



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Hyrimoz (adalimumab)
we wskazaniu:

[REDACTED]

umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy
zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są
kandydatami do leczenia systemowego

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.5.2021

Data ukończenia: 28.04.2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Sandoz Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429, z późn. zm.) 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: Sandoz Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429, z późn. zm.) 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.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429, z późn. zm.) 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: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

AAD-NPF	American Academy of Dermatology - National Psoriasis Foundation
ACD	Australasian College of Dermatologists
ACI	acytretyna (ang. acitretin)
ADA	adalimumab
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BAD	British Association of Dermatologists
BSA	Body Surface Area
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIC/CsA	cyklosporyna (ang. ciclosporin)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CR	całkowita remisja (ang. complete remission)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DLQI	wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych (Dermatology Life Quality Index)
EDF/EADV/IPC	European Dermatology Forum / European Academy of Dermatology and Venereology / International Psoriasis Council
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EQ-5D	EuroQOL 5D
EQ-5D 3L	EuroQol 5 Dimension 3 Level
FAEs	estry kwasu fumarowego (ang. fumaric acid esters)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FSD	French Society of Dermatology
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B

HCV	wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. Health-Related Quality of Life)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ITT	intention to treat
KF	kwas foliowy
kLMPCh	klasyczny/konwencjonalny lek modyfikujący przebieg choroby
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
m.c.	masa ciała
MD	różnica średnich (mean difference)
MD	średnia różnica (ang. mean difference)
MTX	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NNTB	liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat for an additional beneficial endpoint)
NNTH	liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby odnotować jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. numer needed to treat to harm)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PASE	Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation
PASI	wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi (Psoriasis Area and Severity Index)
PDI	Psoriasis Disability Index
PGA	Physician's Global Assessment
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PRPA	Psoriasis-Related Pruritus Assessment
PSI	Psoriasis Symptom Inventory
PsO	łuszczycyca plackowata
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)

PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PUVA	terapia łuszczycy z zastosowaniem światła ultrafioletowego i psolarenu (ang. psoralen–ultraviolet A therapy)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QoL	jakość życia (ang. Quality of Life)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
rż	rok życia
S.C./podsk.	podskórnice (łac. sub cutis, ang. subcutaneous)
SAE	poważne zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNF	czynnik martwicy nowotworów, kachektyna, kacheksyna (ang. tumor necrosis factor)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1398, z późn. zm.)
VAS	Visual Analogue Scale
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	23
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	29
4. Ocena analizy klinicznej	30
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	38
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	39
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	39
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	39
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	39
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	45
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	47
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	47

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	48
4.3.	Komentarz Agencji	52
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	53
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	53
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	54
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	59
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	59
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	60
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	60
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	67
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	67
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	68
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	71
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	74
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	75
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	76
6.4.	Komentarz Agencji	76
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	82
11.	Kluczowe informacje i wnioski	83
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	86
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	88
14.	Źródła.....	89
15.	Załączniki.....	93

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 19.02.2021
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1777.2020
PLR.4500.1778.2020

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Hyrimoz (adalimumabum), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 wstrzykiwacze 0,8 ml, kod EAN: 07613421020880
 - Hyrimoz (adalimumabum), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml z zabezpieczeniem igły, kod EAN: 07613421020897
 - Wnioskowane wskazanie:

[redacted]

umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego
-

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Hyrimoz (adalimumabum), 40 mg, 2 wstrzykiwacze 0,8 ml – [redacted]
 - Hyrimoz (adalimumabum), 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml z zabezpieczeniem igły – [redacted]
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

Wnioskodawca:

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 c
02-672 Warszawa

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 wstrzykiwacze 0,8 ml, kod EAN: 07613421020880 • Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml z zabezpieczeniem igły, kod EAN: 07613421020897
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne. Inhibitory czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α), kod ATC: L04AB04
Substancja czynna	adalimumabum
Wnioskowane wskazanie	umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego
Dawkowanie	<p><u>Łuszczycza</u></p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego Hyrimoz u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień.</p> <p>Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tygodni, jeśli pacjent nie reaguje na leczenie w tym okresie.</p> <p>Po upływie 16 tygodni, u pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na leczenie produktem Hyrimoz 40 mg co drugi tydzień, może być korzystne zwiększenie dawkowania do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. U pacjenta z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie po zwiększeniu dawkowania należy powtórnie dokładnie rozważyć oczekiwane korzyści i potencjalne ryzyko związane z dalszym stosowaniem dawki 40 mg raz w tygodniu lub 80 mg co drugi tydzień. Jeśli osiągnię się wystarczającą odpowiedź na leczenie dawką 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień, można następnie zmniejszyć dawkowanie do 40 mg co drugi tydzień.</p>
Droga podania	podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	<p>Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki.</p> <p>Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC50 wynosi 0,1-0,2 nM).</p>

Źródło: ChPL Hyrimoz

Zgodnie z Decyzją Wykonawczą Komisji Europejskiej z dn. 26.07.2018 r. przyznaną na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 do obrotu dopuszczone są także:

- Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 1 wstrzykiwacz 0,8 ml
- Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 6 wstrzykiwaczy 0,8 ml
- Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 1 ampułko-strzykawka 0,8 ml z zabezpieczeniem igły
- Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 6 ampułko-strzykawk 0,8 ml z zabezpieczeniem igły
- Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg, 2 ampułko-strzykawki 0,4 ml z zabezpieczeniem igły

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	26 lipca 2018 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u> Produkt leczniczy Hyrimoz w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki modyfikujące przebieg choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca. • leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem. <p>Produkt leczniczy Hyrimoz można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane.</p> <p>Wykazano, że adalimumab stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.</p> <p><u>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów</u> Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów Produkt leczniczy Hyrimoz w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u pacjentów w wieku od 2 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. <i>disease-modifying anti-rheumatic drugs</i> – DMARDs) okazała się niewystarczająca. Produkt leczniczy Hyrimoz można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. Adalimumabu nie badano u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.</p> <p>Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych u pacjentów w wieku 6 lat i starszych, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy nie było ono tolerowane.</p> <p><u>Osiowa spondyloartropatia</u> Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowalająca.</p> <p>Osiowa spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego i (lub) ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub ich nie tolerują.</p> <p><u>Łuszczykowe zapalenie stawów</u> Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu czynnego i postępującego łuszczykowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca.</p> <p>Wykazano, że adalimumab zmniejsza szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie u pacjentów z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.</p> <p><u>Łuszczyca</u> Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczyki zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.</p> <p><u>Łuszczyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży</u> Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczyki zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapie lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.</p> <p><u>Ropne zapalenie apokrynowych gruczołów potowych (Hidradenitis Suppurativa, HS)</u> Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu czynnego ropnego zapalenia apokrynowych gruczołów potowych (trądzik odwrócony, <i>acne inversa</i>) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne leczenie układowe HS.</p> <p><u>Choroba Leśniowskiego-Crohna</u> Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych.</p> <p><u>Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży</u> Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną i lek z grupy kortykosteroidów</p>

	<p>i (lub) lek immunomodulujący, lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia.</p> <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u></p> <p>Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.</p> <p><u>Zapalenie błony naczyniowej oka</u></p> <p>Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia błony naczyniowej oka części pośredniej, odcinka tylnego i całej błony naczyniowej u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami, u pacjentów u których konieczne jest zmniejszenie dawki kortykosteroidów lub leczenie kortykosteroidami jest niewłaściwe.</p> <p><u>Zapalenie błony naczyniowej oka u dzieci i młodzieży</u></p> <p>Produkt leczniczy Hyrimoz jest wskazany w leczeniu przewlekłego nieinfekcyjnego zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej oka u pacjentów w wieku od 2 lat, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na konwencjonalne leczenie lub gdy jest ono nietolerowane lub, u których leczenie konwencjonalne jest niewłaściwe.</p>
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt Hyrimoz został dopuszczony do obrotu, jednak podlega dodatkowemu monitorowaniu (▼).

Źródło: ChPL Hyrimoz

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Hyrimoz nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji w analizowanym wskazaniu. Ocenie podlegał natomiast lek Humira zawierający tę samą substancję czynną – adalimumab. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2015 z dnia 5.10.2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz. (2 gaziki), kod EAN: 5909990005055, we wskazaniu zgodnym z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Wskazywana szeroka populacja pacjentów objętych programem wydaje się niedoszacowana, co uniemożliwia prawidłową ocenę skutków finansowych. Rada zwraca uwagę, że chorzy w grupie 10 <PASI ≤ 18 mają dostęp do terapii infliksimabem.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 77/2015 z dnia 7.10.2015 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz. (2 gaziki), w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach grupy limitowej 1050.1 blokery TNF – adalimumab.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe stwierdza, że przedstawione dowody naukowe nie stanowią uzasadnienia dla rekomendowania objęcia adalimumabu finansowaniem ze środków publicznych. Należy mieć jednak na uwadze, że wpływ na wnioskowanie ma brak spójności przedłożonych analiz względem wskazania przedstawionego we wniosku. Wnioskowane wskazanie dotyczy rozszerzenia kryteriów kwalifikacji do istniejącego programu, jednak przedstawione dowody naukowe nie wskazują na skuteczność terapii w tej konkretnej populacji. Wyniki analizy ekonomicznej w części wskazują, że terapia adalimumabem może być droższa od komparatorów. Wobec niepewności oszacowań (m. in. ze względu na inne założenia do wycenienia ceny komparatorów) przedstawione oszczędności wynikające ze zmiany terapii w analizie ekonomicznej traktuje się z ostrożnością. Odnosząc się natomiast do konsekwencji finansowych, biorąc pod uwagę opinie ekspertów, wskazać należy, że populacja pacjentów spełniająca kryteria sprecyzowane we wniosku jest niedoszacowana. W konsekwencji, analiza wpływu na budżet może przedstawiać niższy niż realny wydatek z budżetu publicznego. W związku z niedoszacowaniem populacji (rozszerzenie kryteriów włączenia do programu) uwzględnionej we wniosku, włączenie adalimumabu do obecnego programu przy niezmiennych warunkach finansowych może przyczynić się do utrudnienia dostępu do wnioskowanej terapii pacjentom z ciężką postacią łuszczycy. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że pacjenci spełniający kryteria 10 <PASI ≤ 18 mają dostęp do terapii za pomocą infliksymabu.</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL Hyrimoz, adalimumab *jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego*. Natomiast wnioskowane wskazanie refundacyjne jest węższe niż wskazanie rejestracyjne – zakłada stosowanie produktu leczniczego Hyrimoz w [REDACTED] w ramach refundacji aptecznej. Obecnie adalimumab refundowany jest w 3. linii leczenia (po niepowodzeniu terapii dwoma kLMPCh) w ramach programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”. Wnioskowane wskazanie [REDACTED], w którym obecnie refundowany jest produkt leczniczy Hyrimoz, [REDACTED]

Grupa limitowa

Wnioskodawca wskazuje, że [REDACTED]

Biorąc pod uwagę, że wniosek dotyczy refundacji produktu leczniczego Hyrimoz w ramach refundacji aptecznej w dotąd nierefundowanym wskazaniu (patrz: poniżej) [REDACTED]

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, w przypadku wydania pozytywnej decyzji, produkt leczniczy Hyrimoz ma być dostępny w aptece na receptę [REDACTED]

[REDACTED] Aktualnie adalimumab refundowany jest w ramach programu lekowego B.47.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Łuszczyca (ang. psoriasis) (ICD-10 L 40.0) jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry (do 2% ogółu populacji w Polsce, Europie i USA) o przewlekłym i nawrotowym przebiegu. Cechuje się zwiększoną proliferacją naskórka, a klinicznie – złuszczać się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia trwałego śladu (żywoczerwone blaszki pokryte srebrzystymi łuskami). Łuszczyca jest chorobą niezakaźną i należy do chorób o wieloczynnikowej etiologii, co oznacza, że za jej ujawnienie się odpowiada współdziałanie wielu genów i czynników środowiskowych. Nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, ale wywiera ogromny wpływ na stan psychiczny, fizyczny i socjalny chorego. Może doprowadzić do kalectwa

fizycznego i znacznego obniżenia jakości życia. Najczęstszą postacią łuszczycy jest łuszczyca zwyczajna (plackowata). Ciężkość łuszczycy ocenia się przy zastosowaniu przynajmniej trzech wskaźników: PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index), BSA (ang. Body Surface Area) i DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index). Zgodnie z konsensusem europejskim i wytycznymi PTD za łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub dużym uznaje się wszystkie przypadki choroby, dla których PASI wynosi >10 pkt i/lub BSA >10% (obiektywne nasilenie choroby). Łuszczyca o ciężkim przebiegu obejmuje także wszystkie przypadki łuszczycy krostkowej uogólnionej (niezależnie od rozległości choroby) oraz łuszczycę erythrodermiczną (erythrodermię łuszczycową).

Źródło: AWA Skyrizi (nr OT.4331.40.2019)

Etiologia i patogenez

Przyczyna łuszczycy pozostaje nieznana. Na ujawnienie choroby wpływają zarówno czynniki genetyczne, immunologiczne, jak i liczne czynniki środowiskowe. Wyróżnia się dwa typy łuszczycy zwykłej. Typ I, dziedziczny, z początkiem choroby przed 40 r.ż., często w dzieciństwie lub w wieku młodzieńczym. Cechuje się występowaniem łuszczycy w rodzinie i ma wyraźny związek z niektórymi antygenami zgodności tkankowej (HLA Cw6 i DR7). Ten typ łuszczycy cechuje się cięższym przebiegiem, w porównaniu z typem II trudniej reaguje na leczenie, częściej występują nawroty i uogólnianie się zmian skórnych. Typ II to tzw. łuszczyca dorosłych, z pierwszymi objawami po 40 r.ż., ujemnym wywiadem rodzinnym i słabym związkiem z HLA. Łuszczycę charakteryzują trzy główne patomechanizmy: nadmierna proliferacja komórek naskórka, tj. keratynocytów, nieprawidłowe różnicowanie keratynocytów oraz stan zapalny. Ważną rolę w wyzwalaniu i zaostrzaniu objawów łuszczycy odgrywają czynniki endogenne. Wysiewy łuszczycy są często sprowokowane zakażeniem różnymi drobnoustrojami, przede wszystkim paciorkowcami i gronkowcami. Do leków zaostrzających łuszczycę zalicza się: leki przeciwmalaryczne, beta-blokery, lit, amiodaron, progesteron, inhibitory acetylocholinesterazy, niesteroidowe leki przeciwzapalne i cymetydynę. Inne czynniki zaostrzające to ciąża i poród, menopauza, urazy skóry, alkohol, palenie papierosów, hipokalcemia oraz stres.

Źródło: AWA Skyrizi (nr OT.4331.40.2019)

Rozpoznanie choroby

Według badania przekrojowego na 210 polskich pacjentach pierwsze objawy łuszczycy występują średnio w wieku 28,5 lat, a chorobę diagnozuje się średnio w wieku 29,5 r.ż. Przebieg łuszczycy zwyczajnej jest przewlekły z epizodami zaostrzeń i stabilności. Zakres zmian chorobowych waha się od lekkich postaci z kilkoma subtelnymi grudkami do ciężkiej choroby pokrywającej prawie całe ciało. Początkowe zmiany mają charakter drobnych grudek do wykwitów (1-2 cm). Zmiany w pełni rozwinięte są większe, wielkości kilku centymetrów i pokryte mocno przylegającymi srebrzystymi łuskami (blaszki łuszczycowe). Powstałe ogniska szerzą się obwodowo, często z tworzeniem obrączek i ustępowaniem w części środkowej. Zmiany, które utrzymują się przez wiele miesięcy i lat są najczęściej zgrubiałe, charakteryzują się nierówną, hiperkeratotyczną powierzchnią. Przebieg łuszczycy jest bardzo różnorodny. W typie I charakterystyczne są rozległe wysiewy, z częstymi nawrotami, natomiast w typie II okresy bezobjawowe trwają miesiącami bądź latami, a zmiany łuszczycowe są mniej rozległe.

Źródło: AWA Skyrizi (nr OT.4331.40.2019)

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Skala PASI pozwala na kompleksową i szczegółową ocenę, która jest pomocna zwłaszcza u pacjentów hospitalizowanych oraz podczas badań farmaceutycznych. Rumień, naciek i złuszczenie są punktowane w czterech miejscach anatomicznych – głowa, kończyny górne, tułów i kończyny dolne. Wskaźnik mieści się w skali od 0 – 72, wyższy wynik oznacza gorszy stan pacjenta. Poprawę względem wyjściowych wartości PASI można ocenić porównując wyjściową wartość wskaźnika PASI z wartością wskaźnika PASI w trakcie lub po leczeniu i przedstawić w formie poprawy procentowej względem stanu wyjściowego. Na przykład PASI 50 oznacza zmniejszenie zmian o 50%, PASI 75 zmniejszenie zmian o 75%. PASI 90 zmniejszenie zmian o 90%. Za minimalną istotną klinicznie różnicę w przedmiotowej skali uznaje się zmniejszenie nasilenia objawów o 75%.

Do codziennej oceny klinicznej używana jest skala PGA (ang. Psoriasis Global Assessment). Zaawansowanie łuszczycy oceniane jest w punktach od 1 do 7, gdzie 1-oznacza brak zmian łuszczycowych, 2-pośredni stopień między brakiem zmian, a stopniem następnym, 3-nieznaczny naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, łuszczenie i/lub rumień, 4-stopień pośredni między 3 a 5, 5-umiarkowany naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, łuszczenie i/lub rumień, 6-znaczny naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, 7-najbardziej nasilony naciek w obrębie blaszki łuszczycowej i/lub rumień.

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

niedokrwiennej serca, otyłości, dyslipidemii, cukrzycy, incydentów zatorowych, które mogą grozić poważnymi następstwami.

Źródło: AWA Skyrizi (nr OT.4331.40.2019)

Epidemiologia

Na łuszczycę najczęściej chorują osoby rasy białej, szczególnie w północnych regionach Rosji i Norwegii (5-10% populacji). Umiarkowaną częstość zachorowań obserwuje się w Niemczech, Danii, Stanach Zjednoczonych Ameryki (2–3% populacji), a sporadycznie występuje u Indian Ameryki Północnej i Łacińskiej, u ludności zachodniej Afryki i Dalekiego Wschodu. W Polsce, jak się szacuje, łuszczycyca występuje u około 2% populacji. Łuszczycyca może się ujawnić w każdym wieku, występuje z taką samą częstością u obu płci. U ok. 2/3 chorych łuszczycyca ma przebieg łagodny, u pozostałych rozwijają się jej cięższe postacie. Łuszczycyca stawowa może współistnieć z łuszczycą zwykłą w 5-30% przypadków. W 75% przypadków choroba pojawia się przed ukończeniem 45 r.ż. Częstość występowania umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej wynosi ok. 1-1,5% (wszystkich postaci: 1-3%), natomiast zapadalność wynosi 1000-1500 przypadków rocznie. Ciężka łuszczycyca i łuszczycyca stawowa są związane ze wzrostem standaryzowanego wskaźnika śmiertelności. W brytyjskim badaniu wykazano, że mężczyźni z ciężką łuszczycą umierali średnio 3,5 lat wcześniej niż mężczyźni bez tej choroby (95% CI: 1,2; 5,8, p<0,001), natomiast kobiety 4,4 lata wcześniej (95% CI: 2,2; 6,6, p<0,001).

Źródło: AWA Skyrizi (nr OT.4331.40.2019)

Aktualne postępowanie medyczne

Obecnie w terapii łuszczycy rekomendowane są zarówno klasyczne leki przeciwłuszczycowe (metotreksat, cyklosporyna, acytretyna), leki biologiczne hamujące TNF- α (adalimumab, etanercept, infliksymab), interleukiny 12 i 23 (ustekinumab), jak i nowe leki – inhibitory interleukiny 17 (sekukinumab, iksekizumab) i nowe inhibitory interleukiny 23 (guselkumab, tildrakizumab). Rekomenduje się także nowe substancje drobnocząsteczkowe: apremilast i ester dimetylowy kwasu fumarowego. W części łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego uzasadnione jest wykorzystanie fototerapii lub fotochemoterapii. Szczegółowe informacje dotyczące aktualnego postępowania medycznego przedstawione zostały w rozdz. 3.4.1 AWA.

Źródło: PTD 2018, Źródło: AWA Skyrizi (nr OT.4331.40.2019)

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Zgodnie z danymi NFZ w latach 2018, 2019 i I. połowie 2020 roku odnotowano odpowiednio 66 976, 68 670, 40 601 pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: L40.0 łuszczycyca pospolita.

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ

Pacjenci wg rozpoznania ICD-10:	2018	2019	2020 (I. połowa)
Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym: L40.0 (łuszczycyca pospolita)	66 976	68 670	40 601

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Parametr	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	
	umiarkowana do ciężkiej przewlekła postać łuszczycy zwykłej (plackowatej) u dorosłych pacjentów	umiarkowana do ciężkiej przewlekła postać łuszczycy zwykłej (plackowatej) – po nieskuteczności leczenia jednym lekiem klasycznym modyfikującym przebieg choroby u dorosłych pacjentów
Obecna liczba chorych w Polsce	Ok. 1 mln osób	Spośród wszystkich pacjentów chorujących na łuszczycę ok. 20 % chorych wymaga leczenia ogólnego. Uznając, że skuteczność cyklosporyny, metotreksatu i acytretyny mierzona wskaźnikiem
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Trudno oszacować rocznie do programu lekowego B.47 włączanych jest ok. 300 nowych chorych	

Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	<i>5 % ze wszystkich chorych na łuszczycę. Na łuszczycę choruje ok. 1 mln ludzi z czego jedynie 20 % wymaga leczenia ogólnego, połowa odpowie na leczenie klasyczne</i>	<i>PASI 75 dotyczy około 40 %, można więc przyjąć, że ok. 40 % pacjentów leczonych tymi lekami wykaże nieskuteczność tych terapii i będzie wymagała wnioskowanej technologii.</i>
	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	
Obecna liczba chorych w Polsce	74-76 tys.	8 – 10 tys.
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	50,1 tys.	-
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	24,5 – 25,5 tys.	1,5 – 4,0 tys.

