycyca, Dermatologia geriatryczna pod red. Kaszuby A., Szepietowskiego J., Adamskiego Z., Tom I, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2016, 198-202
MPZ 2018	Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie chorób skóry dla województwa małopolskiego 2018, http://www.mpz.mz.gov.pl/wpcontent/uploads/sites/4/2019/06/mapa_potrzeb_zdrowotnych_choroby_skory_malopolskie.pdf
Noe 2018	Noe M., Shin D., Wan M., I in., Objective Measures of Psoriasis Severity Predict Mortality: A Prospective Population-Based Cohort Study., J Invest Dermatol. 2018 Jan;138(1):228-230
Owczarczyk-Saczonek 2014	Owczarczyk-Saczonek A., Placek W., Łuszczycyca jako choroba autoimmunologiczna, Przegl Dermatol 2014, 101: 278-287
Skov 2018	Skov L., Thomsen S.F., Kristensen L.E. i in. Cause-specific mortality in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. Br J Dermatol. 2019 Jan;180(1):100-107, Epub 2018 Sep 26.

Tolley 2013	Tolley K., Goad C., Yi I. i in., Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia, <i>Eur J Health Econ</i> 2013, 14(5);749-59
Umezawa 2018	Umezawa Y., Torisu-Itakura H., Morisaki Y., i in., Long-term efficacy and safety results from an open-label phase III study (UNCOVER-J) in Japanese plaque psoriasis patients: impact of treatment withdrawal and retreatment of ixekizumab, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2019 Mar;33(3):568-576. doi: 10.1111/jdv.15292. Epub 2018 Nov 13.
Wielowieyska-Szybińska 2012	Wielowieyska-Szybińska D., Wojas – Pelc A., Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej, <i>Post Dermatol Alergol</i> 2012, XXIX, 2: 123–127
Zeng 2017	Zeng J., Luo S., Huang Y. i in., Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis, <i>Journal of Dermatology</i> 2017, 44: 863-872

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego: "Ilumetri (tyl drakizumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego", [redacted], Warszawa, 05.12.2019 r.;
- Załącznik 2. Analiza kliniczna: "Ilumetri (tyl drakizumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego", [redacted], Warszawa, 05.12.2019 r.;
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna: "Ilumetri (tyl drakizumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego", [redacted], Warszawa, 05.12.2019 r.;
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet: "Ilumetri (tyl drakizumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego", [redacted], Warszawa, 05.12.2019 r.;
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna: "Ilumetri (tyl drakizumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego", [redacted], Warszawa, 05.12.2019 r.;