Zgodnie z opinią prof. dr hab. Joanny Narbutt, Konsultant Krajowej w dziedzinie dermatologii i wenerologii na łuszczycę choruje obecnie w Polsce ok. 1 mln osób, a leczenia ogólnego wymaga ok. 20%. U ok. 40% z nich konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby (kLMPC_h) są nieskuteczne i wymagają oni terapii wnioskowaną technologią. Z kolei prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii wskazuje, że obecnie na umiarkowaną do ciężkiej postać łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) choruje 74-76 tys. dorosłych pacjentów, z czego pierwsza linia leczenia jest nieskuteczna u 8-10 tys. pacjentów. Zdaniem ekspertki wnioskowaną technologię stosowałoby 1,5-4,0 tys. z nich.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- a) Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- b) National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- c) National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- d) Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- e) National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- f) Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- g) Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- h) New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- i) Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- j) strony polskich, ogólnoeuropejskich, ogólnoświatowych towarzystw naukowych:
 - Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD), <http://www.ptderm.pl/>
 - European Dermatology Forum (EDF), <https://www.euroderm.org/home>
 - European Academy of Dermatology and Venerology (EADV), <https://www.eadv.org/>
 - International League of Dermatological Societies (ILDS), <https://ilds.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.04.2021 r. Odnaleziono 8 rekomendacji dotyczących leczenia łuszczycy: polskie PTD 2018, francuskie FSD 2018, brytyjskie NICE 2019, amerykańskie AAD-NPF 2019, europejskie EDF/EADV/IPC 2015 (aktualizacja 2017), brytyjskie BAD 2017, australijskie ACD 2017 oraz międzynarodowe GRAPPA 2015 – wszystkie zalecają stosowanie adalimumabu w przebiegu łuszczycy pospolitej. Jedynie wytyczne francuskie FSD 2018 i brytyjskie BAD 2017 odnoszą się do liczby wcześniej stosowanych terapii systemowych. W przypadku francuskich adalimumab zalecany jest po niepowodzeniu dwóch metod terapii systemowej, w tym metotreksatu i cyklosporyny lub fototerapii, lub wystąpienia przeciwwskazań. Podobne zalecenie znajduje się w wytycznych brytyjskich, jednak dodatkowo dopuszcza się zastosowanie adalimumabu już po pierwszym leczeniu systemowym, u pacjentów którzy spełniają kryteria dotyczące

zaawansowania choroby i jednocześnie cierpią na łuszczycowe zapalenie stawów, lub cierpią na nawrotową postać łuszczycy (np.: objawy szybko powracają po odstawieniu terapii, która nie może być kontynuowana). Wytyczne NICE 2019 oraz EDF/EADV/IPC 2015 zalecają zastosowanie adalimumabu po leczeniu miejscowym oraz po fototerapii i leczeniu systemowym, bez wyszczególnienia ile leków należy wykorzystać w leczeniu systemowym.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTD 2018 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Łuszczycyca. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycyca umiarkowana do ciężkiej</u></p> <p><i>Leki biologiczne poprzez celowane działanie na wybrany etap reakcji immunologicznej wywołują bardziej selektywny wpływ terapeutyczny niż klasyczne leki przeciwłuszczycowe. Pozwala to na uzyskanie wysokiej skuteczności leczenia przy stosunkowo niewielkim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. (...) Do leczenia kwalifikują się pacjenci, u których rozpoznano łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Ze względu na wysoki koszt terapii lekami biologicznymi i nowoczesnymi substancjami drobnocząsteczkowymi leczenie takie stosuje się zazwyczaj u pacjentów, u których stwierdzono nieskuteczność jednej lub dwóch metod klasycznej ogólnej terapii przeciwłuszczycowej, którzy mają przeciwwskazania do takiego leczenia lub u których po takiej terapii wystąpiły objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuowanie.</i></p> <p><i>Leczenie powinno być kontynuowane tak długo, jak długo korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem długoterminowej terapii biologicznej. Decyzję o ewentualnym przerwaniu lub zakończeniu leczenia biologicznego, podobnie jak w przypadku innych metod terapii przeciwłuszczycowej, powinien podejmować lekarz prowadzący leczenie w porozumieniu z pacjentem.</i></p> <p><i>Obecnie w Polsce dostępnych jest 5 różnych leków biologicznych blokujących czynnik martwicy nowotworu α (TNF-α) (w tabeli wymieniono: infliksymab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol – przyp. analityka) oraz leki biopodobne. Dobór danego leku blokującego TNF-α powinien uwzględniać dotychczasowe leczenie, preferencje chorego (np. lek dożylny vs lek podskórny), doświadczenie lekarza prowadzącego oraz specyficzną sytuację pacjenta. (...) Mimo że wszystkie leki hamują TNF-α, ich budowa, mechanizm działania i efektywność kliniczna są odmienne. (...)</i></p> <p><i>Obecnie do leczenia łuszczycy w Europie zostały zarejestrowane dwa przeciwciała monoklonalne blokujące bezpośrednio IL-17 (iksekizumab i sekukinumab) i przeciwciało monoklonalne blokujące receptor dla IL-17 (brodalumab) (...). Skuteczność terapii tą grupą leków wyrażona współczynnikiem PASI-75 wynosi ok. 80–90%. Ponadto ok. 70% chorych uzyskuje poprawę PASI-90. Obecnie leki blokujące IL-17 stanowią statystycznie najskuteczniejszą opcję terapeutyczną. (...)</i></p> <p>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych i siły rekomendacji.</p>
<p>FSD 2018 (Francja) Konflikt interesów: Część autorów zadeklarowała występowanie potencjalnego konfliktu interesów</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> <p>W wytycznych przy ogólnych zaleceniach dotyczących tego, czy dany lek powinien być stosowany, nie podano poziomu dowodów naukowych i siły rekomendacji.</p>
<p>NICE Pathways - psoriasis 2019 (UK) Konflikt interesów: Brak*</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące ścieżki terapeutycznej w łuszczycy</u></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 acytretyna.</p> <p>Leczenie trzeciej linii: leczenie systemowe lekami biologicznymi: adalimumab, brodalumab, certolizumab pegol, etanercept, guselkumab, iksekizumab, ryzankizumab, sekukinumab, tildrakizumab, ustekinumab.</p> <p>W wytycznych nie podano poziomu dowodów naukowych i siły rekomendacji.</p>
<p>AAD-NPF 2019[^] (USA) Konflikt interesów: Część autorów zadeklarowała występowanie potencjalnego</p>	<p>Inhibitory TNF-alfa obecnie zatwierdzone do stosowania w terapii leczenia łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego:</p> <p>Adalimumab</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];

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
konfl ktu interesów	<ul style="list-style-type: none"> • 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 erytrodermiczna) 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]; Etanercept • 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 erytrodermiczna) 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]; Infl ksymbab • 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 podeszw (łuszczycy plackowata 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 erytrodermiczna) 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 (radiologicznie

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>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>Certolizumab</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>Ustekinumab</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 stóp (łuszczycy 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]; • 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 kropkowatej [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>Guselkumab</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>Tyldrakizumab</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>Ryzankizumab</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>Leki blokujące interleukinę 17 (sekukinumab, iksekizumab oraz brodalumab).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Sekukinumab</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: brakdanych, 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>Iksekizumab</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]; • 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>Brodalumab</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 dowód:</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>EDF/EADV/IPC 2015/2017 (Europa) Konflikt interesów: Część autorów zadeklarowała występowanie potencjalnego</p>	<p>U chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zaleca się terapię systemową:</p> <ul style="list-style-type: none"> • acyretyny – brak rekomendacji za/przeciw stosowaniu w monoterapii; • cyklosporyny – 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); • estrami kwasu fumarowego – 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);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
konfliktu interesów	<ul style="list-style-type: none"> • metotreksatem – zaleca się stosowanie na początku leczenia oraz jako leczenie długoterminowe (siła rekomendacji: mocna). Może być podawany doustnie lub podskórnie. <p>Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej jako II linii leczenia (adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab) u pacjentów z łuszczycą plackowatą umiarkowaną do ciężkiej, u których nie uzyskano odpowiedzi na fototerapię lub klasyczne leczenie systemowe, lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania tych terapii. Wytyczne nie rekomendują żadnego z preparatów jako leku pierwszego wyboru. (Siła rekomendacji: ↑↑, oparta na dowodach i konsensusie ekspertów).</p> <p>W wytycznych z 2017 r. dodatkowo ocenie poddano apremilast oraz sekukinumab:</p> <p>Zaleca się stosowanie apremilastu jako leku drugiej linii w leczeniu indukcyjnym i leczeniu długoterminowym (Siła rekomendacji: ↑). W przypadku podwyższonego stężenia enzymów wątrobowych (3-5 krotnie) zaleca się konsultację z hepatologiem przed rozpoczęciem leczenia (Siła rekomendacji: ↑↑). W przypadku występowania obecnie lub w przeszłości choroby nowotworowej zaleca się rozważyć leczenie apremilastem dopiero po konsultacji z onkologiem.</p> <p>Zaleca się leczenie sekukinumabem jako leczenie indukcyjne i leczenie długoterminowe (Siła rekomendacji: ↑↑, oparta na dowodach i porozumieniu). Przy stosowaniu SEK w I lub II linii należy wziąć pod uwagę czynniki indywidualne oraz regionalne rozporządzenia (oparte na konsensusie).</p> <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</u></p> <p>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>
BAD 2017 (Wielka Brytania) <u>Konflikt interesów:</u> Część autorów zadeklarowała występowanie potencjalnego konfliktu interesów	<p>Wytyczne Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące zastosowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy.</p> <p>Kryteria kwalifikacji do leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia lekami biologicznymi powinna być stosowana u pacjentów wymagających terapii systemowej, po niepowodzeniu leczenia metotreksatem i cyklosporyną (lub gdy terapia tymi lekami nie była tolerowana lub przeciwwskazana), u których łuszczycza wywiera poważny wpływ na funkcjonowanie fizyczne, psychologiczne oraz społeczne (na przykład, wynik formularzy DLQI lub cDLQI > 10, klinicznie istotne objawy depresji/ stanów lękowych) oraz spełniających co najmniej 1 z poniższych kryteriów: (siła rekomendacji: mocna) <ul style="list-style-type: none"> ○ łuszczycza zajmuje duże powierzchnie ciała pacjenta (BSA >10% lub PASI ≥10 lub umiarkowana ocena w skali „physician’s global assessment” PGA); ○ występują zlokalizowane ogniska choroby z silnymi objawami, silnie wpływające na funkcjonowanie oraz poziom komfortu życia pacjenta (np.: łuszczycza paznokci, lub zajęcie innych trudnych do leczenia i poważnie wpływających na funkcjonowanie pacjenta miejsc takich jak: twarz, głowa, dłonie, podeszwy stóp, stawy oraz genitalia); • Leczenie biologiczne można włączyć na wcześniejszym etapie (np.: gdy leczenie metotreksatem było nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane) leczenia u pacjentów którzy spełniają kryteria dotyczące zaawansowania choroby i jednocześnie cierpią na łuszczycowe zapalenie stawów, lub cierpią na nawrotową postać łuszczycy (np.: objawy szybko powracają po odstawieniu terapii, która nie może być kontynuowana). • Zmiana leczenia na alternatywny lek (w tym biologiczny) powinna być rozważona w następujących sytuacjach: <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"> • Infilksymab (podawany dożylnie) – zalecany u chorych z bardzo ciężkim nasileniem, lub gdy terapia innymi lekami biologicznymi była nieskuteczna (siła rekomendacji: mocna); • Adalimumab (podawany podskórnie), rozważany również jako I linia leczenia u chorych z artropatią łuszczycową (siła rekomendacji: mocna); • Etanercept (podawany podskórnie). <p>Wybór terapii biologicznej – I linia u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab powinien być terapią I linii u pacjentów spełniających kryteria leczenia lekami biologicznymi; (siła rekomendacji: mocna) • Adalimumab powinien być terapią I linii u pacjentów z łuszczycą i podejrzeniem artropatii łuszczycowej; (siła rekomendacji: mocna) • Sekukinumab może być terapią I linii u pacjentów z lub bez ŁZS; (siła rekomendacji: słaba) • Iksekizumab 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> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku niepowodzenia terapii I linii należy rozważyć każdy inny z dostępnych leków biologicznych; (siła rekomendacji: mocna) • Infilksymab powinien być stosowanych u pacjentów z ciężką postacią choroby lub gdy pozostałe dostępne opcje leczenia okazały się nieskuteczne; (siła rekomendacji: mocna)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Terapię systemową zaleca się również w przypadku niepowodzenia drugiej lub kolejnej terapii biologicznej (siła rekomendacji: słaba). Siła rekomendacji: Mocna: korzyści ze stosowania interwencji przewyższają ryzyko Słaba: korzyści jak i ryzyko stosowania interwencji jest na tym samym poziomie
ACD 2017[^] (Australia) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	Ogólne zalecenia <ul style="list-style-type: none"> • Terapia miejscowa w przypadku łuszczycy łagodnej do umiarkowanej (PASI ≤10 oraz DLQI ≤10) z możliwością wdrożenia leczenia układowego. • Fototerapia lub terapia układowa konwencjonalna w przypadku łuszczycy ciężkiej (PASI > 10 oraz/lub DLQI > 10; PASI ≤ 10 oraz DLQI > 10). • Terapia układowa biologiczna jako kolejna linia leczenia po braku odpowiedzi na leczenie fototerapią lub terapią układową konwencjonalną.
GRAPPA 2015[^] (Świat) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	Dla łuszczycy plackowatej jako silnie rekomendowane wymienione są terapie: <ul style="list-style-type: none"> • terapie miejscowe; • fototerapia; • leczenie DMARD (ang. disease-modifying antirheumatic drugs) za pomocą metotreksatu, leflunomidu lub cyklosporyny; • leczenie inhibitorami czynnika martwicy nowotworu – alfa, w tym adalimumabem; • leczenie inhibitorami blokującymi szlak interleukiny-12/23, interleukiny-17 oraz fosfodiesterazy-4.

[^] na podstawie APD wnioskodawcy (rozdz. 2.7, tab. 10)

* członkowie komitetu przygotowującego wytyczne są proszeni o zadeklarowanie potencjalnego konfliktu interesów. W przypadku uznania, że konflikt występuje są wykluczani z dalszej oceny (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta596/chapter/5-Appraisal-committee-members-and-NICE-project-team>).

** ryzankizumab (Skyrizi) został zarejestrowany przez FDA 23.04.2019 r. w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia ogólnego lub fototerapii.
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varAppNo=761105>

AAD-NPF - American Academy of Dermatology - National Psoriasis Foundation; **ACD** - Australasian College of Dermatologists; **BAD** - British Association of Dermatologists; **CsA** – cyklosporyna; **DLQI** - (ang. Dermatology Life Quality Index) – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych; **EDF/EADV/IPC** - European Dermatology Forum / European Academy of Dermatology and Venereology / International Psoriasis Council; **FDA** - Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration); **FSD** - French Society of Dermatology; **GRAPPA** - Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis; **MTX** – metotreksat; **NICE** - National Institute for Health and Care Excellence; **PASI** - (ang. Psoriasis Area and Severity Index) – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi; **PTD** - Polskie Towarzystwo Dermatologiczne; **PUVA** - (ang. Psoralen Ultra-Violet A) metoda fotochemioterapii z zastosowaniem psoralenu

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W procesie przygotowywania raportu wykorzystano 2 opinie ekspertów klinicznych, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne	- metotreksat - acytretyna - cyklosporyna	- metotreksat - acytretyna - cyklosporyna
Technologia najtańsza	metotreksat	metotreksat
Technologia najskuteczniejsza	metotreksat	metotreksat

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Niewystarczająca skuteczność terapeutyczna • Działania niepożądane związane ze stosowanym leczeniem 	<p><i>Metotreksat jest zalecany jako jeden z leków ogólnych w łuszczycy ze względu na jego niską cenę, łatwość stosowania (raz w tygodniu), skuteczność w łuszczycy oraz łuszczycowym zapaleniu stawów (łuszczycy stawowej) i dobrą tolerancję. Można go stosować przez długi okres przy odpowiednim monitoringu badań i skutecznej antykoncepcji.</i></p> <p><i>Cyklosporyna A zalecana jest w leczeniu łuszczycy gdy celem leczenia jest wywołanie szybkiej poprawy. Z powodu dużej liczby objawów niepożądanych (uszkodzenie nerek, nadciśnienie tętnicze, infekcje i nowotwory złośliwe) terapia ta z reguły jest stosowana do 6 miesięcy, maksymalnie 2 lata.</i></p> <p><i>Acytretyna jest lekiem z wyboru w terapii łuszczycy krostkowej uogólnionej. Jest także stosowana w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jednak podobnie jak pozostałe retinoidy, jest lekiem silnie teratogennym. Z tego względu nie wolno jej podawać kobietom w ciąży, a wszystkie kobiety w okresie reprodukcyjnym przyjmujące ten lek muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji przez cały okres leczenia oraz 3 lata po zakończeniu terapii. Ponadto wymaga regularnych badań parametrów wątrobowych.</i></p>
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<p><i>Podwyższenie skuteczności terapeutycznej, ograniczenie liczby działań niepożądanych.</i></p> <p><i>Zwiększenie dostępności chorych do leczenia biologicznego w AOS spowoduje ograniczenie kolejek do programów lekowych dla pacjentów z ciężką postacią łuszczycy z PASI > 18.</i></p>	<p><i>Zwiększenie dostępu do leczenia biologicznego w tym poza programami lekowymi. Możliwość prowadzenia terapii lekami biologicznym w warunkach ambulatoryjnych.</i></p>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<p><i>Nie widzę.</i></p>	<p><i>Brak doświadczenia w prowadzeniu terapii lekami biologicznymi części lekarzy dermatologów. Obawy w prowadzeniu pacjentów leczonych lekami biologicznymi wśród niektórych lekarzy.</i></p>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<p><i>Nie widzę.</i></p>	<p><i>Brak doświadczenia i obawy lekarzy w prowadzeniu leczenia biologicznego mogą być przyczyną opóźnienia we wdrożeniu leczenia.</i></p>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<p><i>Pacjenci po braku skuteczności jednego z leków klasycznych mający nasilenie choroby PASI > 10, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego adalimumabem.</i></p>	<p><i>Pacjenci, u których stosowanie leków klasycznych jest nieskuteczne, przeciwwskazane lub pacjenci mający objawy uboczne w trakcie stosowanej terapii.</i></p>
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	<ul style="list-style-type: none"> • przy braku wskazań do terapii zgodnie z ChPL • chorzy z PASI > 18 	<p><i>Pacjenci, u których wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na substancję czynną lub pomocniczą lub działanie niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie terapii, które nie ustępują mimo dostosowywania dawki leku zgodnie z ChPL lub nie uzyskano adekwatnej odpowiedzi na zastosowaną substancję czynną lub pacjent utracił adekwatną odpowiedź.</i></p>

Ekspert	Prof. dr hab. Joanna Narbutt Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii
<p>Jak na praktyczne funkcjonowanie obowiązującego programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, wpłynęłoby objęcie refundacją produktu leczniczego Hyrimoz w aptece na receptę [redacted] leki biologiczne stosowane w programie? Czy w Państwa opinii zasadnym jest z klinicznego punktu widzenia objęcie refundacją apteczną leku Hyrimoz [redacted] przy niezmienionych zapisach obowiązującego programu lekowego B.47 dotyczących kryteriów kwalifikacji?</p>	<p>Ograniczenie kolejek do programów lekowych, większa dostępność chorych z PASI >18</p>	<p>Objęcie refundacją produktu leczniczego Hyrimoz w aptece powinno spowodować, że u większej liczby pacjentów z łuszczycą ciężką, gdzie w programie lekowym jest możliwy wybór z 8 preparatów, leczenie biologiczne rozpocznie się od najtańszych biosymularów anty-TNF-alfa. Dzięki możliwości długotrwałej terapii adalimumabem, pacjenci będą później lub w ogóle niekwalifikowani do leczenia droższymi lekami w programie terapeutycznym B.47.</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 12), obecnie finansowane ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu w Polsce są: metotreksat, cyklosporyna, acytretyna oraz metoksalen.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego							
Metotab, tabl., 7,5 mg	100 tabl.	05909991064266	46,98	49,33	58,76	57,64	ryczałt
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990453924	32,36	33,98	41,41	38,43	ryczałt
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	05909990453825	16,18	16,99	21,78	19,21	ryczałt
Metotab, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	05909991064228	15,66	16,44	21,23	19,21	ryczałt
Metotab 10 mg, tabl., 10 mg	100 tabl.	05909991064303	62,64	65,77	76,85	76,85	ryczałt
Trexan, tabl., 10 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt)	05909990730346	64,26	67,47	78,55	76,85	ryczałt
Trexan, tabl., 2,5 mg	100 szt. (but.)	05909990111619	16,19	17,00	21,79	19,21	ryczałt
Trexan Neo, tabl., 10 mg	100 szt.	05909991303617	62,64	65,77	76,85	76,85	ryczałt
Trexan Neo, tabl., 2,5 mg	100 szt. (w pojemniku)	05909991303563	15,64	16,42	21,21	19,21	ryczałt
120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego							
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	05907626701852	16,49	17,31	22,27	22,27	ryczałt
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,375 ml	05907626701869	73,22	76,88	88,31	88,31	ryczałt
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	05907626701920	97,63	102,51	115,63	115,63	ryczałt


Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,75 ml	05907626702040	146,45	153,77	169,19	169,19	ryczałt
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1 ml	05909990735242	195,26	205,02	222,14	222,14	ryczałt
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,25 ml	05909990735273	244,08	256,28	274,55	274,55	ryczałt
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,5 ml	05909990735303	292,90	307,55	326,97	326,97	ryczałt
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,15 ml	05909990791286	216,85	227,69	245,38	245,38	ryczałt
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,2 ml	05909990791347	289,14	303,60	323,02	323,02	ryczałt
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,25 ml	05909990922741	372,60	391,23	412,39	412,39	ryczałt
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,3 ml	05909990791392	433,71	455,40	478,29	478,29	ryczałt
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,35 ml	05909990922758	521,64	547,72	572,34	572,34	ryczałt
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,4 ml	05909990791477	578,28	607,19	633,54	633,54	ryczałt
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,45 ml	05909990922765	670,68	704,21	732,29	732,29	ryczałt
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,5 ml	05909990791521	722,84	758,98	788,79	788,79	ryczałt
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,55 ml	05909990922772	819,72	860,71	892,25	892,25	ryczałt
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,6 ml	05909990928125	894,24	938,95	972,22	972,22	ryczałt
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730881	18,60	19,53	24,49	22,27	ryczałt
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730911	24,80	26,04	32,00	29,69	ryczałt
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,25 ml	05055565730959	31,00	32,55	39,38	37,12	ryczałt
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730966	37,20	39,06	46,75	44,54	ryczałt
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,35 ml	05055565731000	43,39	45,56	54,11	51,96	ryczałt
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731024	49,59	52,07	61,19	59,39	ryczałt
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,45 ml	05055565731062	55,79	58,58	68,27	66,81	ryczałt

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731079	61,99	65,09	75,36	74,23	ryczałt
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,55 ml	05055565736319	60,48	63,50	74,35	74,35	ryczałt
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731116	74,39	78,11	89,53	89,08	ryczałt
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730898	74,52	78,25	89,67	89,08	ryczałt
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730928	99,36	104,33	117,45	117,45	ryczałt
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730973	149,04	156,49	171,91	171,91	ryczałt
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731031	198,72	208,66	225,78	225,78	ryczałt
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731086	248,40	260,82	279,09	279,09	ryczałt
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731123	298,08	312,98	332,40	332,40	ryczałt
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,15 ml	05055565730904	149,04	156,49	171,91	171,91	ryczałt
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,2 ml	05055565730935	198,72	208,66	225,78	225,78	ryczałt
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,3 ml	05055565730980	298,08	312,98	332,40	332,40	ryczałt
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,4 ml	05055565731048	397,44	417,31	439,04	439,04	ryczałt
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,5 ml	05055565731093	496,80	521,64	545,68	545,68	ryczałt
Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,6 ml	05055565731130	596,16	625,97	652,32	652,32	ryczałt
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346867	314,88	330,62	350,04	350,04	ryczałt
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 17.5 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346898	307,84	323,23	343,81	343,81	ryczałt
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346928	351,82	369,41	391,14	391,14	ryczałt
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 25 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991346980	439,78	461,77	485,80	485,80	ryczałt
Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg	8 wstrzykiwaczy	05909991347048	527,73	554,12	580,47	580,47	ryczałt
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	05909991252724	90,18	94,69	107,81	107,81	ryczałt

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	05909991252762	139,32	146,29	161,71	161,71	ryczałt
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	05909991252809	189,54	199,02	216,14	216,14	ryczałt
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	05909991252847	239,76	251,75	270,02	270,02	ryczałt
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 30 mg	4 amp.-strz.	05909991252885	290,52	305,05	324,47	324,47	ryczałt
Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 7,5 mg	4 amp.-strz.	05909991252700	66,42	69,74	81,16	81,16	ryczałt
137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne							
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990787463	238,08	249,98	268,46	268,12	ryczałt
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990787289	53,95	56,65	67,13	67,03	ryczałt
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990787357	113,89	119,58	134,06	134,06	ryczałt
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	05909990946624	238,14	250,05	268,53	268,12	ryczałt
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990946426	53,95	56,65	67,13	67,03	ryczałt
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	05909990946525	113,89	119,58	134,06	134,06	ryczałt
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	05909990406111	46,72	49,06	55,86	32,17	ryczałt
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	05909990336814	250,01	262,51	280,98	268,12	ryczałt
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	05909990336616	62,45	65,57	76,05	67,03	ryczałt
Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	05909990336715	124,68	130,91	145,39	134,06	ryczałt
138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne							
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	05909990946716	277,02	290,87	310,64	310,64	ryczałt
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	but. 50 ml	05909990336913	320,11	336,12	355,89	310,64	ryczałt
53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna							
Acitren, kaps. twarde, 10 mg	100 szt.	05909990907755	138,24	145,15	160,91	160,91	ryczałt
Acitren, kaps. twarde, 10 mg	30 szt.	05909990907731	43,20	45,36	54,21	49,12	ryczałt
Acitren, kaps. twarde, 25 mg	100 szt.	05909990907786	345,60	362,88	384,45	384,45	ryczałt
Acitren, kaps. twarde, 25 mg	30 szt.	05909990907762	103,68	108,86	122,80	122,80	ryczałt
Neotigason, kaps., 10 mg	100 szt.	05909990697021	139,32	146,29	162,05	162,05	ryczałt
Neotigason, kaps., 10 mg	30 szt.	05909990854462	43,20	45,36	54,21	49,12	ryczałt
Neotigason, kaps., 25 mg	100 szt.	05909990696925	348,30	365,72	387,29	387,29	ryczałt
52.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - psoraleny - metoksalen							
8-Methoxypsoralenum	Oxsoralen, kaps. miękkie, 10 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	05909990244713	12,74	13,38	17,56	17,56

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
metotreksat cyklosporyna acytretyna	<p><i>W Polsce pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej leczeni są w ramach programu lekowego B.47. Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0) za pomocą infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu (umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy), iksekizumabu, sekukinumabu, guselkumabu, risankizumabu oraz ustekinumabu (wyłącznie ciężka postać łuszczycy). Do programu lekowego są jednak kwalifikowani pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych terapii systemowych (metotreksat, cyklosporyna, retinoidy lub PUVA).</i></p> <p><i>Pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni systemowo są kandydatami do leczenia systemowego, które obejmuje terapię za pomocą metotreksatu, cyklosporyny lub acytretyny refundowanych w ramach refundacji aptecznej.</i></p> 	Wybór komparatorów uznano za prawidłowy.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania produktu leczniczego adalimumab (Hyrimoz) stosowanego w [redacted] umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[redacted] umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. Badania na zdrowych ochotkach.	-
Interwencja	Adalimumab.	Adalimumab podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	-
Komparatory	<u>Badania pierwotne:</u> Klasyczne systemowe leki modyfikujące przebieg choroby: <ul style="list-style-type: none"> • cyklosporyna, • metotreksat, • acytretyna. 	<u>Badania pierwotne:</u> Którykolwiek z leków systemowych stanowiących technologie opcjonalne podawany w innych dawkach niż zarejestrowana. Leczenie biologiczne. Leczenie miejscowe.	-
	<u>Badania efektywności praktycznej:</u> Dowolne.	<u>Badania efektywności praktycznej:</u> Nie ograniczono przeszukiwania ze względu na komparator.	-
Punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 90 – redukcja wskaźnika PASI (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>) określającego rozległość i nasilenie zmian skórnych o 90% względem wartości początkowej; • PASI 75 – redukcja wskaźnika PASI (ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>) określającego rozległość i nasilenie zmian skórnych o 75% względem wartości początkowej; • PGA – Odpowiedź na leczenie oceniana wg skali PGA (ang. <i>Physician's Global Assessment</i>) określającej nasilenie zmian łuszczycowych; • HRQoL (ang. <i>Health-related quality of life</i>) – jakość życia zależna od stanu zdrowia. 	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	-

	<p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane ogółem; • poważne zdarzenia niepożądane; • infekcje; • nowotwory; • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. 		
Typ badań	<p><u>Badania pierwotne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane z grupą kontrolną porównujące bezpośrednio adalimumab z wybranym komparatorem; • opracowania wtórne; • badania oceniające efektywność praktyczną. 	<p><u>Badania pierwotne:</u></p> <p>Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania poglądowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowe traktowano jako nadrzędne). Analizy post hoc badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.</p>	-
	<p><u>Badania wtórne:</u></p> <p>Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 bazy danych spośród (Medline/PubMed, Cochrane, Embase).</p> <p>Opracowania, w których przegląd prac przeprowadzony został przez co najmniej 2 badaczy.</p>	<p><u>Badania wtórne:</u></p> <p>Opracowania niemające cech przeglądu wtórnego (tj. wsze kie badania pierwotne).</p> <p>Opracowania o niejasnej lub nieopisanej metodyce (brak informacji o przeszukiwanych bazach, metodach badania, strategii).</p> <p>Opracowania, w których wykonano przegląd mniej niż 2 baz danych (spośród Medline/PubMed, Cochrane, Embase).</p> <p>Opracowania, w których przegląd wykonało mniej niż 2 badaczy.</p> <p>Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne, które nie zostały opublikowane w formie pełnej publikacji.</p>	-
	<p><u>Badania efektywności praktycznej:</u></p> <p>Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data, real world evidence</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • prospektywne; • retrospektywne; • obserwacyjne; • bazy danych (w tym rejestry, bazy danych płatnika lub innych podmiotów). 	<p><u>Badania efektywności praktycznej:</u></p> <p>Badania mające cechy badań klinicznych (np. wyznaczenie wielkości próby, kryteria włączenia i wykluczenia do badania obejmujące cechy inne niż związane bezpośrednio z badaną chorobą, randomizowane badania kontrolowane placebo).</p> <p>Opisy przypadków. Prace poglądowe. Odpowiedzi na badania. Abstrakty konferencyjne.</p>	<p>Biorąc pod uwagę, iż wnioskodawca wyszukiwał badań dotyczących skuteczności praktycznej, zasadnym wydaje się włączenie do przeglądu także badań z opisami przypadków.</p>

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w PubMed (Medline), EMBASE oraz the Cochrane Library. Przeprowadzono również przeszukiwanie pod względem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Dodatkowo przeszukano bibliografię prac przeglądowych i oryginalnych pod kątem kontrolowanych badań klinicznych. Wskazano, że w procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień

pierwotnych, wyszukiwarek internetowych, rejestrów badań klinicznych (w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>) oraz materiałów dostarczonych przez wnioskodawcę. Jako datę ostatniej aktualizacji wyszukiwania podano 13.11.2020 r.

Selekcję badań przeprowadziły niezależnie dwie osoby, założono, że w przypadku niezgodności między nimi, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono słowa kluczowe dotyczące jednostki chorobowej – psoriasis oraz interwencji i komparatorów – adalimumab, methotrexate, cyclosporine, acitretin), sposobu ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), Embase (Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji (adalimumab), wskazanych komparatorów (methotrexate, cyclosporine, acitretin) oraz wnioskowanego wskazania (psoriasis). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 13.04.2021 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli badania Topaloglu 2020, Ozcelik 2020, Mahil 2020 oraz Karpińska-Mirecka 2020 opublikowane po dacie złożenia wniosku (patrz rozdz. 4.2.2.1 AWA)

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- jedno badanie pierwotne z randomizacją (RCT), porównujące adalimumab (ADA) z metotreksatem (MTX) w populacji dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą (CHAMPION, włączono 3 publikacje spełniające kryteria włączenia do opracowania: Navarini 2014, Saurat 2008, Revicki 2008);
- dwa opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z meta-analizą) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo leków konwencjonalnych i biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego: Sbidian 2020, Schmitt 2014;
- 13 badań obserwacyjnych opisanych w 19 publikacjach, dotyczących zastosowania ADA w populacji dorosłych pacjentów łuszczycą, zakwalifikowanych do terapii systemowej, w tym:
 - 9 badań dotyczących skuteczności praktycznej (opisanych w 10 publikacjach):
 - badania prospektywne: DermaReg (Svedbom 2020); Leman 2019; ESPRIT (Menter 2017, Menter 2015); PSOLAR (Strober 2016); Khobzey 2017;
 - badania retrospektywne: Chiricozzi 2017; PsoRA (Inzinger 2016); Armesto 2015; Lopez-Ferrer 2013;
 - 9 badań dotyczących bezpieczeństwa (opisanych w 13 publikacjach):
 - PSOLAR (Papp 2015, Kalb 2015, Gottlieb 2014); Khobzey 2017; Chiricozzi 2017; Armesto 2015; Lopez-Ferrer 2013; BIOBADADERM (Dauden 2020, Davila-Seijo 2017); Iannone 2020; Roche 2019; BADBIR (Yiu 2018, Iskandar 2017).

W AKL wnioskodawcy opisano badanie CHAMPION (rozdz. 5, aneks 5, 6a, 7, 9, 14) oraz wybrane wyniki przeglądu systematycznego z meta-analizą Sbidian 2020 (rozdz. 4). Wyniki badań obserwacyjnych przedstawiono w formie tabelarycznych zestawień (skuteczność praktyczna rozdz. 6 oraz bezpieczeństwo rozdz. 7).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej opisano badanie pierwotne CHAMPION, badania skuteczności praktycznej oraz opracowania wtórne.

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne z randomizacją			
CHAMPION	- badanie trzeciej fazy,	<u>Kryteria włączenia:</u> • mężczyźni i kobiety ≥ 18 lat;	<u>Pierwszorzędowy:</u>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Saurat 2008 (Revicki 2008, Navarini 2014) <u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p>	<p>- wieloośrodkowe: 28 ośrodków w Europie (23) i Kanadzie (5), - trzy ramiona (kontrolowane aktywnie i placebo), - randomizowane w stosunku 2:2:1 - podwójnie zaślepione, - hipotezy: superiority vs placebo, non-inferiority vs metotreksat, - czas obserwacji: 16 tygodni + 70 dni follow-up, - interwencja Grupa A: ADA, S.C., 80 mg w tyg. 0, 40 mg w kolejnych tyg. Grupa B: MTX, doustnie, 7,5-25 mg tygodniowo Grupa C: PLC, S.C. i doustnie</p>	<ul style="list-style-type: none"> umiarkowana do ciężkiej łuszczycy, definiowana jako $\geq 10\%$ zajęcie powierzchni ciała (BSA) i wartość PASI ≥ 10; łuszczycy plackowata przez co najmniej 1 rok i stabilna łuszczycy plackowata przez co najmniej 2 miesiące; kandydaci do terapii systemowej lub fototerapii; aktywna łuszczycy pomimo leczenia miejscowymi środkami; pacjenci wcześniej nieleczeni zarówno antagonistami TNF, jak i metotreksatem; dozwolone było stosowanie szamponów bez kortykosteroidów, łagodnych emolientów, miejscowych kortykosteroidów o małej sile działania (na dłoń, podeszwy stóp, twarz, okolice sutków, pachwiny), z zachowaniem 24 h przerwy przed wizytą. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> gruźlica (jeśli udokumentowano lub rozpoczęto leczenie profilaktyczne przez włączeniem interwencji udział był dozwolony); klinicznie istotne choroby hematologiczne, choroby nerek lub wątroby, nieprawidłowe wyniki laboratoryjne w wywiadzie; choroba demielinizacyjna, rak lub inna choroba limfoproliferacyjna w wywiadzie (inna niż skutecznie leczony rak płaskonabłonkowy skóry lub rak podstawnokomórkowy skóry bez przerzutów i/lub rak zlokalizowany <i>in situ</i> szyjki macicy); osoby z obniżoną odpornością. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 271 (ITT) Grupa A: 108 Grupa B: 110 Grupa C: 53</p>	<p>Odsetek pacjentów osiągających wyn k PASI 75 w 16. tygodniu.</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> Odsetek pacjentów osiągających wyn k PASI 50, 90, 100 w 16. tygodniu. Wynik PGA (ocena lekarza) 0-1 w 16. tygodniu. Ocena jakości życia (HRQoL): wyn k w skalach: DLQI, EuroQOL 5D (EQ-5D i EQ VAS), PGA (ocena pacjenta), PRPA, VAS (dot. bólu) w 16. tygodniu. Bezpieczeństwo (w ciągu terapii i w ciągu 70 dni po jej zakończeniu).</p>
Badania prospektywne/retrospektywne			
<p>DermaReg (Svedbom 2020) <u>Źródło finansowania:</u> badania: Stockholm County Council, Swedish Research Council, Swedish Psoriasis Foundation. rejstru: Janssen-Cilag, Abbvie, Novartis, Eli Lilly</p>	<p>- prospektywne badanie obserwacyjne, - dwa ośrodki w regionie Sztokholm (Karolinska University Hospital, Swedish Psoriasis Association in Sundbyberg), - dane kliniczne i raportowane przez pacjentów były zbierane podczas każdej wizyty (PASI, PASE, EQ-5D 3L, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale-Self-Ratin, daty rozpoczęcia, przzerwania tymczasowego i przzerwania terapii), - dane demograficzne (wiek zachorowania, wywiad rodzinny, choroby towarzyszące) były zebrane podczas włączania do badania;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci zakwalifikowani do leczenia systemowego (zebrani w rejestrze DermaReg, w regionie Sztokholm, od 2008 r.); pacjenci, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniu (mogli ją wycofać w każdej chwili); pacjenci zakwalifikowani do leczenia ADA, ETN lub MTX; dozwolone było stosowanie więcej niż jednej terapii (analizowano wyniki pierwszej, w ten sposób analizowani pacjenci byli naiwni na wybraną terapię); <p><u>Liczba pacjentów:</u> 524</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PASI; - HRQoL (DLQI); - czas utrzymania leczenia wybraną terapią (ang. <i>drug survival</i>)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	- okres obserwacji: 2008-2018		
Leman 2019 <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	- prospektywne badanie obserwacyjne, - wieloośrodkowe (19 szpitali w Wielkiej Brytanii), - obserwacje rzeczywistej praktyki klinicznej, - badanie trwało od kwietnia 2011 do czerwca 2014 (rekrutacja: maj 2011 – listopad 2013), - pacjenci wypełniali kwestionariusze przed rozpoczęciem terapii ADA, po 4 ± 2 tyg., po 16 ± 5 tyg. i po 6 mies. od rozpoczęcia terapii ADA	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci spełniający kryteria do stosowania ADA wg NICE: - łuszczyca plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI ≥ 10 i DLQI ≥ 10), - brak odpowiedzi, nietolerancja lub przeciwwskazania do klasycznego leczenia, - ADA przepisany przez lekarza <u>Kryteria wyłączenia:</u> - wcześniejsze stosowanie leków biologicznych, - brak zgody na udział w badaniu, - brak możliwości lub chęci do wypełniania kwestionariuszy. <u>Liczba pacjentów:</u> 143 (3 pacjentów błędnie włączono do badania, mimo że przyjmowali wcześniej etanercept – nie usunięto ich z analizy, ponieważ ich wyniki nie odbiegały od pozostałych)	<u>Pierwszorzędowy:</u> - odsetek osób z odpowiedzią DLQI w 16. tyg. definiowaną jako zmniejszenie DLQI o ≥ 5 punktów w stosunku do wartości wyjściowej lub wynik DLQI 0. <u>Pozostałe (wybrane):</u> - ocena jakości życia zależnej od stanu zdrowia (zmiany po 4 i 16 tyg. oraz 6 mies. stosowania ADA w stosunku do stanu sprzed terapii mierzone w wybranych skalach)
Chiricozzi 2017 <u>Źródło finansowania:</u> brak	- badanie retrospektywne, - jednoośrodkowe (Rzym, Włochy), - okres obserwacji: styczeń 2005 – czerwiec 2014 - analizowano dane demograficzne, kliniczne, wywiad lekarski, poprzednio i równocześnie stosowane terapie, PASI, VAS (dla PsA), AE, przyczyny przerwania terapii ADA - interwencja: ADA podawany zgodnie z ChPL, w monoterapii lub w połączeniu z MTX, - wizyty kontrolne w 4., 12., i 24. tyg. po rozpoczęciu terapii ADA, następnie raz w roku	<u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PsO) lub aktywnym i progresywnym łuszczycowym zapaleniem stawów (PsA), - pacjenci po niepowodzeniu terapii (konwencjonalnej lub biologicznej), zakwalifikowani do leczenia ADA, - pacjentów poddano badaniom przesiewowym <u>Liczba pacjentów:</u> 316 - 117 z łuszczycą plackowatą, w tym 36 naiwnych na leczenie biologiczne	<u>Pierwszorzędowy:</u> - skuteczność (PASI) <u>Pozostałe (wybrane):</u> - bezpieczeństwo
Khobzey 2017 <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	- prospektywne badanie obserwacyjne po wprowadzeniu do obrotu, - jednoramienne, - wieloośrodkowe - międzynarodowe (Słowenia, Węgry, Słowacja, Rumunia, Izrael, Czechy, Ukraina, Estonia), - interwencja: ADA podawany zgodnie z ChPL, - obserwacja do 12 mies. - zaplanowano 5 wizyt, w celu uporządkowania zbierania danych (wizyta początkowa, w miesiącu 3., 6., 9., 12.)	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci, - pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (łuszczyca paznokci i skalpu) - zakwalifikowani do terapii ADA (zgodnie z lokalnymi zasadami), <u>Liczba pacjentów:</u> 501	<u>Pierwszorzędowy:</u> - poprawa stanu pacjentów (NAPSI, PSSI) <u>Pozostałe (wybrane):</u> - ogólna poprawa PASI, - zmiana QoL (DLQI), - zależność między ogólną poprawą stanu a poprawą stanu paznokci lub skalpu (skuteczność leczenia), - zależność między ogólną poprawą stanu a poprawą stanu paznokci lub skalpu (QoL)
ESPRIT (Menter 2017, Menter 2015) <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	- prospektywne badanie obserwacyjne po wprowadzeniu do obrotu, - wieloośrodkowe	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci (≥ 18), - pacjenci z przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego,	<u>Pierwszorzędowy:</u> - bezpieczeństwo, - skuteczność (PGA 0-1)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> - międzynarodowe (13 krajów: USA, Kanada, Niemcy, Francja, Czechy, Grecja, Holandia, Hiszpania, Wielka Brytania, Austria, Dania, Irlandia, Szwecja), - interwencja: ADA, dawkowanie zgodne z ChPL, - kwalifikacja do badania zakończona 8 listopada 2012 (planowany okres obserwacji: 10 lat, dostępne wyniki częściowe), 	<ul style="list-style-type: none"> - kandydaci do terapii systemowej lub fototerapii, - pacjenci, którym przepisano ADA zgodnie z lokalnymi zasadami, - wyrażenie zgody na udział w badaniu, - spełniający jedno z kryteriów: (1) rozpoczęcie stosowania ADA w ciągu 4 tyg. przed włączeniem do rejestru, (2) rozpoczęcie stosowania ADA wcześniej i brak przerw w terapii dłuższych niż 70 dni lub wcześniejsze uczestnictwo w badaniu klinicznym i brak przerw w terapii dłuższych niż 70 dni po zakończeniu badania - dozwolone było równoczesne stosowanie innych terapii (poza anakinrą, abataceptem lub innymi środkami biologicznymi), <p><u>Liczba pacjentów:</u> 6059</p>	
<p>PsoRA (Inzinger 2016) <u>Źródło finansowania:</u> badania: Pfizer, Wiedeń, Austria, Austrian Society of Dermatology and Venereology (Bioderm) rejestru: Janssen, Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H, Leo Pharma Ges.m.b.H, Pfizer, Wiedeń, Austria</p>	<ul style="list-style-type: none"> - obserwacyjne badanie retrospektywne, - wieloośrodkowe (16 ośrodków, Austria), - dane zbierane w rejestrze PsoRA: demograficzne, czasu trwania leczenia daną terapią, AE, skuteczności (PASI), - okres obserwacji: październik 2004 – wrzesień 2013, - interwencje: infliximab adalimumab etanercept 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z przewlekłą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego - dorośli pacjenci (≥18), - pacjenci, którzy przeszli co najmniej jeden kurs leczenia anty-TNF alfa, - pacjenci zakwalifikowani do terapii zgodnie z lokalnymi zasadami, <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - równoczesne stosowanie innej terapii systemowej, <p><u>Liczba pacjentów:</u> 827</p> <ul style="list-style-type: none"> - 460/1019 cykli leczenia stanowiły cykle ADA 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - skuteczność (PASI), - czas utrzymania leczenia wybraną terapią (ang. <i>drug survival</i>)
<p>PSOLAR (Strober 2016) <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Scientific Affairs</p>	<ul style="list-style-type: none"> - dane pochodzą z rejestru PSOLAR - prospektywne badanie obserwacyjne (spełniające warunki obserwacji po wprowadzeniu do obrotu), - dane zbierane co 6 mies. (aktywność choroby, HRQoL, stosowane leki, AE) - okres obserwacji: 20 czerwca 2007 – 23 sierpnia 2013 - wieloośrodkowe (301 ośrodków z Ameryki Północnej, Ameryki Południowej i Europy) - interwencje (analizowano tylko pierwszy stosowany lek, na który pacjent był naiwny, w momencie włączenia do rejestru): ustekinumab infliximab adalimumab etanercept 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci z łuszczycą, - pacjenci naiwni na leczenie biologiczne i wcześniej leczeni biologicznie (innym lekiem niż analizowany w rejestrze) - pacjenci, dla których dostępne były dane początkowe oraz którzy kontynuowali leczenie jednym lekiem do wizyty po 6. lub 12. mies., - dozwolone było równoczesne stosowanie terapii powierzchniowych (retinoidy, kortykosteroidy), <p><u>Kryteria wyłączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ponowne leczenie danym lekiem biologicznym, - równoczesne stosowanie innej terapii systemowej, - <p><u>Liczba pacjentów:</u> 2076</p> <ul style="list-style-type: none"> - 662 stosowało ADA, - w tym 233 (35,2%) naiwnych na leczenie biologiczne 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - skuteczność (PGA 0-1, %BSA), - HRQoL (DLQI)
<p>Armesto 2014 <u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie retrospektywne, - dwuośrodkowe (Owiedo, Santander, Hiszpania), 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli (≥18) 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - skuteczność (PASI)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> - okres obserwacji: 31 stycznia 2009 – 31 stycznia 2011, - interwencja: ADA podawany zgodnie z ChPL, - analizowano dane demograficzne, wiek w momencie diagnozy, typ łuszczycy, historie medyczne (poprzednio stosowane terapie łuszczycy, czas trwania leczenia, przyczyny przerwania), odpowiedź na leczenie, czas trwania terapii ADA, przyczyny przerwania, odnotowane działania niepożądane, konieczność zwiększenia dawki, - ocena skuteczności po 16 tygodniach terapii 	<ul style="list-style-type: none"> - łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego - pacjenci po niepowodzeniu terapii systemowej (konwencjonalnej lub biologicznej – washout 2 mies.), zakwalifikowani do leczenia ADA, - pacjentów poddano badaniom przesiewowym w kierunku utajonej gruźlicy (badanie radiograficzne klatki piersiowej, test tuberkulinowy) i zakażeń HIV, HCV, HBV <p><u>Liczba pacjentów:</u> 100</p> <ul style="list-style-type: none"> - 47 pacjentów nieleczonych wcześniej biologicznie, - 90 z łuszczycą plackowatą 	<p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bezpieczeństwo
<p>Lopez-Ferrer 2013 <u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> - badanie retrospektywne, - jednośrodkowe (Barcelona, Hiszpania), - pacjenci leczeni ADA od stycznia 2008 do marca 2013, - analizowano dane demograficzne, historie medyczne, choroby współistniejące, poprzednio stosowane terapie łuszczycy, odnotowane działania niepożądane, - ADA podawany zgodnie z ChPL, - ocena PASI na początku terapii ADA, - wizyty kontrolne z oceną PASI co 3-4 mies. (odnotowywano również różnice w leczeniu, chorobach współistniejących, zaobserwowane AE) - badania laboratoryjne co 6 mies. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - łuszczycy plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI\geq10, BSA\geq10% i DLQI\geq10), - pacjenci po co najmniej jednej terapii systemowej (MTX, CIC, ACI, PUVA) lub którzy mieli przeciwwskazania do ich stosowania a bo nie tolerowali leczenia klasycznego, - pacjentów poddano badaniom przesiewowym w kierunku utajonej gruźlicy i zakażeń HIV, HCV, HBV, - pacjenci mogli przyjmować wcześniej leczenie biologiczne <p><u>Liczba pacjentów:</u> 119</p> <p>49 (41%) pacjentów nieleczonych wcześniej biologicznie</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - PASI 75 i PASI 90 w 16. tyg. 6. mies. 1. i 2. roku <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bezpieczeństwo
Opracowania wtórne			
<p>Sbidian 2020 <u>Źródło finansowania:</u> National Institute for Health Research (NIHR), Wie ka Brytania; French Society of Dermatology (SFD), Francja; francuskie Ministerstwo Zdrowia</p>	<ul style="list-style-type: none"> - przeszukane bazy: Cochrane Skin Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE Ovid, Embase Ovid, Latin American and Caribbean Health Science Information; - przeszukane rejestry badań klinicznych: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), ISRCTN registry, US National Institutes of Health Ongoing Trials Register, Australian New Zealand Clinical Trials Registry, EU Clinical Trials Register; - metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT II i III fazy; - analiza danych: jakościowa i ilościowa - zastosowane interwencje: terapie systemowe: 	<p><u>Pacjenci:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli (\geq18 rż) - z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (tzn. wymagający leczenia systemowego) - na dowolnym etapie leczenia <p><u>Liczebność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 51 749 pacjentów (łączna liczebność populacji pochodząca ze 140 badań) 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów, którzy uzyskali PASI 90 (tj. czystą lub prawie czystą skórę) w fazie indukcyjnej; - odsetek pacjentów z poważnymi działaniami niepożądanymi (SAE obejmujące: śmierć, zdarzenia zagrażające życiu, wstępną lub przedłużoną hospitalizację, zdarzenia niepożądane wymagające interwencji w celu uniknięcia trwałych szkód) w fazie indukcyjnej <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów, którzy uzyskali PASI 75 w fazie indukcyjnej; - odsetek pacjentów, którzy uzyskali PGA 0 lub 1 w fazie indukcyjnej;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • konwencjonalne (FAEs, ACI, CIC, MTX); • małe cząsteczki (apremilast, tofacitin b, BMS-986165); • anty-TNF alfa (infliximab, etanercept, ADA, certolizumab); • anty-IL12/23 (ustekinumab); • anty-IL17 (secukinumab, brodalumab, ixekizumab, bimekizumab); • anty-IL23 (tildrakizumab, gusekumab, risankizumab, mirikizumab) 		<ul style="list-style-type: none"> - jakość życia w fazie indukcyjnej (skale: DLQI, Skindex, PDI, PSI) - odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AE) w fazie indukcji (bez SAE); - odsetek pacjentów, którzy uzyskali PASI 75 po 52 tyg. - odsetek pacjentów, którzy uzyskali PASI 90 po 52 tyg.
Schmitt 2014 <u>Źródło finansowania:</u> brak	<ul style="list-style-type: none"> - przeszukane bazy: Medline, Medline in Process, Embase, Cochrane L brary - metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT (w pełni opublikowane) - analiza danych: jakościowa i ilościowa - zastosowane interwencje: terapie systemowe: MTX, CIC A, retinoidy, FAEs, infliximab, ADA, alefacept, ustekinumab 	<u>Pacjenci:</u> <ul style="list-style-type: none"> - z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego - w badaniu co najmniej 75% uczestników z łuszczycą plackowatą <u>Liczebność:</u> <ul style="list-style-type: none"> - 16 696 pacjentów (łącznie liczebność populacji pochodząca z 48 badań) 	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> - odsetek pacjentów, którzy uzyskali PASI 75; <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> - wskaźniki odpowiedzi PASI 50 i PASI 90 (pierwotna ocena skuteczności); - bezpieczeństwo: liczba AE, odsetek pacjentów z co najmniej jednym AE, liczba wycofań z badanych grup (dane z okresu ekspozycji na jeden lek)

Skróty: ACI – (ang. *acitretin*) acytretyna; ADA – adalimumab; AEs – (ang. *adverse events*) zdarzenia niepożądane; BSA – *Body Surface Area*; ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; CIC – (ang. *ciclosporin*) cyklosporyna; DLQI – *Dermatology Life Quality Index*; EQ-5D – *EuroQoL 5 Dimension*; EQ-5D 3L – *EuroQoL 5 Dimension 3 Level*; FAEs – (ang. *fumaric acid esters*) estry kwasu fumarowego; HBV – wirus zapalenia wątroby typu B; HCV – wirus zapalenia wątroby typu C; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności; HRQoL – (ang. *Health-Related Quality of Life*) jakość życia zależna od stanu zdrowia; ITT – *intention to treat*; MTX – metotreksat; PASE – *Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation*; PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*; PDI – *Psoriasis Disability Index*; PGA – *Physician's Global Assessment*; PLC – placebo; PRPA – *Psoriasis-Related Pruritus Assessment*; PSI – *Psoriasis Symptom Inventory*; PUVA – (ang. *psoralen-ultraviolet A therapy*) terapia łuszczycy z zastosowaniem światła ultrafioletowego i psolarenu; QoL – (ang. *Quality of Life*) jakość życia; RCT – (ang. *randomized clinical trial*) badanie kliniczne z randomizacją; S.C. – (łac. *sub cutis*, ang. *subcutaneous*) podskórnie; SAE – (ang. *serious adverse events*) ciężkie zdarzenia niepożądane; TNF – (ang. *tumor necrosis factor*) czynnik martwicy nowotworów, kachektyna, kacheksyna; VAS – *Visual Analogue Scale*

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach: 3.2, 3.3., 4, 5 i aneksach: 5, 6, 7, 8, 9, 14 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, które dotyczyły wyłącznie profilu bezpieczeństwa adalimumabu, zostały opisane w rozdziale 3.2, 6, 7.1 AKL wnioskodawcy.

Najważniejsze skale i kwestionariusze wykorzystane w powyższych badaniach:

- PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) – skala jest wskaźnikiem uwzględniającym rozległość i nasilenie zmian skórnych. Określa rumień, grubość wykwitów i nawarstwienie łuski w skali od 0 (brak zmian) do 4 (bardzo mocno nasilone zmiany) oraz zajęłą powierzchnię w czterech lokalizacjach – głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne w zakresach od 0 (< 10%) do 6 (90–100%). Maksymalny wynik skali wynosi 72 punkty. Im wyższy wynik, tym nasilenie łuszczycy jest większe. W badaniach klinicznych stosuje się wskaźnik PASI 75 oraz PASI 90, co oznacza odpowiednio 75-procentową i 90-procentową redukcję zmian po zastosowanym leczeniu. [źródło: Bożek 2016]
- DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) – najpowszechniej stosowana skala oceniająca jakość życia pacjentów chorujących na łuszczycę oraz to, w jakim stopniu leczenie wpływa na poprawę jakości życia. Skala składa się z 10 pytań dotyczących wpływu choroby na różne sfery życia pacjenta. Odpowiedź na każde z pytań: „wcale”, „trochę”, „bardzo”, „bardzo mocno” jest punktowana odpowiednio od 0 do 3. Ostateczny wynik DLQI to sumą punktów. W zależności od liczby uzyskanych punktów określa się, w jakim stopniu choroba wpływa na jakość życia: 0–1 – bez wpływu choroby na jakość życia, 2–5 – nieznacznie obniżona jakość życia, 6–10 – umiarkowanie obniżona jakość życia, 11–20 – mocno obniżona jakość życia, 21–30 – bardzo mocno obniżona jakość życia. [źródło: Bożek 2016]

- BSA (ang. *Body Surface Area*) – wskaźnik BSA określa procent powierzchni ciała zajętej przez zmiany łuszczycowe w zakresie od 0 do 100. Przy obliczaniu wartości BSA wykorzystywana jest reguła dziewiątek, która była pierwotnie stosowana w szacowaniu powierzchni oparzeń. Każda z określonych lokalizacji (głowa i szyja, prawa kończyna górna, lewa kończyna górna, klatka piersiowa, brzuch, górna część pleców, dolna część pleców, prawe udo, lewe udo, prawe podudzie, lewe podudzie) w przybliżeniu odpowiada 9% całej powierzchni skóry, a 1% to powierzchnia krocza. [źródło: Bożek 2016]
- EQ-5D (ang. *The European Quality of Life – 5 Dimensions*; kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem) – narzędzie umożliwiające ocenę jakości życia w różnych jednostkach chorobowych. Składa się z 5 domen odnoszących się do ruchomości, samoobsługi, zwykłych aktywności, bólu/dyskomfortu i niepokoju/depresji ocenianych w 3-stopniowej skali (od 1 do 3), gdzie wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów. Na podstawie kwestionariusza oblicza się stopień użyteczności w przedziale -1 do 1, gdzie -1 oznacza najgorszy wyobrażalny stan zdrowia, 0 oznacza stan równy śmierci, natomiast 1 oznacza najlepszy wyobrażalny stan zdrowia. Kwestionariusz umożliwia ocenę samopoczucia w skali od 0 do 100 (im wyższy wynik tym lepszy stan zdrowia) za pomocą wizualnej skali analogowej (EQ-5D VAS, ang. *The European Quality of Life – 5 Dimensions Visual Analog Scale*). [źródło: AWA Nubeqa OT.4331.42.2020]
- PGA – (ang. *Physician's Global Assessment*) sześciopunktowa skala określająca nasilenie zmian łuszczycowych, od 0 (brak choroby) do 5 (bardzo ciężka choroba).

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości danych według skali opisowej wg Cochrane dla badań randomizowanych. Zgodnie z tą oceną badanie CHAMPION charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach. Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji, przeprowadzoną metodą Cochrane, służącą do oceny ryzyka błędu (bias) na podstawie narzędzia RoB 2.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu badania CHAMPION na podstawie narzędzia RoB 2

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólne ryzyko
CHAMPION	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Opracowania wtórne oceniono w skali AMSTAR 2, zgodnie z którą jakość publikacji Sbidian 2020 oceniono jako wysoką, natomiast publikacji Schmitt 2014 jako umiarkowaną. Ocena przeprowadzona przez wnioskodawcę jest zgodna z oceną analityków Agencji.

Tabela 15. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2

Ocena krytycznych domen	Sbidian 2020	Schmitt 2014
Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)	+	-
Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)	+	±
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)	+	-
Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)	+	+
Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)	+	+
Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (pozycja 13)	+	+
Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)	-	-
Ocena końcowa	Wysoka	Umiarkowana

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- W przypadku zidentyfikowanych opracowań z zakresu efektywności praktycznej, w większości z nich uwzględniano także pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni biologicznie, co nie do końca odpowiada wnioskowanej populacji i może w niewielkim stopniu rzutować na uzyskane wyniki.
- Zidentyfikowane opracowania wtórne nie do końca odpowiadają kryteriom włączenia zdefiniowanym w niniejszej analizie, ponieważ w obu opracowaniach uwzględniano także inne terapie i porównania. Ma to szczególnie znaczenie w przypadku interpretacji wyników z metaanalizy sieciowej w opracowaniu Sbidian 2020, gdzie obecność w metaanalizie innych porównań może oddziaływać również w niewielkim stopniu na porównania będące przedmiotem (...) analizy.
- Zidentyfikowane opracowanie pierwotne CHAMPION ma relatywnie krótki okres obserwacji, wynoszący 16 tygodni, jednak należy mieć na uwadze, że długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo analizowano w opracowaniach z zakresu efektywności praktycznej (...).
- W badaniu CHAMPION dopuszczone było stosowanie równocześnie z badanymi terapiami innych preparatów leczniczych, obejmujących: kortykosteroidy miejscowe, kwas foliowy, szampony lecznicze, substancje zmiękczające.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu CHAMPION pacjenci nie mogli stosować wcześniejszego leczenia metotreksatem ani antagonistami TNF. Nie podano także informacji dot. stosowanych uprzednio terapii systemowych (klasycznych i/lub biologicznych), zarówno w zakresie liczby jak i rodzaju zastosowanych terapii.
- W większości włączonych do przeglądu systematycznego badań nie ma możliwości wyróżnienia subpopulacji pacjentów stosujących [redacted] przed włączeniem terapii ADA.
- Badanie pierwotne CHAMPION i część badań dotyczących skuteczności praktycznej (Leman 2019, Chiricozzi 2017, ESPRIT (Menter 2017, Menter 2015), Armesto 2015, Yiu 2017) były przeprowadzone dla innego produktu (lek Humira) zawierającego tę samą substancję czynną co lek wnioskowany. W pozostałych badaniach nie wskazano analizowanego produktu leczniczego.

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

- Zidentyfikowano wyłącznie badanie porównujące adalimumab z metotreksatem – nie zidentyfikowano danych dotyczących porównania adalimumabu z pozostałymi technologiami opcjonalnymi, tj. cyklosporyną i acytretyną.
- Zidentyfikowano wyłącznie jedno badanie porównujące adalimumab z metotreksatem, w związku z czym przeprowadzenie metaanaliz nie było możliwe.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu CHAMPION był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli PASI 75 w 16. tygodniu terapii.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla porównania ADA vs MTX w zakresie oceny zaostżenia choroby w 16. tygodniu terapii (źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.1)

Punkt końcowy		n/N (%)		RR* (95% CI)	p*	RD* (95% CI)	p*	NNTB* (95% CI)
		ADA	MTX					
PASI	PASI 50	95/108 (88,0)	68/110 (61,8)	1,42 (1,21; 1,67)	<0,0001	26,14 (15,19; 37,10)	<0,0001	3,82 (2,70; 6,58)
	PASI 75	86/108 (79,6)	39/110 (35,5)	2,25 (1,72; 2,94)	<0,0001	44,18 (32,44; 55,91)	<0,0001	2,26 (1,79; 3,08)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR* (95% CI)	p*	RD* (95% CI)	p*	NNTB* (95% CI)
	ADA	MTX					
PASI 90	55/108 (50,9)	15/110 (13,6)	3,73 (2,25; 6,19)	<0,0001	37,29 (25,89; 48,69)	<0,0001	2,68 (2,05; 3,86)
PASI 100	18/108 (16,7)	8/110 (7,3)	2,29 (1,04; 5,05)	0,0395	9,39 (0,85; 17,94)	0,0311	10,65 (5,58; 117,29)
poprawa PASI	80,8/108 (74,8)	54,3/110 (49,4)	1,52 (1,22; 1,89)	0,0002	25,45 (13,03; 37,87)	0,0001	3,93 (2,64; 7,68)
PGA 0-1	73,1/108 (67,7)	30/110 (27,3)	2,48 (1,78; 3,46)	<0,0001	40,41 (28,29; 52,54)	<0,0001	2,47 (1,90; 3,54)

* – obliczenia własne wnioskodawcy

Skróty: ADA – adalimumab; MTX – metotreksat; NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat for an additional beneficial endpoint*); PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*; PGA – *Physician's Global Assessment*; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *risk ratio*)

W 16. tygodniu terapii w grupie stosującej ADA w porównaniu do grupy stosującej MTX wykazano statystycznie istotnie (IS) większy odsetek pacjentów osiągających PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100 oraz PGA 0-1. Odnotowano również IS większy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poprawę PASI w grupie stosującej ADA w porównaniu do grupy stosującej MTX.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności dla porównania ADA vs MTX w zakresie średniej bezwzględnej zmiany PASI w 16. tygodniu terapii (źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.1)

Punkt końcowy	ADA		MTX		MD* (95% CI)	p*
	średnia (SD) [wartość PASI]	N	średnia (SD) [wartość PASI]	N		
średnia bezwzględna zmiana PASI	-16,7 (8,8)	108	-10,9 (8,3)	110	-5,80 (-8,07; -3,53)	<0,0001

* – obliczenia własne wnioskodawcy

Skróty: ADA – adalimumab; MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); MTX – metotreksat; PASI – *Psoriasis Area and Severity Index*; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

W 16. tygodniu terapii w grupie stosującej ADA w porównaniu do grupy stosującej MTX wykazano IS większą średnią bezwzględną zmianę PASI.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla porównania ADA vs MTX w zakresie zmiany jakości życia w 16. tygodniu terapii (źródło: AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.1)

Punkt końcowy	ADA		MTX		MD* (95% CI)	p*	
	średnia (SD)	N	średnia (SD)	N			
HRQoL	DLQI	-9,10 (10,90)	108	-5,70 (6,10)	110	-3,40 (-5,75; -1,05)	0,0050
	EQ-5D-VAS	21,40 (25,72)	108	11,50 (26,76)	110	9,90 (2,93; 16,87)	0,0058

* – obliczenia własne wnioskodawcy

Skróty: ADA – adalimumab; DLQI – *Dermatology Life Quality Index*; EQ-5D-VAS – *EuroQOL 5D Visual Analogue Scale*; HRQoL – jakość życia zależna od stanu zdrowia (ang. *Health-Related Quality of Life*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); MTX – metotreksat; SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)

W zakresie oceny jakości życia odnotowano IS większą różnicę w grupie stosującej ADA, w porównaniu do grupy stosującej MTX, w obu opisanych skalach.

Wyniki opracowań wtórnych

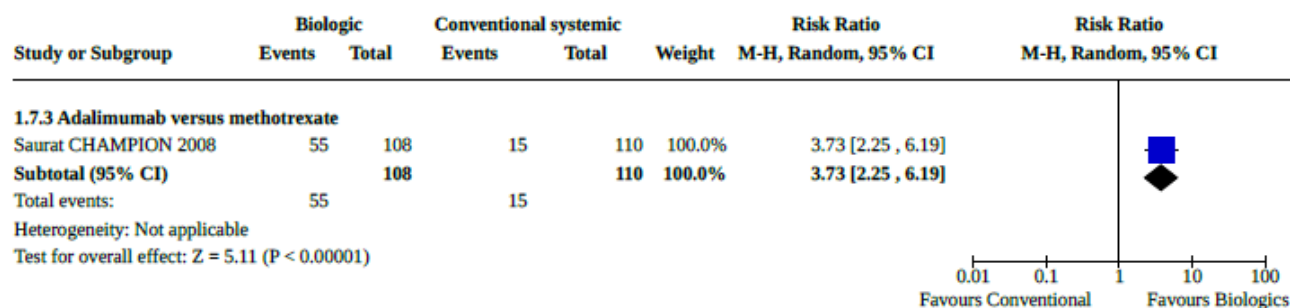
Sbidian 2020 (przegląd systematyczny Cochrane)

Celem przeglądu było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii systemowych stosowanych w leczeniu łuszczycy oraz opracowanie rankingu tych terapii w zależności od ich skuteczności i bezpieczeństwa. We włączonych do przeglądu badaniach oceniano łącznie 20 leków z 6 klas.

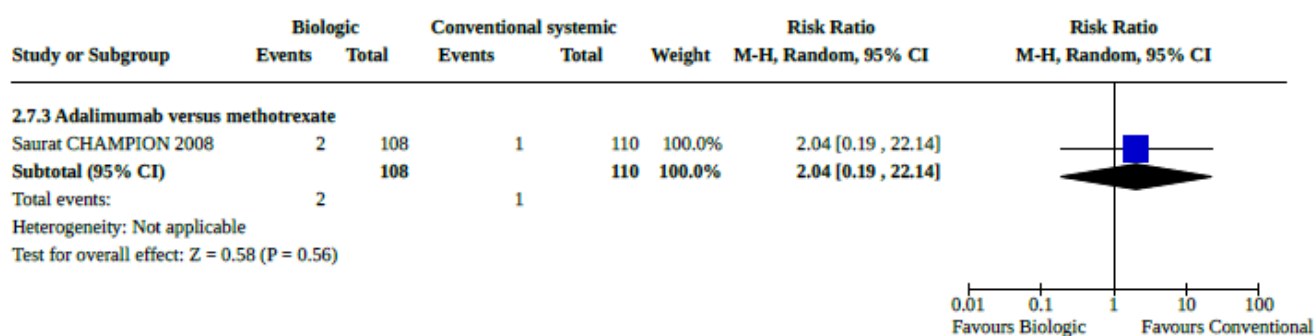
Populację opisywaną w publikacji stanowiło 51 749 pacjentów poddanych randomizacji w 140 badaniach. Średni wiek uczestników wynosił 45 lat (27 – 56,6 lat), większość stanowili mężczyźni (34 624). Średnia waga pacjentów wynosiła 85,5 kg (64 – 95 kg), a średnia wartość PASI na początku badania 20 (9,5 – 39). Większość włączonych badań obejmuje etap indukcji – od 8 do 24 tygodni od momentu rozpoczęcia analizowanej terapii.

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego na potrzeby przeglądu Cochrane odnaleziono jedno badanie bezpośrednio porównujące ADA z konwencjonalnymi terapiami (MTX) – opisane wcześniej badanie CHAMPION.

Rysunek 1. Wyniki analizy skuteczności: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli PASI 90

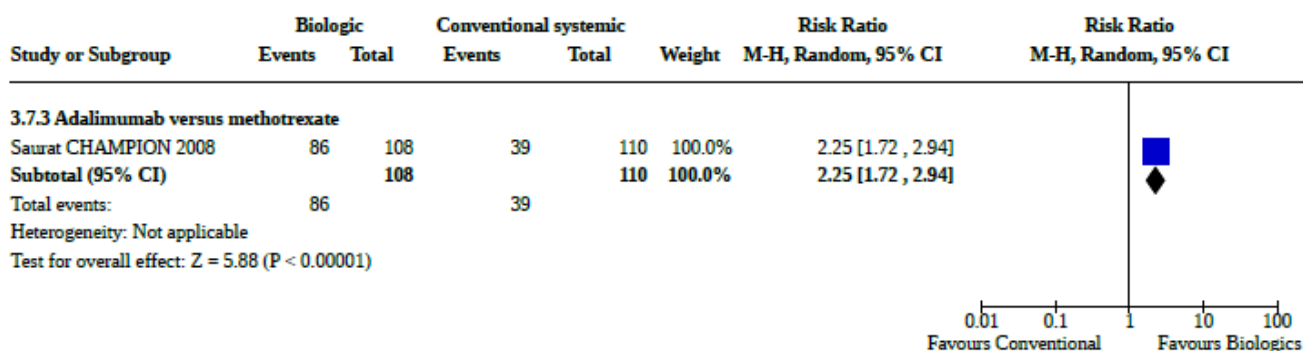


Rysunek 2. Wyniki analizy bezpieczeństwa: odsetek pacjentów, u których wystąpiły SAE

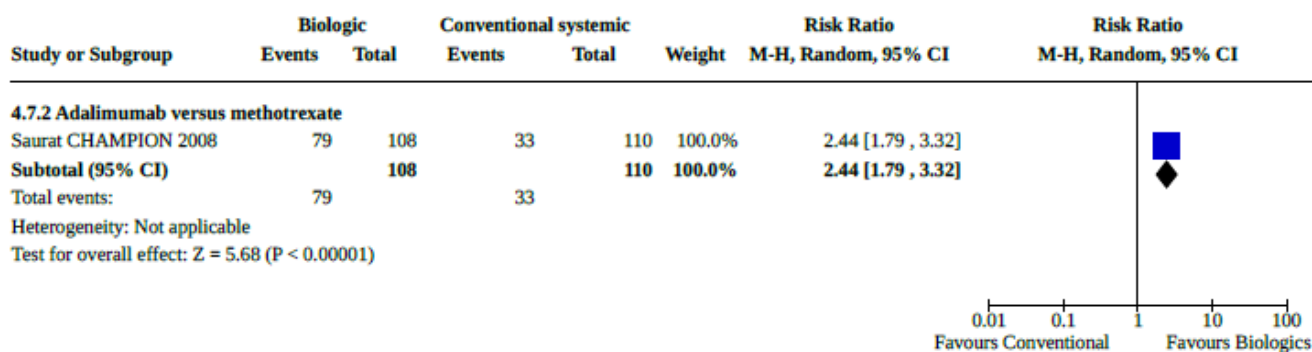


Dla pierwszorzędowych punktów końcowych analiza wykazała IS różnice w zakresie skuteczności na korzyść ADA w porównaniu do MTX dla zmiany wartości PASI 90 (RR=3,73; 95% CI: 2,25; 6,19). Nie wykazano IS różnic w zakresie bezpieczeństwa między ADA a MTX dla ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) (RR=2,04; 95% CI: 0,19; 22,14).

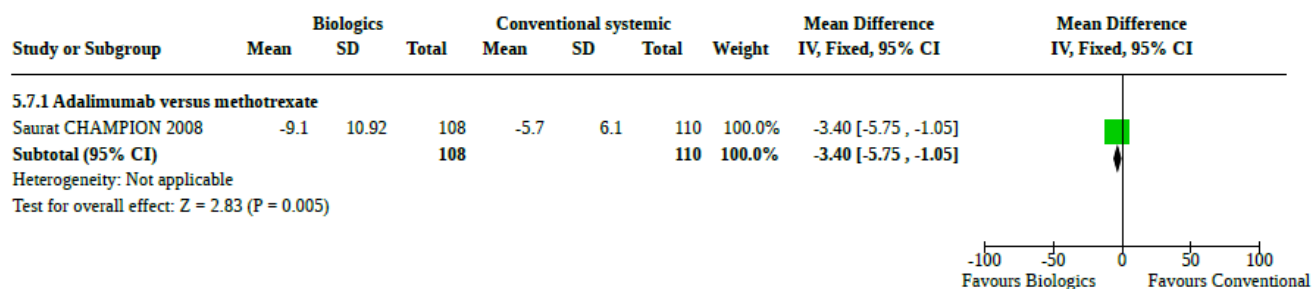
Rysunek 3. Wyniki analizy skuteczności: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli PASI 75



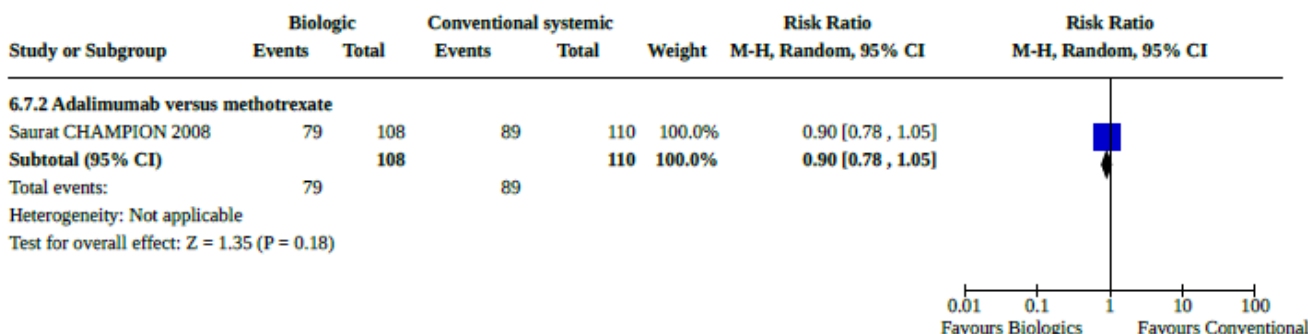
Rysunek 4. Wyniki analizy skuteczności: odsetek pacjentów, którzy osiągnęli PGA 0-1



Rysunek 5. Wyniki analizy jakości życia: średnia różnica (MD) w DLQI między ADA a MTX



Rysunek 6. Wyniki analizy bezpieczeństwa: odsetek pacjentów, u których wystąpiły AE



Dla drugorzędowych punktów końcowych analiza wykazała IS różnice w zakresie skuteczności na korzyść ADA w porównaniu do MTX dla zmiany wartości PASI 75 (RR=2,25; 95% CI: 1,72; 2,94), PGA 0-1 (RR=2,44; 95% CI: 1,79; 3,32) oraz DLQI (RR=-3,40; 95% CI: -5,75; -1,05). Nie wykazano IS różnic w zakresie bezpieczeństwa między ADA a MTX dla zdarzeń niepożądanych ogółem (AE) (RR=0,90; 95% CI: 0,78; 1,05).

Metaanaliza sieciowa

W ramach przeglądu Sbidian 2020 przeprowadzono metaanalizę sieciową, która pozwoliła na pośrednie porównanie między wszystkimi technologiami włączonymi do przeglądu. Poniżej przedstawiono wyniki porównania pośredniego terapii ADA, MTX, ACI i CIC w zakresie skuteczności (PASI 90, PASI 75, PGA 0-1, QoL) i bezpieczeństwa (SAE, AE). Kolejność leków świadczy o ich korzyści w terapii.

Tabela 19. Względny efekt interwencji oszacowany na podstawie metaanalizy sieciowej dla PASI 90 [dolny trójkąt; RR 95% CI] i SAE [górny trójkąt; RR 95% CI]. Wartości RR większe niż 1 dla dolnego trójkąta i mniejsze niż 1 dla górnego trójkąta sprzyjają leczeniu po lewej stronie. IS wyniki wyróżniono.

ADALIMUMAB	0,67 (0,08; 5,28)	2,26 (0,95; 5,39)	0,64 (0,08; 5,47)
1,80 (1,00; 3,26)	CYKLOSPORYNA	3,39 (0,45; 25,65)	0,96 (0,05; 17,84)
1,82 (1,34; 2,47)	1,01 (0,61; 1,68)	METOTREKSAT	0,28 (0,03; 2,66)

8,36 (1,46; 47,81)	4,63 (0,74; 28,86)	4,59 (0,79; 26,61)	ACYTRETZYNA
-----------------------	-----------------------	-----------------------	--------------------

Tabela 20. Względny efekt interwencji oszacowany na podstawie metaanalizy sieciowej dla PASI 75 [dolny trójkąt; RR 95% CI] i AE [górný trójkąt; RR 95% CI]. Wartości RR większe niż 1 dla dolnego trójkąta i mniejsze niż 1 dla górnego trójkąta sprzyjają leczeniu po lewej stronie. IS wyniki wyróżniono.

ADALIMUMAB	0,82 (0,80; 0,99)	0,96 (0,86; 1,06)	1,11 (0,66; 1,85)
1,18 (0,73; 1,90)	CYKLOSPORYNA	1,17 (0,96; 1,43)	1,36 (0,78; 2,36)
1,52 (1,14; 2,03)	1,29 (0,87; 1,91)	METOTREKSAT	1,16 (0,69; 1,94)
1,95 (1,26; 3,02)	1,66 (0,92; 2,98)	1,29 (0,82; 2,01)	ACYTRETZYNA

Tabela 21. Względny efekt interwencji oszacowany na podstawie metaanalizy sieciowej dla PGA 0-1 [dolny trójkąt; RR 95% CI] i QoL [górný trójkąt; SMD 95% CI]. Wartości RR większe niż 1 dla dolnego trójkąta i mniejsze niż 1 (lub SMD mniejsze od zera) dla górnego trójkąta sprzyjają leczeniu po lewej stronie. IS wyniki wyróżniono.

ADALIMUMAB	-0,06 (-0,46; 0,34)	x	x
1,51 (1,08; 2,11)	METOTREKSAT	x	x
1,66 (0,79; 3,48)	1,10 (0,56; 2,14)	CYKLOSPORYNA	x
6,26 (1,38; 28,42)	4,14 (0,90; 19,03)	3,78 (0,72; 19,91)	ACYTRETZYNA

Na podstawie opracowanego porównania pośredniego dla skuteczności praktycznej w fazie indukcji wykazano IS różnice na korzyść ADA względem MTX, CIC i ACI dla PASI 90, dla ADA względem ACI dla PASI 75 oraz dla ADA względem MTX i ACI dla PGA 0-1. Nie wykazano IS różnic w zakresie jakości życia i bezpieczeństwa (SAE, AE) dla porównywaných interwencji.

Schmitt 2014

Publikacja Schmitt 2014 stanowi przegląd systematyczny z meta-analizą badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii systemowych stosowanych w leczeniu łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (charakterystyka publikacji w rozdz. 4.1.3.1.). Włączono 4 badania dotyczące stosowania ADA, z czego jedno dotyczyło porównania z MTX (badanie CHAMPION, opisane powyżej), zaś pozostałe porównania z PLC. Zgodnie z przedstawionymi wcześniej wynikami, wykazano wyższą skuteczność ADA nad PLC i MTX, z odsetkiem odpowiedzi PASI 75 na poziomie 53%-80%. W analizie bezpieczeństwa nie wykazano istotnych różnic między ADA a MTX w ocenie odsetka zdarzeń niepożądanych.

Skuteczność praktyczna

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności praktycznej z badań obserwacyjnych włączonych do przeglądu (charakterystyka badań w rozdz. 4.1.3.1.)

Punkt końcowy	Badanie	Populacja stosująca ADA	Czas oceny	Wyniki
PASI 100	Chiricozzi 2017	117 (36 naiwnych na leczenie biologiczne)	24 tydz.	46,5% (n=99)
			5. rok	52,2% (n=23)
	PsoRA (Inzinger 2016)	460 cykli leczenia	4. mies.	CR: 49/406 (12,7%)
PASI 90	Chiricozzi 2017	117 (36 naiwnych na leczenie biologiczne)	24 tydz.	66,7% (n=99)
			5. rok	82,6% (n=23)
	PsoRA (Inzinger 2016)	460 cykli leczenia	4. mies.	140/406 (36,6%)

Punkt końcowy	Badanie	Populacja stosująca ADA	Czas oceny	Wyniki	
	Armesto 2014	100 (47 naiwnych na leczenie biologiczne)	16 tydz.	76% (naiwni: 78,7%)	
	Lopez-Ferrer 2013	119 (41% naiwnych na leczenie biologiczne)	16 tydz.	49% (58/119), 30/49 (naiwni) vs. 28/70 (leczeni biologicznie), p=0,0226	
			6. mies.	60% (62/103), 33/44 (naiwni) vs. 29/59 (leczeni biologicznie), p=0,0080	
			1. rok	70% (59/84), 32/38 (naiwni) vs. 27/46 (leczeni biologicznie), p=0,0109	
			2. rok	71% (47/66)	
PASI 75	Chiricozzi 2017	117 (36 naiwnych na leczenie biologiczne)	24 tydz.	76,8% (n=99)	
			5. rok	87,0% (n=23)	
	PsoRA (Inzinger 2016)	460 cykli leczenia	4. mies.	255/406 (66,1%)	
	Armesto 2014	100 (47 naiwnych na leczenie biologiczne)	16 tydz.	94% (naiwni: 95,7%)	
	Lopez-Ferrer 2013	119 (41% naiwnych na leczenie biologiczne)	16 tydz.	64% (76/119), 42/49 (naiwni) vs. 34/70 (leczeni biologicznie), p<0,0001	
			6. mies.	67% (71/106), 37/46 (naiwni) vs. 34/60 (leczeni biologicznie), p=0,0178	
			1. rok	76% (64/84), 34/38 (naiwni) vs. 30/46 (leczeni biologicznie), p=0,0093	
			2. rok	83% (55/66)	
	PASI 50	PsoRA (Inzinger 2016)	460 cykli leczenia	4. mies.	321/406 (83,2%)
	PASI	DermaReg (Svedbom 2020)	199 cykli leczenia	podczas leczenia podtrzymującego, tj. po 16 tyg. leczenia	średnie PASI: -2,04 (95% CI -2,56; -1,51) ADA vs MTX*
Khobzey 2017		501	1. rok	zmiana PASI: -91,0%	
PGA 0-1	ESPRIT (Menter 2017, Menter 2015)	6 059	1. rok	2630/4622 (56,9%) [§]	
			3. rok	2044/3454 (59,2%) [§]	
			5. rok	1150/1814 (63,4%) [§]	
			7. rok	18/22 (81,8%) [§]	
PSOLAR (Strober 2016)	662	6. mies.	298/595 (50,1%)		
		12. mies.	238/421 (56,5%)		
%BSA	PSOLAR (Strober 2016)	662	6. mies.	średni spadek: -10,6 ± 18,74 (n=570)	
			12. mies.	średni spadek: -12,3 ± 19,14 (n=406)	
DLQI	DermaReg (Svedbom 2020)	199 cykli leczenia	podczas leczenia podtrzymującego, tj. po 16 tyg. leczenia	średnie DLQI: -0,91 (95%CI -1,49; -0,34) ADA vs MTX*	
	Leman 2019	143 (140 naiwnych na leczenie biologiczne)	16 tydz.	90% (95%CI 80,8-94,6%) odsetek pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź definiowaną jako zmiana DLQI o ≥5 względem wyniku wyjściowego lub DLQI=0	
	Khobzey 2017	501	1. rok	zmiana DLQI: -91,2%	
	ESPRIT (Menter 2017, Menter 2015)	6 059	1. rok	średnia zmiana DLQI: -3,1 (+3,7; -9,1), n=2772 [#]	
			3. rok	średnia zmiana DLQI: -3,3 (+3,7; -10,1), n=1907 [#]	
			5. rok	średnia zmiana DLQI: -3,8 (+3,0; -10,5), n=779 [#]	
			7. rok	średnia zmiana DLQI: -10,2 (-2,9; -17,4), n=16 [#]	
	PSOLAR (Strober 2016)	662	6. mies.	DLQI 0-1: 222/510 (43,5%)	
12. mies.			DLQI 0-1: 176/352 (50,0%)		

* skorygowane modele regresji liniowej

§ w momencie oceny pacjenci nie musieli przyjmować ADA

wyniki wyłącznie dla podgrupy pacjentów z USA, n=4 084

Skróty: ADA – adalimumab; BSA – Body Surface Area; CR – całkowita remisja (ang. *complete remission*); DLQI – Dermatology Life Quality Index; MTX – metotreksat; PASI – Psoriasis Area and Severity Index; PGA – Physician's Global Assessment

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 23. Wyniki dla porównania ADA vs MTX dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych w 16. tygodniu terapii (źródło AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.2)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR* (95% CI)	p*	RD* (95% CI)	p*
	ADA	MTX				
AE	79/107 (73,8)	90/110 (81,8)	0,90 (0,78; 1,04)	0,1596	-7,99 (-19,00; 3,03)	0,1553
SAE	2/107 (1,9)	1/110 (0,9)	2,06 (0,19; 22,34)	0,5537	0,96 (-2,16; 4,08)	0,5464
poważne infekcje	0/107 (0,0)	0/110 (0,0)	-	-	0,00 (-1,79; 1,79)	1,00
AE prowadzące do przerwania leczenia	1/107 (0,9)	6/110 (5,5)	0,17 (0,02; 1,40)	0,0997	-4,52 (-9,14; 0,10)	0,0551
infekcje inne niż poważne	51/107 (47,7)	46/110 (41,8)	1,14 (0,85; 1,53)	0,3874	5,85 (-7,37; 19,06)	0,3858

Skróty: ADA – adalimumab; AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); MTX – metotreksat; RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *risk ratio*); SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*);

Po 16 tygodniach terapii nie stwierdzono wystąpienia poważnych infekcji w żadnej z badanych grup. Zdarzenia niepożądane (AE), poważne zdarzenia niepożądane (SAE) i infekcje inne niż poważne występowały z podobną częstością w obu grupach (różnice nieistotne statystycznie). AE prowadzące do przerwania leczenia występowały częściej w grupie MTX, ale różnica nie była istotna statystycznie.

Tabela 24. Wyniki dla porównania ADA vs MTX dotyczące zdarzeń niepożądanych, jakie wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów, w obu grupach i zmiany w wynikach laboratoryjnych funkcji wątroby, w 16. tygodniu terapii (źródło AKL wnioskodawcy, rozdz. 5.2)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR* (95% CI)	p*	RD* (95% CI)	p*	NNTH (95% CI)
	ADA	MTX					
zapalenie nosogardzieli	30/107 (28,0%)	26/110 (23,6%)	1,19 (0,75; 1,87)	0,4598	4,40 (-7,24; 16,04)	0,4586	-
ból głowy	14/107 (13,1%)	12/110 (10,9%)	1,20 (0,58; 2,47)	0,6224	2,18 (-6,47; 10,82)	0,6220	-
świąd	4/107 (3,7%)	2/110 (1,8%)	2,06 (0,38; 10,99)	0,3994	1,92 (-2,46; 6,30)	0,3898	-
katar	3/107 (2,8%)	4/110 (3,6%)	0,77 (0,18; 3,36)	0,7294	-0,83 (-5,53; 3,86)	0,7280	-
nudności	4/107 (3,7%)	8/110 (7,3%)	0,51 (0,16; 1,66)	0,2651	-3,53 (-9,57; 2,50)	0,2513	-
wyciek z nosa	3/107 (2,8%)	0/110 (0,0%)	7,19 (0,38; 137,65)	0,1900	2,80 (-0,76; 6,37)	0,1232	-
infekcja wirusowa	0/107 (0,0%)	6/110 (5,5%)	0,08 (0,00; 1,39)	0,0825	-5,45 (-10,01; 0,90)	0,0188	18,33 (9,99; 110,77)
bóle stawów	6/107 (5,6%)	5/110 (4,5%)	1,23 (0,39; 3,92)	0,7220	1,06 (-4,78; 6,91)	0,7217	-
podwyższenie poziomu γ -glutamylotransferazy	2/107 (1,9%)	0/110 (0,0%)	5,14 (0,25; 105,81)	0,2889	1,87 (-1,23; 4,97)	0,2369	-
podwyższenie poziomu AlAT > 2,5 razy powyżej GGN	0/107 (0,0%)	4/110 (3,6%)	0,11 (0,01; 2,10)	0,1439	-3,64 (-7,52; 0,25)	0,0666	-
podwyższenie poziomu AspAT > 2,5 razy powyżej GGN	0/107 (0,0%)	2/110 (1,8%)	0,21 (0,01; 4,23)	0,3053	-1,82 (-4,86; 1,22)	0,2415	-

Punkt końcowy	n/N (%)		RR* (95% CI)	p*	RD* (95% CI)	p*	NNTH (95% CI)
	ADA	MTX					
podwyższenie poziomu bilirubiny całkowitej > 1,5 razy powyżej GGN	0/107 (0,0%)	4/110 (3,6%)	0,11 (0,01; 2,10)	0,1439	-3,64 (-7,52; 0,25)	0,0666	-

Skróty: ADA – adalimumab; MTX – metotreksat; NNTH – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby odnotować jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *numer needed to treat to harm*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR – ryzyko względne (ang. *risk ratio*)

Wśród zdarzeń niepożądanych, jakie wystąpiły u $\geq 5\%$ pacjentów, jedynie infekcje wirusowe występowały istotnie statystycznie rzadziej w grupie ADA w porównaniu do grupy MTX. Dla tego zdarzenia wyznaczono również liczbę pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby odnotować jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (NNTH). Częstość zmian w wynikach parametrów wątrobowych między grupami była nieistotna statystycznie.

Wyniki analizy bezpieczeństwa z badań obserwacyjnych

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badań obserwacyjnych włączonych do przeglądu

Punkt końcowy	Badanie	Populacja stosująca ADA	Wyniki
AE	Chiricozzi 2017	117 (36 naiwnych na leczenie biologiczne)	15/117 (12,9%)
	Khobzey 2017	501	48 (9,6%)
	Armesto 2014	100 (47 naiwnych na leczenie biologiczne)	4/100 (4%)
	Lopez-Ferrer 2013	119 (41% naiwnych na leczenie biologiczne)	48 przypadków wśród 29 pacjentów (24%)
	Iannone 2020	łącznie: 512 PsO: 286 (55,9%) ADA: 167(32,6%)	łącznie: 82 (16%) ADA: 30/167 (17,9%) (czas obserwacji: 19.1 \pm 2.5 mies.)
	BIOBADADERM (Dauden 2020, Davila-Seijo 2017)	łącznie: 2 845 PsO: 91% ADA: 856	łącznie: 6 225 przypadków ADA: 1248 przypadków (czas obserwacji: ADA: 2,3 \pm 2,5 lata)
SAE	Khobzey 2017	501	5 (1%)
	Lopez-Ferrer 2013	119 (41% naiwnych na leczenie biologiczne)	8 (7%)
	Lopez-Ferrer 2013	119 (41% naiwnych na leczenie biologiczne)	8 (7%)
	Iannone 2020	łącznie: 512 PsO: 286 (55,9%) ADA: 167(32,6%)	łącznie: 5 (1%) ADA: 2/167 (1,2%) (czas obserwacji: 19.1 \pm 2.5 mies.)
	BIOBADADERM (Dauden 2020, Davila-Seijo 2017)	łącznie: 2 845 PsO: 91% ADA: 856	łącznie: 604 przypadków ADA: 137 przypadków (czas obserwacji: ADA: 2,3 \pm 2,5 lata)
	Roche 2019	łącznie: - 269 pacjentów, - 545 cykli leczenia ADA: - 211 cykli leczenia (różne linie leczenia) - 102 cykle leczenia w I linii	66/211 (31,2%) (czas obserwacji: 49.2 \pm 4.6 mies. (1.2–146.1))
AE prowadzące do przerwania leczenia	Khobzey 2017	501	35 (7%)
	PsoRA (Inzinger 2016)	460 cykli leczenia	17 (3,7%)
	Lopez-Ferrer 2013	119 (41% naiwnych na leczenie biologiczne)	5/119 (4%), 1/49 (2%) wśród pacjentów naiwnych na leczenie biologiczne
SAE prowadzące do przerwania leczenia	Roche 2019	łącznie: - 269 pacjentów, - 545 cykli leczenia ADA:	23/211 (18,4%) 12/102 (11,8%) (czas obserwacji: 49.2 \pm 4.6 mies. (1.2–146.1))

Punkt końcowy	Badanie	Populacja stosująca ADA	Wyniki
		- 211 cykli leczenia (różne linie leczenia) - 102 cykle leczenia w I linii	
infekcje	Lopez-Ferrer 2013	119 (41% naiwnych na leczenie biologiczne)	19 przypadków wśród 14 pacjentów (12%)
	PSOLAR (Kalb 2015)	- 2 675 pacjentów - 5 173 pacjentolat	102 pacjentolat (1,97% [95%CI 1,61; 2,39])
	Roche 2019	łącznie: - 269 pacjentów, - 545 cykli leczenia ADA: - 211 cykli leczenia (różne linie leczenia) - 102 cykle leczenia w I linii	30/211 (14,2%) (czas obserwacji: 49.2 ± 4.6 mies. (1.2–146.1))
	BADBIR (Yiu 2018, Iskandar 2017)	łącznie: 9 038 ADA: 3 271	ADA: 108 przypadków (mediana czasu obserwacji: 1,97 lat)
nowotwory	Roche 2019	łącznie: - 269 pacjentów, - 545 cykli leczenia ADA: - 211 cykli leczenia (różne linie leczenia) - 102 cykle leczenia w I linii	4/211 (1,9%) (czas obserwacji: 49.2 ± 4.6 mies. (1.2–146.1))
zgon	Roche 2019	łącznie: - 269 pacjentów, - 545 cykli leczenia ADA: - 211 cykli leczenia (różne linie leczenia) - 102 cykle leczenia w I linii	2/211 (1,6%) 1/102 (0,98%) (czas obserwacji: 49.2 ± 4.6 mies. (1.2–146.1))
	BIOBADADERM (Dauden 2020, Davila-Seijo 2017)	łącznie: 2 845 PsO: 91% ADA: 856	łącznie: 49 przypadków ADA: 6 przypadków (czas obserwacji: ADA: 2,3 ± 2,5 lata)

Skróty: ADA – adalimumab; AE – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); PsO – łuszczycyca plackowata; SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse events*)

W badaniach obserwacyjnych prowadzonych w rzeczywistych warunkach praktyki klinicznej (mniej rygorystyczne kryteria włączenia, większa liczba uczestników) wyniki odnoszące się do profilu bezpieczeństwa adalimumabu są porównywalne do wyników pochodzących z badania klinicznego CHAMPION.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Topologlu 2020

Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie, którego celem było porównanie AE występujących podczas stosowania różnych terapii biologicznych (m.in. ADA) w leczeniu łuszczycy. Do badania włączono 464 pacjentów, u których zastosowano 635 cykli leczenia, z czego 249 było cyklami ADA. Wśród pacjentów leczonych ADA odnotowano 154 (61,8%) AE, 11 (4,4%) SAE, 23 (9,2%) AE prowadzących do przerwania leczenia oraz 101 (40,7%) infekcji.

Ozcelik 2020

Retrospektywne badanie obserwacyjne, mające na celu zbadanie charakterystyki dorosłych pacjentów przyjmujących leczenie biologiczne w terapii łuszczycy. Do badania włączono 103 pacjentów (101 z łuszczycą plackowatą), z których 102 przyjmowało wcześniej terapie konwencjonalne, a 40 również terapie biologiczne

(m.in. ADA, 18%). W momencie zakończenia obserwacji wszyscy pacjenci przyjmowali terapie biologiczne, z czego najwięcej, 27,2% ADA. Wśród 28 pacjentów stosujących ADA, 22 było naiwnych na leczenie biologiczne. Po 6, 12, 24 i 52 tyg. obserwacji odpowiednio 63,6%, 95,2%, 95,2%, 100% pacjentów naiwnych uzyskało PASI 75, zaś odpowiednio 9,1%, 42,9%, 76,2%, 68,8% uzyskało PASI 90.

Mahil 2020

Przegląd systematyczny z metaanalizą porównujący skuteczność i tolerowanie (bezpieczeństwo) terapii biologicznych w leczeniu łuszczycy. Oceniono, że ADA należy do grupy skutecznych i dobrze tolerowanych leków. Oszacowano większą szansę na osiągnięcie PASI 90/PGA 0-1 po 10-16 tygodniach terapii względem PLC (OR: 20,88 (95%CI 14,46; 30,15). Średnia zmiana DLQI po 10-16 tygodniach terapii względem PLC wynosiła -7,27 (95%CI -8,40; -6,14). Niewielu pacjentów rezygnowało ze stosowania ADA z powodu działań niepożądanych po 10-16 tygodniach terapii względem PLC (OR: 0,70 (95%CI 0,44; 1,09).

Karpińska-Mirecka 2020

Przegląd systematyczny z metaanalizą badań dotyczący wpływu wybranych terapii przeciw łuszczycy (leków biologicznych i małych cząsteczek) na jakość życia dorosłych pacjentów (DLQI) w uwzględnieniu rasy pacjenta, użytych komparatorów, dawki leków i czasu trwania terapii. Dla ADA odnaleziono 4 badania (łącznie 1 632 pacjentów, wśród których 80% było rasy kaukaskiej), w których dane były zbierane po 12, 16 lub 24 tygodniach. We wszystkich wykazano pozytywny wpływ terapii na DLQI. Wykazano, że stosowanie ADA powoduje wzrost jakości życia mierzonej w skali DLQI – przed zastosowaniem ADA wartość DLQI wahała się od 11,3±6,6 do 14,6±7,1, a po leczeniu od 2,4+/-6,3 do 5,28+/-6,49 w zależności od badania.

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

Dodatkowe informacje na podstawie ChPL Hyrimoz

Tabela 26. Wykaz działań niepożądanych występujących bardzo często (≥1/10) i często (≥1/100 do <1/10)

Układy narządowe	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)
	Często	Zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycy i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	Rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość
	Często	Leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zwiększenie stężenia lipidów
	Często	Hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie

Układy narządowe	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia psychiczne	Często	Zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Bóle głowy
	Często	Parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego
Zaburzenia oka	Często	Pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Zawroty głowy
Zaburzenia serca	Często	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwiak
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Astma, duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Bóle brzucha, nudności i wymioty
	Często	Krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka (w tym złuszcząca się wysypka)
	Często	Pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycy krostkowa dłoni i stóp), pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łyśnienie, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe
	Często	Skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia czynności nerek, krwiomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)
	Często	Bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka
Badania diagnostyczne	Często	Zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej trombolastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zaburzenia gojenia

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

Zakażenia

Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia. Zaburzenie czynności płuc może zwiększyć ryzyko rozwijania się zakażeń. Pacjentów należy wobec tego poddawać dokładnym badaniom kontrolnym w celu wykluczenia ewentualnych zakażeń, w tym gruźlicy przed, podczas i po

leczeniu produktem leczniczym Hyrimoz. Eliminacja adalimumabu z ustroju może trwać nawet 4 miesiące i w tym okresie należy kontynuować badania kontrolne.

Ciężkie zakażenia

U pacjentów otrzymujących adalimumab zgłaszano ciężkie zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie *Pneumocystis*.

Do innych ciężkich zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznicę. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.

Gruźlica

U pacjentów otrzymujących adalimumab informowano o gruźlicy, w tym jej reaktywacji i nowych zachorowaniach na gruźlicę. Były to doniesienia o przypadkach gruźlicy płucnej i pozapłucnej (tzn. rozsianej).

Inne zakażenia oportunistyczne

U pacjentów otrzymujących adalimumab obserwowano zakażenia oportunistyczne, w tym grzybicze zakażenia inwazyjne. Zakażenia te nie zawsze rozpoznawano u pacjentów otrzymujących leki z grupy antagonistów TNF, co powodowało opóźnienia w zastosowaniu odpowiedniego leczenia, niekiedy prowadzące do zgonów.

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV), otrzymujących antagonistę TNF w tym adalimumab, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hyrimoz, u pacjentów należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia HBV, zaleca się konsultację u lekarza specjalisty w leczeniu zapalenia wątroby typu B.

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym adalimumabu, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu leczniczego Hyrimoz u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły. Należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu leczniczego Hyrimoz, jeśli wystąpi któreś z tych zaburzeń. Wiadomo, że istnieje związek między zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, a zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego układu nerwowego. U pacjentów z nieinfekcyjnym zapaleniem części pośredniej błony naczyniowej oka, należy wykonać badanie neurologiczne przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Hyrimoz oraz regularnie w trakcie leczenia w celu oceny już występujących lub rozwijających się zaburzeń demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego.

Reakcje alergiczne

Ciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu rzadko obserwowano w badaniach klinicznych. Podczas badań klinicznych, niezbyt często obserwowano nieciężkie reakcje alergiczne związane z przyjmowaniem adalimumabu. Informowano o ciężkich reakcjach alergicznych, w tym anafilaksji, po podaniu adalimumabu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Hyrimoz i rozpocząć właściwe leczenie.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

W kontrolowanej części badań klinicznych leków z grupy antagonistów TNF, zaobserwowano więcej przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaka u pacjentów otrzymujących lek z grupy antagonistów TNF w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej. Jednakże przypadki te występowały rzadko. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono przypadki białaczki u pacjentów leczonych lekami z grupy antagonistów TNF. Ryzyko wystąpienia chłoniaka i białaczki jest większe u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z długotrwałym wysoce aktywnym procesem zapalnym, co komplikuje ocenę ryzyka. Przy obecnym stanie wiedzy nie można wykluczyć możliwości ryzyka wystąpienia chłoniaków, białaczki i innych nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych produktem z grupy antagonistów TNF. (...)

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono rzadkie przypadki nieziarniczego chłoniaka T- komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych adalimumabem. Ten rzadki typ chłoniaka T-komórkowego ma bardzo agresywny przebieg i zazwyczaj powoduje zgon. Niektóre z opisanych chłoniaków T-komórkowych wątrobowo-śledzionowych podczas stosowania adalimumabu wystąpiły u młodych dorosłych pacjentów leczonych równocześnie azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z powodu choroby zapalnej jelita. Należy dokładnie

rozważyć potencjalne ryzyko związane z jednoczesnym stosowaniem azatiopryny lub 6-merkaptopuryny i produktu leczniczego Hyrimoz. Nie można wykluczyć ryzyka rozwinięcia się chłoniaka T-komórkowego wątrobowo-śledzionowego u pacjentów leczonych produktem leczniczym Hyrimoz.

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub pacjentów, u których kontynuowano leczenie adalimumabem po wystąpieniu nowotworu złośliwego. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu leczniczego Hyrimoz u tych pacjentów.

Na podstawie dostępnych obecnie danych nie można stwierdzić, czy leczenie adalimumabem zwiększa ryzyko rozwinięcia się dysplazji lub raka jelita grubego. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i ze zwiększonym ryzykiem dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład, pacjentów z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) lub pacjentów z dysplazją lub rakiem jelita grubego w przeszłości, przed leczeniem i przez cały okres choroby należy poddawać w regularnych odstępach czasu badaniom w kierunku dysplazji. Taka ocena powinna obejmować kolonoskopię oraz wykonanie biopsji zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w danym kraju.

Reakcje hematologiczne

W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania adalimumabu zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia). Wszystkim pacjentom stosującym produkt leczniczy Hyrimoz należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych i podmiotowych wskazujących na skazy krwotoczne (np. utrzymująca się gorączka, wylewy podskórne, krwawienie, błądź). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Hyrimoz u pacjentów z potwierdzonymi, istotnymi zaburzeniami hematologicznymi.

Szczepienia

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Hyrimoz mogą jednocześnie otrzymywać szczepionki, z wyjątkiem szczepionek żywych (np. szczepionki przeciwgruźliczej, BCG). (...)

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących adalimumab informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Hyrimoz u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA). Hyrimoz jest przeciwwskazany w umiarkowanej i ciężkiej niewydolności serca. Należy przerwać leczenie produktem leczniczym Hyrimoz u pacjentów, u których pojawiły się nowe objawy zastoinowej niewydolności serca lub wystąpiło pogorszenie istniejących objawów.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Leczenie produktem leczniczym Hyrimoz może powodować powstawanie autooprzeciwciał. Nie wiadomo jaki może być wpływ długookresowego leczenia adalimumabem na rozwój chorób autoimmunologicznych. Jeśli po leczeniu produktem leczniczym Hyrimoz u pacjenta wystąpią objawy wskazujące na zespół toczeniopodobny i oznaczenie przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA jest dodatnie, nie należy kontynuować leczenia produktem leczniczym Hyrimoz.

Równoczesne podawanie biologicznych DMARD lub antagonistów TNF

Ciężkie zakażenia obserwowano podczas badań klinicznych, w których podawano równocześnie anakinrę i etanercept, będący innym antagonistą TNF, bez dodatkowych korzyści klinicznych w porównaniu do stosowania wyłącznie etanerceptu. Ze względu na charakter zdarzeń niepożądanych obserwowanych podczas leczenia skojarzonego etanerceptem i anakinrą, podobne działanie toksyczne może wystąpić w wyniku stosowania anakinry w połączeniu z innymi antagonistami TNF. Nie zaleca się zatem stosowania adalimumabu w skojarzeniu z anakinrą.

Operacje chirurgiczne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa zabiegów chirurgicznych u pacjentów leczonych adalimumabem jest ograniczone. W razie planowania zabiegu chirurgicznego należy uwzględnić długi okres półtrwania adalimumabu. Pacjenta, który wymaga zabiegu chirurgicznego w okresie leczenia produktem leczniczym Hyrimoz należy poddać dokładnej obserwacji w celu wykluczenia obecności zakażenia oraz podjąć odpowiednie postępowanie. Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa wykonywania artroplastyki u pacjentów otrzymujących adalimumab jest ograniczone.

Pacjenci w podeszłym wieku

Częstość występowania ciężkich zakażeń u leczonych adalimumabem pacjentów powyżej 65 rż. (3,7%) była większa, niż u pacjentów poniżej 65 rż. (1,5%). Niektóre z zakażeń powodowały zgon. Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku należy zwrócić szczególną uwagę na ryzyko zakażenia.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach niniejszej AKL przedstawiono wyniki badania RCT (CHAMPION – ADA vs MTX), wyniki przeglądu systematycznego z meta-analizą Cochrane (Sbidian 2020) oraz badania obserwacyjne z praktyki klinicznej.

W większości odnalezionych badań pacjenci stosowali kilka terapii zarówno konwencjonalnych jak i biologicznych przed zastosowaniem ADA. Ponadto nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio ADA z pozostałymi aktywnymi komparatorami (cyklosporyna, acytretyna).

W badaniu CHAMPION dla pierwszorzędowego punktu końcowego PASI 75 wykazano IS różnicę na korzyść ADA w porównaniu do MTX: względne ryzyko (RR) wyniosło 2,25 (95%CI 1,72; 2,94), $p < 0,0001$, a różnica ryzyka (RD) 44,18 (95%CI 32,44; 55,91). PASI 75 osiągnęło odpowiednio 79,6% i 35,5% pacjentów. Osiągnięcie wskaźnika PASI 50 stwierdzono u 88,0% pacjentów stosujących ADA, co zgodnie z opinią prof. dr hab. Waleckiej-Herniczek jest różnicą istotną klinicznie (zgodnie z opinią eksperta istotnym klinicznie punktem końcowym jest *zmniejszenie wartości PASI o co najmniej 75% lub zmniejszenie wartości wskaźnika PASI o co najmniej 50%*). W badaniu wykazano także poprawę PASI u 74,8% pacjentów stosujących ADA. Dla punktu końcowego dot. oceny jakości życia mierzonego w skali DLQI odnotowano IS różnicę między porównywanymi interwencjami na korzyść technologii wnioskowanej. Ponadto w grupie ADA odnotowano średni spadek wartości o -9,1, co zgodnie z opinią prof. dr hab. Waleckiej-Herniczek jest różnicą istotną klinicznie (*(...) poprawa jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI (ew. CDLQI) o przynajmniej 5 punktów oceniane po 4 miesiącach terapii (± 30 dni) a następnie co najmniej raz na 6 miesięcy*).

Na pośrednie porównanie między aktywnymi komparatorami pozwolił przegląd systematyczny Cochrane, w którym wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie PASI na korzyść terapii ADA względem kLMPCCh.

W badaniu CHAMPION odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych (AEs), różnica między ADA (79/107 (73,8%)) i MTX (90/110 (81,8%)) nie była istotna statystycznie. W grupie stosującej ADA odnotowano 2 ciężkie zdarzenia niepożądane. Do najczęściej występujących AEs zaliczono zapalenie nosogardzieli i ból głowy, co jest zbieżne z informacjami zamieszczonymi w ChPL Hyrimoz.

W przeglądzie Sbidian 2020 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa między porównywanymi terapiami.

Wyniki odnalezionych badań obserwacyjnych z praktyki klinicznej wykazują porównywalne wyniki.

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 ekonomicznej wnioskodawcy było *określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem preparatu Hyrimoz (adalimumab), tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w [redacted] umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.*

Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z [redacted]

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 10-letni horyzont czasowy.

Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Model

W analizie wykorzystano model przygotowany w [redacted]



Założenia modelu opisano szczegółowo w rozdz. 2.2 AE wnioskodawcy, natomiast poniżej przedstawiono strukturę modelu ekonomicznego wnioskodawcy.

Rysunek 7. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Podstawowym źródłem danych dotyczących skuteczności jest badanie CHAMPION, w którym porównywano stosowanie ADA z MTX w populacji pacjentów (charakterystyka badania: rozdz. 4.1.3).



[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]	

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły: AE wnioskodawcy: rozdz. 2.5):

- koszty interwencji i komparatorów
- koszty monitorowania leczenia
- koszty leczenia w PL B.47 w ramach 3. i kolejnych linii leczenia
- koszty leczenia standardowego.

Koszty wnioskowanej technologii

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Hyrimoz będzie – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 28. Koszty wnioskowanej technologii

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Hyrimoz (adalimumab):							

CZN – cena zbytu netto; **UCZ** – urzędowa cena zbytu; **CHB** – cena hurtowa brutto; **CD** – cena detaliczna; **WLF** – wysokość limitu finansowania

Koszty komparatorów

Koszt metotreksatu, cyklosporyny i acytretyny

W poniższej tabeli przedstawiono koszty komparatorów wykorzystane w modelu wnioskodawcy.

Tabela 29. Koszty komparatorów

Parametr	MTX		CIC		ACI	
	perspektywa NFZ	perspektywa wspólna	perspektywa NFZ	perspektywa wspólna	perspektywa NFZ	perspektywa wspólna
Dawkowanie						
Koszt za mg [zł]	doustny: 0,0351 podsk.: 2,6507					
Masa ciała [kg]						
Koszt KF [zł/tydzień]	0,004					
Koszt terapii/cykl [zł]	30,77					

MTX – metotreksat, CIC – cyklosporyna, ACI – acytretyna, KF – kwas foliowy, podsk. – poskórny, m.c. – masa ciała, nd. – nie dotyczy

Komentarz analityka AgencjiKoszty monitorowania leczenia

Koszt monitorowania leczenia stanowi koszt wizyt dermatologicznych, których liczbę przyjęto na podstawie okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 roku. W pierwszym półroczu 2020 r. udzielono średnio 1,54 wizyty w przeliczeniu na jednego pacjenta – wnioskodawca w modelu przyjął wartość 3,08 wizyty rocznie. Koszt porady dermatologicznej przyjęto jako koszt świadczenia specjalistycznego 2-go typu W12 (5.30.00.0000012) na podstawie załącznika nr 4 (5a) do Zarządzenia Nr 25/2020/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28.02.2020 roku zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna, który wynosi 75 zł.

Oszacowany roczny koszt monitorowania leczenia wyniósł 230,84 zł, co w przeliczeniu na cykl w modelu odpowiada kwocie 17,71 zł. Koszt ten jest taki sam dla wszystkich porównywanych terapii.

Koszty leczenia w PL B.47 w ramach 3. i kolejnych linii leczenia

Koszt leczenia w programie PL B.47, naliczany dla pacjentów którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie, bądź u których zakończono leczenie porównywanymi substancjami czynnymi z powodu utraty jego skuteczności lub wystąpienia działań niepożądanych, został oszacowany na podstawie okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 roku, Załącznika numer 1k i 1l do Zarządzenia Nr 162/2020/DGL z dnia 16.10.2020 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju

leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r.

Wykorzystano średni koszt realizacji PL B.47 (bez modelowania kolejnych linii leczenia różnymi substancjami czynnymi) zakładając, że wszyscy pacjenci niezależnie od przyjmowanej terapii (tj. ADA, MTX, CIC, ACI), w programie lekowym mogą otrzymywać te same leki. Dokonano jednak podziału na pacjentów wchodzących do programu lekowego po ADA i po kLMPCh, ponieważ po zakończeniu leczenia ADA pacjenci nie będą otrzymywać go ponownie w ramach PL.47.

Istotnym założeniem wnioskodawcy jest modyfikacja zapisów programu lekowego B.47 po objęciu refundacją produktu leczniczego Hyrimoz. Obecnie leczenie w PL B.47 jest możliwe po nieskuteczności dwóch kLMPCh. Biorąc pod uwagę powyższe pacjenci leczeni ADA

Kolejne kroki oszacowań wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Koszty leczenia w PL B.47 w ramach 3. i kolejnych linii leczenia

Świadczenia związane z realizacją programu							
Parametr		Liczba	Wartość	Koszt ogółem	Źródło		
A.	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	65	486,72	31 636,80	Sprawozdanie NFZ ^A Zarządzenie Nr 162/2020/DGL ^B		
B.	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci	0	540,80	0,00			
C.	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	782	486,72	380 615,04			
D.	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	1 481	108,16	160 184,96			
E.	Przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	110	324,48	35 692,80			
F.	Diagnostyka w programie leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	217	778,75	169 305,31			
G.	łącznie	-	-	777 434,91	suma od A. do F.		
Substancje czynne stosowane w programie							
Substancja czynna ^C	Koszt 1 mg [zł]	Liczba mg		Koszt ogółem [zł]		Źródło	
		po kLMPCh	po ADA	po kLMPCh	po ADA		
I.	Adalimumab	20,02	106 120	-	2 124 151	-	Sprawozdanie NFZ ^A Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r ^D
J.	Etanercept	10,77	13 101	15 682	141 133	168 945	
K.	Infliksymab	8,51	126 589	143 574	1 076 639	1 221 093	
L.	Ustekinumab	216,35	20 920	58 014	4 526 005	12 551 322	
M.	Iksekizumab	60,91	65 680	88 100	4 000 277	5 365 763	
N.	Sekukinumab	15,63	285 450	312 490	4 460 860	4 883 420	

O.	Łącznie	-	617 860	617 860	16 329 065	24 190 543	Suma od I. do N.
Ogółem							
P.	Liczba pacjentów leczonych w PL B.47 w pierwszym półroczu 2020 r.					1 083	Sprawozdanie NFZ ^A
R.	Koszt PL B.47 w pierwszym półroczu 2020 r. [zł]:	po kLMPCh		po ADA			
S.	ogółem	17 106 500		24 967 978		G. + O.	
T.	na 1 pacjenta	15 795		23 054		S. / P.	
U.	na 1 pacjenta w cyklu modelu	2 423		3 537		T. × 0,15 ^E	

^A okresowe Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2020 roku

^B Załącznik numer 1k i 1l do Zarządzenia Nr 162/2020/DGL z dnia 16.10.2020 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe

^C wnioskodawca nie uwzględnił w oszacowaniach ryzankizumabu i guselkumabu

^D Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r.

^E 28/(365/2)

Komentarz analityka Agencji

Powyższe oszacowania nie uwzględniają danych dotyczących realizacji programu B.47 za cały 2020 rok, nie zawierają kosztów guselkumabu i ryzankizumabu oraz nie uwzględniają aktualnego Obwieszczenia MZ z 18 lutego 2021 roku i aktualnego Zarządzenia Prezesa NFZ (Nr 59/2021/DGL), aczkolwiek uwzględnienie ww. wartości nie powoduje istotnych zmian w wysokości kosztu leczenia w PL B.47 w ramach 3. i kolejnych linii leczenia. Koszt w przeliczeniu na 1 pacjenta w cyklu modelu wynosi 2 486 zł po kLMPCh i 3 508 zł po ADA.

Koszty leczenia standardowego

--	--	--	--	--	--	--

Tabela 31. Koszt leczenia standardowego

Parametr	perspektywa NFZ			perspektywa wspólna		
Koszt terapii/cykl [zł]						
Odsetek pacjentów [%]						
Koszt terapii/cykl [zł]						

Użyteczności stanów zdrowia



Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

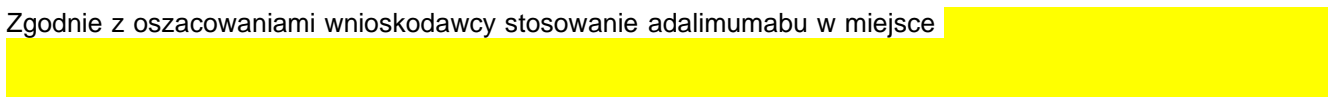
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej (perspektywa płatnika publicznego)

Parametr					
[Redacted]					
Koszt leczenia [zł]					
Koszt inkrementalny [zł] ADA vs. komparator					
Efekt [QALY]					
Efekt inkrementalny [QALY] ADA vs. komparator					
ICUR [zł/QALY] ADA vs. komparator					
[Redacted]					
Koszt leczenia [zł]					
Koszt inkrementalny [zł] ADA vs. komparator					
Efekt [QALY]					
Efekt inkrementalny [QALY] ADA vs. komparator					
ICUR [zł/QALY] ADA vs. komparator					

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie adalimumabu w miejsce [Redacted]



Wyniki analizy przeprowadzonej w perspektywie wspólnej są zbliżone do wyników analizy przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

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

W związku z przedstawieniem wyników badania RCT CHAMPION w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

Analiza jednokierunkowa

W ramach analizy jednokierunkowej przetestowano łącznie 14 możliwych scenariuszy:

1. stopy dyskontowe 0% dla kosztów i efektów
2. 2-letni horyzont czasowy
3. 42-letni horyzont czasowy
4. prawdopodobieństwo odpowiedzi PASI 90 i PASI 75 na podstawie przeglądu Sbidian 2020 dla ADA i MTX (porównanie ADA vs. MTX)
5. prawdopodobieństwo odpowiedzi PASI 90 i PASI 75 na podstawie przeglądu Sbidian 2020 – wariant minimalny (wszystkie porównania)
6. prawdopodobieństwo odpowiedzi PASI 90 i PASI 75 na podstawie przeglądu Sbidian 2020 – wariant maksymalny (wszystkie porównania)
7. prawdopodobieństwo odpowiedzi PASI 90 i PASI 75 na podstawie przeglądu Sbidian 2020 dla ADA (porównania ADA vs. CIC i ADA vs. ACI)
8. prawdopodobieństwo przerwania leczenia wynoszące 10%/rok
9. prawdopodobieństwo przerwania leczenia wynoszące 30%/rok
10. minimalne wartości użyteczności
11. maksymalne wartości użyteczności
12. wartości użyteczności kLMPCh takie jak dla ADA
13. czas leczenia CIC wynoszący 6 miesięcy (porównanie ADA vs. CIC)
14. dalsze stosowanie ADA w zwiększonej dawce w przypadku braku odpowiedzi po 16 tygodniach (zgodnie z ChPL Hyrimoz)

Wyniki analizy wrażliwości potwierdziły wnioskowanie z analizy podstawowej wykazując, iż ADA

¹ 155 514 zł/QALY

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegóły przedstawiono na poniższych wykresach.

[Redacted text block]

[Large redacted area covering the main body of the page]

[Redacted content]

[Redacted content]

Dodatkowo, w odpowiedzi na pismo AOTMiT z dn. 12.03.2021 r. w spr. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił

[Redacted content]

Wyniki ww. scenariuszy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wyniki analizy w scenariuszach zakładających brak zmian w zapisach PL B.47 po objęciu refundacją produktu leczniczego Hyrimoz

Parametr	ADA				ADA			
Efekt [QALY]	7,727				7,727			
Efekt inkrementalny [QALY] ADA vs. komparator	-				-			
	Analiza podstawowa							
Koszt leczenia [zł]								
Koszt inkrementalny [zł] ADA vs. komparator								
ICUR [zł/QALY] ADA vs. komparator								
	Analiza podstawowa							
Koszt leczenia [zł]								
Koszt inkrementalny [zł] ADA vs. komparator								
ICUR [zł/QALY] ADA vs. komparator								
	Analiza podstawowa							
Koszt leczenia [zł]								
Koszt inkrementalny [zł] ADA vs. komparator								
ICUR [zł/QALY] ADA vs. komparator								

Analiza probabilistyczna

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo efektywności kosztowej ADA wyniosło w perspektywie NFZ [redacted] natomiast [redacted]. Wyniki analizy z perspektywy wspólnej były zbliżone. Szczegółowe wyniki przedstawiają poniższe wykresy.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

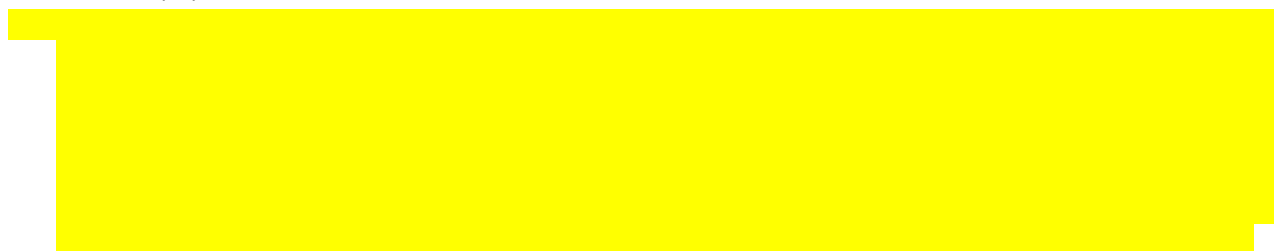
Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Dla porównania 
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont 10-letni. W analizie wrażliwości dodatkowo testowano horyzont 2-letni oraz horyzont 42-letni (dożywni)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono analizę jednokierunkową obejmującą 16 scenariuszy oraz analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- *Badanie CHAMPION trwało 16 tygodni, natomiast w ramach niniejszej analizy uwzględniono horyzont analizy równy 10 lat, w związku z czym konieczna była ekstrapolacja wyników poza horyzont czasowy badania (...).*



- Ze względu na brak adekwatnych danych, w modelu założono, że wszyscy pacjenci którzy przerywają leczenie (przerwanie leczenia z powodu nieuzyskania odpowiedzi PASI, przerwanie leczenia z powodu innych przyczyn, czy też w przypadku cyklosporyny przerwanie leczenia z powodu osiągnięcia maksymalnego czasu leczenia cyklosporyną) kwalifikowani są do leczenia w ramach programu lekowego (...).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- W toku przeszukiwania baz danych, zidentyfikowano tylko jedno badanie, w którym bezpośrednio porównano adalimumab z metotreksatem — badanie CHAMPION. W przypadku pozostałych uwzględnionych technologii opcjonalnych (cyklosporyna, acytretyna), nie zidentyfikowano badań typu head to head. W toku przeszukiwania baz danych, zidentyfikowano aktualny (z 2020 roku), systematyczny przegląd, w którym porównywano substancje stosowane w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej [Sbidian 2020] — porównanie przeprowadzono za pomocą metaanalizy sieciowej. W ramach powyżej wymienionego przeglądu, raportowano między innymi wyniki dla pośredniego porównania adalimumabu z cyklosporyną i acytretyną. W związku z powyższym, w przypadku porównania adalimumabu z cyklosporyną i acytretyną wykorzystano dane raportowane w przeglądzie Sbidian 2020. Wyniki porównania pośredniego, ze względu na heterogeniczność włączonych badań, charakteryzują się niższą wiarygodnością wniosków płynących z takiego porównania. (...)
- W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano badań, które idealnie odpowiadałyby tak zdefiniowanej populacji (...).
- Odsetki odpowiedzi dla adalimumabu, oszacowane na podstawie wyników przeglądu Sbidian 2020, są niższe niż te uzyskane na podstawie wyników z badania CHAMPION oraz niższe niż te raportowane w zidentyfikowanych badaniach obserwacyjnych (...).
- Zgodnie z ChPL dla adalimumabu po upływie 16 tygodni, u pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na leczenie produktem Hyrimoz 40 mg co drugi tydzień, korzystne może być zwiększenie dawkowania do 40 mg co tydzień lub 80 mg co drugi tydzień. Badanie CHAMPION trwało 16 tygodni i nie oceniano w nim możliwości zmiany schematu dawkowania adalimumabu po upływie 16 tygodni, tj. nie dysponowano danymi odnośnie do skuteczności zmodyfikowanego schematu dawkowania adalimumabu. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w analizie podstawowej, przyjęto, że pacjenci, którzy nie uzyskują odpowiedzi na leczenie, automatycznie przechodzą do leczenia w ramach programu lekowego.
- W przypadku wyników raportowanych dla metotreksatu w badaniu CHAMPION, w ramach niemniejszej analizy wykorzystano dane raportowane dla 16., a nie dla 12. tygodnia (zgodnie z momentem oceny odpowiedzi w PL B.47.).
- W toku przeszukiwania baz danych, nie zidentyfikowano badania, w którym raportowano wartości użyteczności idealnie odpowiadające wnioskowanej populacji pacjentów, tj. dorośli pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą postacią łuszczycy zwyczajnej (plackowatej), którzy są kandydatami do leczenia systemowego (...).
- Ze względu na brak adekwatnych danych, w ramach kosztów ponoszonych na 3.+ linię leczenia nie uwzględniono kosztów guselkumabu oraz kosztów risankizumabu (...). Ponadto koszt substancji stosowanych w ramach PL B.47. opracowano na podstawie danych przedstawionych w aktualnym obwieszczeniu MZ (...).
- Brak parametrów zmienności dla części parametrów uwzględnionych w analizie (tj. dla parametrów kosztowych oraz prawdopodobieństwa odpowiedzi PASI 75 i PASI 90 wyznaczonej w oparciu o dane z przeglądu Sbidian 2020). W związku z czym w przypadku braku parametrów zmienności (dane niezbędne do przeprowadzenia probabilistycznej analizy wrażliwości) założono modelowaną, szeroką zmienność tj. przyjęto SE na poziomie 10% wartości wyjściowej. Przyjęte szerokie zakresy zmienności parametrów pozwalają jednocześnie na możliwe pełne oszacowanie wpływu poszczególnych czynników na wyniki analizy.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu polegała na wprowadzeniu wartości zerowych dla kosztów oraz na zrównaniu wejściowych wartości parametrów dotyczących skuteczności. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów (AE wnioskodawcy: rozdz. 2.8.1).

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie systematyczne analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania ADA w leczeniu łuszczycy. W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono analiz przeprowadzonych z uwzględnieniem wnioskowanej populacji pacjentów (tj. pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, u których stwierdzono nieskuteczność jednego kLMPCh).

W odnalezionej przez wnioskodawcę analizie Küster 2016, wnioskowaną technologię porównywano z dwoma z wybranych komparatorów – MTX i CIC – w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej systemowo, jak i pacjentów po nieskutecznym leczeniu systemowym. Czas leczenia był krótszy niż w analizie wnioskodawcy, wynosił bowiem 2 lata, a miarą efektu była skuteczność leczenia (odpowiedź leczenia PASI 75), a nie QALY. Wyniki odnalezionej analizy wykazały (podobnie jak analiza wnioskodawcy), że stosowanie ADA jest droższe i skuteczniejsze niż leczenie MTX i CIC (AE wnioskodawcy: rozdz. 2.8.3).

Walidacja zewnętrzna

Zidentyfikowano 9 badań obserwacyjnych, w których oceniano stosowanie ADA w populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą, które zweryfikowano pod kątem oceny odpowiedzi na leczenie (PASI 75 i PASI 90), w 16. tygodniu leczenia. Dane te raportowano w 5 badaniach. Pokrywają się one z danymi uwzględnionymi w modelu.

Jak wskazuje wnioskodawca: *niewielkie różnice w zakresie odsetków odpowiedzi raportowanych w zidentyfikowanych opracowaniach obserwacyjnych, (...) wynikają najprawdopodobniej z faktu, że w przypadku części badań wyniki raportowano łącznie dla pacjentów naiwnych jak i pacjentów wcześniej leczonych biologicznie* (AE wnioskodawcy: rozdz. 2.8.2).

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu CUA porównując stosowanie ADA ze stosowaniem [redacted] u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, którzy są kandydatami do leczenia systemowego, [redacted]. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Hyrimoz w miejsce wybranych komparatorów z perspektywy płatnika publicznego jest [redacted]

W ramach analizy jednokierunkowej przetestowano łącznie 14 możliwych scenariuszy, które [redacted]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że [redacted]

[redacted]

Z przeprowadzonej analizy probabilistycznej wynika, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej ADA, przy założeniu gotowości do zapłaty na poziomie wartości proggu opłacalności wyniosło w perspektywie NFZ

[redacted] natomiast [redacted].

Źródło danych dotyczących skuteczności klinicznej w zakresie uzyskania odpowiedzi na leczenie [redacted]

Należy przy tym wskazać, że wyniki badania trwającego 16 tygodni ekstrapolowano na 10-letni horyzont czasowy. Czas trwania badania został skomentowany w opublikowanym badaniu Batchelor 2009, w którym wskazywano, że 16 tygodniowy okres obserwacji w przypadku choroby przewlekłej jaką jest łuszczyca, jest okresem zbyt krótkim. W tym kontekście dodatkowe wątpliwości budziły wyniki otrzymane dla ramienia komparatora (MTX), które w zakresie odpowiedzi PASI 75 były niższe niż w innych opublikowanych badaniach. Istotnym jest także, że populacja włączona do badania, nie odpowiada w [redacted]

Wartości użyteczności wykorzystane w modelu pochodzą z [redacted]

Istotnym założeniem wnioskodawcy jest [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy było *oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Hyrimoz (adalimumab) stosowanego [redacted] umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.*

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Każdy rok podzielony został na trzynastcie czterotygodniowych cykli.

Populacja

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, którzy są kandydatami do leczenia systemowego, [redacted]

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Hyrimoz w rozważanej populacji docelowej chorych na umiarkowaną do ciężkiej łuszczycę plackowatą, którzy są kandydatami do leczenia systemowego, [redacted]

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Hyrimoz w rozważanej populacji docelowej chorych na umiarkowaną do ciężkiej łuszczycę plackowatą, którzy są kandydatami do leczenia systemowego, [redacted]

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził analizę w wariacie minimalnym i maksymalnym.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Opis założeń modelu przedstawiono w rozdz. 2.3 BIA wnioskodawcy, natomiast szczegółowe wartości wprowadzonych parametrów odnoszących się do populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 2.1. BIA wnioskodawcy. W analizie zastosowano modelowanie leczenia pacjentów z populacji docelowej, z wykorzystaniem wyników analizy ekonomicznej wnioskodawcy (ocena AE: rozdz. 5).

Populacja

Szczegóły oszacowań wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej (na podstawie BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.1)

A.			
B.			
C.			
D.			
E.			
F.			
G.			
H.			
I.			

Wnioskodawca zakłada

Dawkowanie

Dawkowanie przyjęta w BIA jest analogiczne do dawkowania przyjętego w AE (rozdz. 5.1.2). W poniżej tabeli podsumowano dawkowanie poszczególnych substancji czynnych.

Tabela 37. Koszty komparatorów

Parametr	ADA	MTX	CIC	ACI
Dawkowanie	80 mg – pierwszy cykl 40 mg – kolejne cykle długość cyklu: 28 dni	15 mg/tydzień	4 mg/kg m.c.*/doba	0,5 mg/kg m.c.*/doba

* w analizach na podstawie charakterystyki pacjentów biorących udział w badaniu CHAMPION przyjęto masę ciała wynoszącą 82,44 kg
MTX – metotreksat, CIC – cyklosporyna, ACI – acytretyna, m.c. – masa ciała,

Koszty

W AWB wnioskodawcy, analogicznie do AE (rozdz. 5.1.2.), uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły: AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.5.):

- koszty interwencji i komparatorów
- koszty monitorowania leczenia
- koszty leczenia w PL B.47 w ramach 3. i kolejnych linii leczenia
- koszty leczenia standardowego.

Należy przy tym wskazać, że w BIA wnioskodawcy wykorzystano koszty modelowane w AE, które uwzględniają skuteczność kliniczną porównywanych technologii i nie są stałe w każdym miesiącu analizy (maleją one z czasem) – szczegóły: BIA wnioskodawcy rozdz. 2.5.2.

Udziały w rynku

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Wnioskodawca wskazał, iż: <i>brakuje opublikowanych danych dotyczących liczby pacjentów aktualnie stosujących wnioskowaną technologię.</i>	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Hyrimoz spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. W przypadku wariantu bez RSS w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [w mln zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. 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	Przyjęto 2-letni horyzont czasowy
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	–

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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?	nd.	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę w wariacie minimalnym i maksymalnym, w których przyjęto alternatywną liczbę pacjentów leczonych ADA po objęciu go refundacją w ocenianym wskazaniu. W odpowiedzi na pismo AOTMiT ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę



Dodatkowe ograniczenia

Uwzględnione w analizie wnioskodawcy koszty pochodzą z AE i modelowane są w oparciu o wyniki skuteczności klinicznej ADA i komparatorów. Zatem ograniczenia AKL i AE wnioskodawcy stanowią również ograniczenia BIA.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił wariant minimalny i maksymalny analizy, w którym przyjęto alternatywną liczebność pacjentów leczonych ADA po objęciu refundacją produktu leczniczego Hyrimoz. Dodatkowo, w odpowiedzi na pismo AOTMiT ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił



Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości [w mln zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [redacted]		Perspektywa NFZ [redacted]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Analiza podstawowa				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant minimalny				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wariant maksymalny				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [REDACTED]		Perspektywa NFZ [REDACTED]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariat podstawowy				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant minimalny				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant maksymalny				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariat podstawowy				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant minimalny				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant maksymalny				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [REDACTED]

[REDACTED]. Wnioskodawca

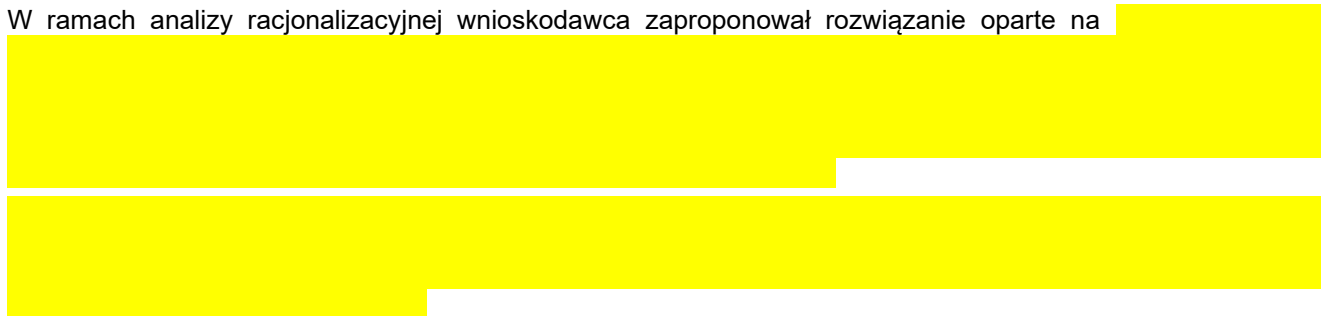
przeprowadził również analizę w wariantach minimalnym i maksymalnym, w których przyjęto skrajne wartości liczby pacjentów leczonych ADA [REDACTED]

Dodatkowo, w odpowiedzi na pismo AOTMiT ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił [REDACTED]

Należy również wskazać, że uwzględnione w analizie wnioskodawcy koszty pochodzą z AE i modelowane są w oparciu o wyniki skuteczności klinicznej ADA i komparatorów. Zatem ograniczenia AKL i AE wnioskodawcy stanowią również ograniczenia BIA.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu Hyrimoz (adalimumab) we wskazaniu „umiarkowana do ciężkiej przewlekła łuszczyca plackowata u dorosłych pacjentów”, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.04.2021 przy zastosowaniu słów kluczowych adalimumab, psoriasis. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Hyrimoz, odnaleziono natomiast 4 rekomendacje pozytywne dla leku Humira – wszystkie wskazują na stosowanie adalimumabu u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie, u których występują przeciwwskazania lub nietolerancja leczenia PUVA, MTX i CIC. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Hyrimoz

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2008	Łuszczyca u dorosłych	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Adalimumab (Humira) rekomendowany jako opcja leczenia dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PASI \geq 10 oraz DLQI $>$10, i ▪ brak odpowiedzi na standardową terapię systemową (CIS, MTX, PUVA) lub występuje nietolerancja bądź przeciwwskazania do terapii. <p>W przypadku braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie adalimumabem w ciągu 16 tygodni, należy je przerwać (adekwatna odpowiedź definiowana jako: uzyskanie PASI 75 lub PASI 50 wraz z redukcją DLQI o 5 pkt).</p>
SMC 2008	Przewlekła łuszczyca plackowata u dorosłych	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Adalimumab (produkt leczniczy Humira, 40 mg) może być stosowany u dorosłych pacjentów z ciężką łuszczycą plackowatą, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PASI \geq 10 oraz DLQI $>$10, i ▪ brak odpowiedzi na standardową terapię systemową (CIS, MTX, PUVA) lub występuje nietolerancja bądź przeciwwskazania do terapii. <p>W przypadku braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie adalimumabem w ciągu 16 tygodni, należy ponownie rozważyć zasadność jego dalszego stosowania (adekwatna odpowiedź definiowana jako: uzyskanie PASI 75).</p> <p>W 2016 r. utrzymano powyższe zalecenie.</p>
CADTH 2008	Łuszczyca	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Adalimumab (produkt leczniczy Humira, 40 mg) rekomendowany do stosowania u pacjentów z ciężką łuszczycą plackowatą, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zajęcie powierzchni ciała (BSA) $>$ 10% i/lub znaczące zajęcie twarzy, dłoni, stóp lub okolic genitaliów, i ▪ brak odpowiedzi, przeciwwskazania lub nietolerancja leczenia MTX i CIC, i ▪ brak odpowiedzi, przeciwwskazania lub brak dostępu do fototerapii. <p>Ocenę odpowiedzi na leczenie ADA należy przeprowadzić po 16 tygodniach, a terapia może być kontynuowana tylko u pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie. Przykłady odpowiedzi na leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ uzyskanie PASI 75 ▪ uzyskanie PASI 50 wraz z redukcją DLQI o 5 pkt

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none">▪ istotna redukcja BSA, z uwzględnieniem obszaru twarzy, dłoni, stóp lub okolic genitaliów.
ZN 2008	Łuszczyca plackowata	Rekomendacja pozytywna Adalimumab (Humira) może być stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczyki plackowatej u pacjentów dorosłych, u których nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi, występują przeciwwskazania lub nietolerancja leczenia z wykorzystaniem PUVA, MTX i CIC.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
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			

Pogrubioną czcionką zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski PKB per capita wg danych Eurostat za rok 2020; https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg_08_10/default/table?lang=en (data dostępu: 16.03.2021 r.)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Hyrimoz jest finansowany w 31 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 19.02.2021 r., znak PLR.4500.1777.2020, PLR.4500.1778.2020 (data wpływu do AOTMiT 19.02.2021 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Hyrimoz (adalimumabum), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 wstrzykiwacze 0,8 ml, kod EAN: 07613421020880
- Hyrimoz (adalimumabum), roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strzyk. 0,8 ml z zabezpieczeniem igły, kod EAN: 07613421020897

we wskazaniu:

umiarkowanej do ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dorosłych pacjentów, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.03.2021 r., znak OT.4230.5.2021.AZ.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 2.04.2021 r.

Problem zdrowotny

Łuszczyca (ang. psoriasis) (ICD-10 L 40.0) jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry (do 2% ogółu populacji w Polsce, Europie i USA) o przewlekłym i nawrotowym przebiegu. Cechuje się zwiększoną proliferacją naskórka, a klinicznie – złuszczać się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia trwałego śladu (żywoczerwone blaszki pokryte srebrzystymi łuskami). Łuszczyca jest chorobą niezakaźną i należy do chorób o wieloczynnikowej etiologii, co oznacza, że za jej ujawnienie się odpowiada współdziałanie wielu genów i czynników środowiskowych. Według badania przekrojowego na 210 polskich pacjentach pierwsze objawy łuszczycy występują średnio w wieku 28,5 lat, a chorobę diagnozuje się średnio w wieku 29,5 r.ż. Przebieg łuszczycy zwyczajnej jest przewlekły z epizodami zaostrzeń i stabilności. Zakres zmian chorobowych waha się od lekkich postaci z kilkoma subtelnymi grudkami do ciężkiej choroby pokrywającej prawie całe ciało. W Polsce, jak się szacuje, łuszczyca występuje u około 2% populacji. Łuszczyca może się ujawnić w każdym wieku, występuje z taką samą częstością u obu płci. U ok. 2/3 chorych łuszczyca ma przebieg łagodny, u pozostałych rozwijają się jej cięższe postaci. Łuszczyca stawowa może współistnieć z łuszczycą zwykłą w 5-30% przypadków. W 75% przypadków choroba pojawia się przed ukończeniem 45 r.ż. Częstość występowania umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej wynosi ok. 1-1,5% (wszystkich postaci: 1-3%), natomiast zapadalność wynosi 1000-1500 przypadków rocznie. Ciężka łuszczyca i łuszczyca stawowa są związane ze wzrostem standaryzowanego wskaźnika śmiertelności.

Alternatywne technologie medyczne

W związku z powyższym, jako technologie opcjonalne dla adalimumabu wnioskowanego umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy zwyczajnej wybrano refundowane obecnie w tym wskazaniu terapie systemowe, tj. metotreksat, cyklosporynę oraz acytretynę.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach AKL przedstawiono wyniki badania RCT (CHAMPION – ADA vs MTX), wyniki przeglądu systematycznego z meta-analizą Cochrane (Sbidian 2020) oraz badania obserwacyjne z praktyki klinicznej.

W większości odnalezionych badań pacjenci stosowali kilka terapii zarówno konwencjonalnych jak i biologicznych przed zastosowaniem ADA. Ponadto nie zidentyfikowano badań porównujących bezpośrednio ADA z pozostałymi aktywnymi komparatorami (cyklosporyna, acytretyna).

W badaniu CHAMPION dla pierwszorzędnego punktu końcowego PASI 75 wykazano IS różnicę na korzyść ADA w porównaniu do MTX: względne ryzyko (RR) wyniosło 2,25 (95%CI 1,72; 2,94), $p < 0,0001$, a różnica ryzyka (RD) 44,18 (95%CI 32,44; 55,91). PASI 75 osiągnęło odpowiednio 79,6% i 35,5% pacjentów. Osiągnięcie wskaźnika PASI 50 stwierdzono u 88,0% pacjentów stosujących ADA, co zgodnie z opinią prof. dr hab. Waleckiej-Herniczek jest różnicą istotną klinicznie (zgodnie z opinią eksperta istotnym klinicznym punktem końcowym jest

zmniejszenie wartości PASI o co najmniej 75% lub zmniejszenie wartości wskaźnika PASI o co najmniej 50%). W badaniu wykazano także poprawę PASI u 74,8% pacjentów stosujących ADA. Dla punktu końcowego dot. oceny jakości życia mierzonego w skali DLQI odnotowano IS różnice między porównywanymi interwencjami na korzyść technologii wnioskowanej. Ponadto w grupie ADA odnotowano średni spadek wartości o -9,1, co zgodnie z opinią prof. dr hab. Waleckiej-Herniczek jest różnicą istotną klinicznie ((...) *poprawa jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI (ew. CDLQI) o przynajmniej 5 punktów oceniane po 4 miesiącach terapii (±30 dni) a następnie co najmniej raz na 6 miesięcy*).

Na pośrednie porównanie między aktywnymi komparatorami pozwolił przegląd systematyczny Cochrane, w którym wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie PASI na korzyść terapii ADA względem kLMPCh.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu CHAMPION odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych (AEs); różnica między ADA (79/107 (73,8%)) i MTX (90/110 (81,8%)) nie była istotna statystycznie. W grupie stosującej ADA odnotowano 2 ciężkie zdarzenia niepożądane. Do najczęściej występujących AEs zaliczono zapalenie nosogardzieli i ból głowy, co jest zbieżne z informacjami zamieszczonymi w ChPL Hyrimoz.

W przeglądzie Sbidian 2020 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w profilu bezpieczeństwa między porównywanymi terapiami.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną przy wykorzystaniu CUA porównując stosowanie ADA ze stosowaniem [REDAKTOWANE] u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, którzy są kandydatami do leczenia systemowego, [REDAKTOWANE]. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Hyrimoz w miejsce wybranych komparatorów z perspektywy płatnika publicznego jest [REDAKTOWANE] ICUR [REDAKTOWANE] wynosi kolejno: 254 785 zł/QALY i 125 761 zł/QALY dla porównania ADA vs. MTX

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progou², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDAKTOWANE]

W związku z przedstawieniem wyników badania RCT CHAMPION w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

W ramach analizy jednokierunkowej przetestowano łącznie 14 możliwych scenariuszy, które [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że [REDAKTOWANE]

Z przeprowadzonej analizy probabilistycznej wynika, że prawdopodobieństwo efektywności kosztowej ADA, przy założeniu gotowości do zapłaty na poziomie wartości progou opłacalności wyniosło w perspektywie NFZ [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] natomiast [REDAKTOWANE].

Istotnym założeniem wnioskodawcy jest [REDAKTOWANE]

² 155 514 zł/QALY

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na

Wnioskodawca przeprowadził również analizę w wariantach minimalnym i maksymalnym, w których przyjęto skrajne wartości liczby pacjentów leczonych ADA

Dodatkowo, w odpowiedzi na pismo AOTMiT ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych, wnioskodawca przedstawił

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Hyrimoz, odnaleziono natomiast 4 rekomendacje pozytywne dla leku Humira – wszystkie wskazują na stosowanie adalimumabu u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie, u których występują przeciwwskazania lub nietolerancja leczenia PUVA, MTX i CIC.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I.W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji</p> <p>1. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§2 Rozporządzenia):</p> <p>W analizie problemu decyzyjnego (APD)nie uwzględniono aktualizacji wytycznych EADV/EDF/IPC 2017 (European Academy of Dermatology and Venereology/European Dermatology Forum/International Psoriasis Council) „European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update Apremilast and Secukinumab – EDF in cooperation with EADV and IPC”, 1opubl kowanych 11 września 2017 roku, a więc przed datą złożenia wniosku.</p>	TAK	-
<p>II.W ramach analizy klinicznej (AKL):</p> <p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. a, b, c, d, e, f, g i h Rozporządzenia):</p> <p>Dla badań dotyczących efektywności praktycznej, tj. DermaReg, ESPRIT, PSOLAR, PsoRA, Lemna 2020, Khobzey 2017, Chiricozzi 2017, Armesto 2015, Lopez-Ferrer 2013, nie przedstawiono pełnej charakterystyki metodyki badania w zakresie: rodzaju testowanej hipotezy, kryteriów włączenia/wyłączenia do badania, pełnej charakterystyki populacji, pełnej charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane (m.in. dawkowanie, schemat podawania), wykazu wszystkich ocenianych punktów końcowych, odsetka osób które przerwały leczenie przed zakończeniem badania, a także nie podano źródeł finansowania poszczególnych badań.</p>	TAK	-
<p>III.W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):</p> <p>3. AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz ka kulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust.2 pkt 6 Rozporządzenia):</p> <p>oraz</p> <p>4. BIA nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia):</p> <p>W AE oraz w scenariuszu nowym BIA założono, że oprócz wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii, zostanie wydana decyzja dotycząca zmiany zapisów programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, [redacted], mogli w dalszym ciągu być kwalifikowani do</p>	TAK	-

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>programu lekowego. Oceniany wniosek dotyczy natomiast - wyłącznie objęcia refundacją produktu leczniczego Hyrimoz, wobec czego zasadnym jest przeprowadzenie oszacowań wyłącznie przy założeniu objęcia refundacją produktu leczniczego Hyrimoz w odniesieniu do obecnej sytuacji, tj. przy obecnie obowiązujących zapisach programu lekowego B.47. Wariant stanowiący scenariusz podstawowy analizy wnioskodawcy należałoby przyjąć w ramach analizy wrażliwości, natomiast podstawowym założeniem powinno być uwzględnienie wyłącznie objęcia refundacją adalimumabu w ramach refundacji aptecznej we wnioskowanym wskazaniu, bez zakładania zmiany zapisów programu lekowego.</p>		
<p>5. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§5 ust. 2 pkt 6 oraz §6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):</p> <p>W BIA założono, że lek Hyrimoz będzie stanowił [redacted], jednak nie przedstawiono uzasadnienia takiego założenia. W chwili objęcia refundacją technologii wnioskowanej w ramach refundacji aptecznej, należy przyjąć z dużym prawdopodobieństwem, iż inne leki zawierające substancję czynną adalimumab i finansowane w ramach obowiązującego programu lekowego, również zostaną objęte refundacją apteczną w analizowanym wskazaniu, co spowoduje [redacted]. Biorąc pod uwagę powyższe, zasadnym jest szczegółowe uzasadnienie założeń przyjętych w ramach BIA.</p>	TAK	-
<p>IV. Wskazanie źródeł danych:</p> <p>6. Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§8 pkt 1 oraz pkt 2 Rozporządzenia):</p> <p>W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zidentyfikować oraz zweryfikować, tj. [redacted]</p>	TAK	-

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne: nie dotyczy.

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy.

Analiza kliniczna:

- ocena jakości informacji pozyskanych z badań nie została przeprowadzona zgodnie odpowiednimi skalami. Uzasadnienie: nie przeprowadzono oceny jakości badań opisujących skuteczność praktyczną i dodatkowe informacje o profilu bezpieczeństwa adalimumabu.

Analiza ekonomiczna: nie dotyczy

Analiza wpływu na budżet: nie dotyczy

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Armesto 2015 Armesto S, Coto-Segura P, Mayorga J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: A retrospective study of 100 patients in daily practice. *J Dermatolog Treat.* 2015 Feb;26(1):49-53. doi: 10.3109/09546634.2014.880775. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24552591.
- Chiricozzi 2017 Chiricozzi A, Zangrilli A, Bavetta M, et al. Real-life 9-year experience with adalimumab in psoriasis and psoriatic arthritis: results of a single-centre, retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Feb;31(2):304-311. doi: 10.1111/jdv.13771. Epub 2016 Jun 21. PMID: 27324646.
- Dauden 2020 Daudén E, Carretero G, Rivera R, et al. Long-term safety of nine systemic medications for psoriasis: A cohort study using the Spanish Registry of Adverse Events for Biological Therapy in Dermatological Diseases (BIOBADADERM) Registry. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Jul;83(1):139-150. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.033. Epub 2020 Mar 22. PMID: 32213306.
- Davila-Seijo 2017 Dávila-Seijo P, Dauden E, Descalzo MA, et al. Infections in Moderate to Severe Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. *J Invest Dermatol.* 2017 Feb;137(2):313-321. doi: 10.1016/j.jid.2016.08.034. Epub 2016 Sep 25. PMID: 27677836.
- Gottlieb 2014 Gottlieb AB, Kalb RE, Langley RG, et al. Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol.* 2014 Dec;13(12):1441-8. PMID: 25607786.
- Iannone 2020 Iannone LF, Bennardo L, Palleria C, et al. Safety profile of biologic drugs for psoriasis in clinical practice: An Italian prospective pharmacovigilance study. *PLoS One.* 2020 Nov 3;15(11):e0241575. doi: 10.1371/journal.pone.0241575. PMID: 33141869; PMCID: PMC7608898.
- Inzinger 2016 Inzinger M, Wippel-Slupetzky K, Weger W, et al. Survival and Effectiveness of Tumour Necrosis Factor-alpha Inhibitors in the Treatment of Plaque Psoriasis under Daily Life Conditions: Report from the Psoriasis Registry Austria. *Acta Derm Venereol.* 2016 Feb;96(2):207-12. doi: 10.2340/00015555-2214. PMID: 26271044.
- Iskandar 2017 Iskandar IYK, Ashcroft DM, Warren RB, et al. Patterns of biologic therapy use in the management of psoriasis: cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *Br J Dermatol.* 2017 May;176(5):1297-1307. doi: 10.1111/bjd.15027. Epub 2017 Mar 20. PMID: 27589476.
- Kalb 2015 Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, et al. Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol.* 2015 Sep;151(9):961-9. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0718. PMID: 25970800.
- Karpińska-Mirecka 2020 Karpińska-Mirecka A, Bartosińska J, Krasowska D. The effects of selected biologics and a small molecule on Health-Related Quality of Life in adult plaque psoriasis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020 Dec 3;15(12):e0241604. doi: 10.1371/journal.pone.0241604. PMID: 33270647; PMCID: PMC7714099.
- Khobzey 2017 Khobzey K, Liskova I, Szegedi A, et al. Effectiveness of adalimumab in the treatment of scalp and nail affection in patients with moderate to severe plaque psoriasis in routine clinical practice. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2017 Mar;26(1):11-14. doi: 10.15570/actaapa.2017.3. PMID: 28352929.
- Leman 2019 Lemán J, Walton S, Layton AM, et al. The real world impact of adalimumab on quality of life and the physical and psychological effects of moderate-to-severe psoriasis: a UK prospective, multicenter, observational study. *J Dermatolog Treat.* 2020 May;31(3):213-221. doi: 10.1080/09546634.2019.1592096. Epub 2019 May 1. PMID: 30897016.
- Lopez Ferrer 2013 López-Ferrer A, Vilarrasa E, Gich IJ, Puig L. Adalimumab for the treatment of psoriasis in real life: a retrospective cohort of 119 patients at a single Spanish centre. *Br J Dermatol.* 2013 Nov;169(5):1141-7. doi: 10.1111/bjd.12543. PMID: 23909993.
- Mahil 2020 Mahil SK, Ezejimofor MC, Exton LS, et al. Comparing the efficacy and tolerability of biologic therapies in psoriasis: an updated network meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2020 Oct;183(4):638-649. doi: 10.1111/bjd.19325. Epub 2020 Aug 9. PMID: 32562551.
- Menter 2015 Menter A, Thaçi D, Papp KA, et al. Five-year analysis from the ESPRIT 10-year postmarketing surveillance registry of adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2015 Sep;73(3):410-9.e6. doi: 10.1016/j.jaad.2015.06.038. Epub 2015 Jul 16. PMID: 26190240.

- Menter A, Thaçi D, Wu JJ, et al. Long-Term Safety and Effectiveness of Adalimumab for Moderate to Severe Psoriasis: Results from 7-Year Interim Analysis of the ESPRIT Registry. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017 Sep;7(3):365-381. doi: 10.1007/s13555-017-0198-x. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28815476; PMCID: PMC5574748.
- Navarini AA, Poulin Y, Menter A, et al. Analysis of body regions and components of PASI scores during adalimumab or methotrexate treatment for patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2014 May;13(5):554-62. PMID: 24809878.
- Özçelik S, Kılıç FA, Başara R. Retrospective analysis of patients with psoriasis receiving biological therapy: Real-life data. *Dermatol Ther*. 2020 Nov;33(6):e14336. doi: 10.1111/dth.14336. Epub 2020 Oct 9. PMID: 32974988.
- Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol*. 2015 Jul;14(7):706-14. PMID: 26151787.
- Revicki D, Willian MK, Saurat JH, et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Mar;158(3):549-57. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08236.x. Epub 2007 Nov 28. PMID: 18047521.
- Roche H, Bouiller K, Puzeat E, et al. Efficacy and survival of biologic agents in psoriasis: a practical real-life 12-year experience in a French dermatology department. *J Dermatolog Treat*. 2019 Sep;30(6):540-544. doi: 10.1080/09546634.2018.1480746. Epub 2019 Apr 8. PMID: 29848153.
- Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008 Mar;158(3):558-66. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08315.x. Epub 2007 Nov 28. PMID: 18047523.
- Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 1. Art. No.: CD011535. DOI: 10.1002/14651858.CD011535.pub3.
- Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*. 2014 Feb;170(2):274-303. doi: 10.1111/bjd.12663. PMID: 24131260.
- Strober BE, Bissonnette R, Fiorentino D, et al. Comparative effectiveness of biologic agents for the treatment of psoriasis in a real-world setting: Results from a large, prospective, observational study (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry [PSOLAR]). *J Am Acad Dermatol*. 2016 May;74(5):851-61.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.017. Epub 2016 Feb 4. PMID: 26853180.
- Svedbom A, Ståhle M. Real-world comparative effectiveness of adalimumab, etanercept and methotrexate: a Swedish register analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Mar;34(3):525-532. doi: 10.1111/jdv.15978. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31568598.
- Topaloglu Demir F, Özkök Akbulut T, Kivanç Altunay İ, et al. Evaluation of the adverse effects of biological agents used in the treatment of psoriasis: A multicenter retrospective cohort study. *Dermatol Ther*. 2020 Nov;33(6):e14216. doi: 10.1111/dth.14216. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32827159.
- Yiu ZZN, Smith CH, Ashcroft DM, et al. Risk of Serious Infection in Patients with Psoriasis Receiving Biologic Therapies: A Prospective Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2018 Mar;138(3):534-541. doi: 10.1016/j.jid.2017.10.005. Epub 2017 Oct 17. PMID: 29054603; PMCID: PMC5832757.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AAD-NPF 2019 Menter A, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(18\)33001-9/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(18)33001-9/fulltext) (data dostępu: 27.04.2021 r.)
- ACD 2017 The Australasian College of Dermatologists Consensus Statement, Treatment goals for psoriasis: The Australian Psoriasis Treatment Goals Project; adapted from Baker C, et al. Treatment goals for moderate to severe psoriasis: An Australian consensus. *Australas J Dermatol*. 2013 May;54(2):148-54
<https://www.dermcoll.edu.au/wp-content/uploads/ACD-Consensus-Statement-Treatment-goals-for-psoriasis-March-2017.pdf> (data dostępu: 27.04.2021 r.)
- BAD 2017 Smith CiD, Jabbar-Lopez Z, Yiu Z, Bale T, Burden A, Coates L, Cruickshank M, Hadoke T, MacMahon E, Murphy R, Nelson-Piercy C, Owen C, Parslew R, Peleva E, Pottinger E, Samarasekera E, Stoddart J, Strudwicke C, Venning V, Warren R, Exton L, Mohd Mustapa M. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017, *British Journal of Dermatology* (2017) 177: 628–636.

	Adalimumab. Indications: Psoriasis
CADTH 2008	https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Humira-Psoriasis_October_2008.pdf (data dostępu: 27.04.2021 r.)
EDF/EADV/IPC 2015/2017	NAST, Alexander, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris-update 2015-short version-EDF in cooperation with EADV and IPC. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology</i> , 2015, 29.12: 2277-2294. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26481193/ (data dostępu: 27.04.2021 r.)
FSD 2018	NAST, A., et al. European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris-Update Apremilast and Secukinumab-EDF in cooperation with EADV and IPC. <i>Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV</i> , 2017, 31.12: 1951-1963. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28895202/ (data dostępu: 27.04.2021 r.)
GRAPPA 2015	Amatore F, et al. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. <i>JEADV</i> 2019, 33, 464-483. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.15340 (data dostępu: 27.04.2021 r.)
NICE 2008	Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, Bautista-Molano W, Boehncke WH, Campbell W, Cauli A, Espinoza LR, FitzGerald O, Gladman DD, Gottlieb A, Hellmich PS, Husni ME, Love TJ, Lubrano E, McHugh N, Nash P, Ogdie A, Orbai AM, Parkinson A, O'Sullivan D, Rosen CF, Schwartzman S, Siegel EL, Toloza S, Tuong W, Ritchlin CT. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2016 May;68(5):1060-71.
NICE Pathways - psoriasis	The National Institute for Health and Care Excellence, Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis Technology appraisal guidance [TA146] https://www.nice.org.uk/guidance/ta146 (data dostępu: 27.04.2021 r.)
PTD 2018	The National Institute for Health and Care Excellence, Pathways, Psoriasis overview https://pathways.nice.org.uk/pathways/psoriasis (data dostępu: 27.04.2021 r.)
SMC 2008	Reich A, et al. Łuszczycza. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycza umiarkowana do ciężkiej. <i>Przegl Dermatol</i> 2018, 105, 329-357. https://www.termedia.pl/Luszczycza-Rekomendacje-diagnostyczno-terapeutyczne-Polskiego-Towarzystwa-Dermatologicznego-Czesc-II-luszczycza-umiarkowana-do-ciezkiej,56,33304,1,0.html (data dostępu: 27.04.2021 r.)
ZN 2008	https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1197/adalimumab_humira_final_may_2008_for_websi_te.pdf (data dostępu: 27.04.2021 r.)
	Adalimumab bij plaque psoriasis, uitbreiding nadere voorwaarde, 9 april 2008 https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/adviezen/2008/02/25/adalimumab-humira-bij-matig-tot-ernstige-chronische-plaque-psoriasis/Adalimumab+%28Humira%29+bij+matig+tot+ernstige+chronische+plaque+psoriasis.pdf (data dostępu: 27.04.2021 r.)

Pozostałe publikacje

Batchelor 2009	Batchelor JM, Ingram JR, Williams H. Adalimumab vs methotrexate for the treatment of chronic plaque psoriasis. <i>Arch Dermatol.</i> 2009 Jun;145(6):704-6; discussion 706. doi: 10.1001/archdermatol.2009.104. PMID: 19528428.
Bożek 2016	Bożek A., Reich A., W jaki sposób miarodajnie oceniać nasilenie łuszczycy? How to reliably evaluate the severity of psoriasis?, <i>Forum Dermatologicum</i> , 2016, tom 2, nr 1, 6-11
ChPL Hyrimoz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz (data ostatniej aktualizacji przez EMA 06.11.2020 r.)
Eurostat	Baza danych Eurostat https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/sdg_08_10/default/table?lang=en (data dostępu: 18.03.2021 r.)
Naldi 2017	Naldi L, Cazzaniga S, Di Mercurio M, et al. Psocare study centres. Inequalities in access to biological treatments for psoriasis: results from the Italian Psocare registry. <i>Br J Dermatol.</i> 2017 May;176(5):1331-1338. doi: 10.1111/bjd.15234. Epub 2017 Apr 5. PMID: 27973689.
Norlin 2019	Norlin JM, Nilsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Complete skin clearance and Psoriasis Area and Severity Index response rates in clinical practice: predictors, health-related quality of life improvements and implications for treatment goals. <i>Br J Dermatol.</i> 2020 Apr;182(4):965-973. doi: 10.1111/bjd.18361. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31325318.
Raport nr OT.4331.40.2019	Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Skyrizi (ryzankizumab) we wskazaniu: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” (nr w BIP 169/2019) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6205-169-2019-zlc

Raport nr OT.4331.42.2020	Analiza weryfikacyjna: Wniosek o objęcie refundacją leku Nubeqą (darolutamid) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” (nr w BIP 259/2020) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7059-259-2020-zlc
RPA nr 11/2013	Rekomendacja Prezesa AOTM nr 11/2013 z dnia 28.01.2013 r. (na w BIP) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2012/844-materialy-2012/419-105-2012-zlc
RPA nr 77/2015	Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 77/2015 z dnia 7.10.2015 r. (na w BIP) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4107-099-2015-zlc
Scala 2020	Scala E, Megna M, Amerio P, et al. Patients' demographic and socioeconomic characteristics influence the therapeutic decision-making process in psoriasis. PLoS One. 2020 Aug 12;15(8):e0237267. doi: 10.1371/journal.pone.0237267. PMID: 32785291; PMCID: PMC7423114.
SRP nr 130/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2015 z dnia 5.10.2015 r. (na w BIP) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4107-099-2015-zlc
SRP nr 24/2013	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2013 z dnia 28.01.2013 r. (na w BIP) https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2012/844-materialy-2012/419-105-2012-zlc

15. Załączniki

- Zał. 1. Adalimumab (Hyrimoz) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Analiza problemu decyzyjnego, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa 2020 r.
- Zał. 2. Adalimumab (Hyrimoz) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Analiza efektywności klinicznej, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa 2020 r.
- Zał. 3. Adalimumab (Hyrimoz) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Analiza ekonomiczna, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa 2020 r.
- Zał. 4. Adalimumab (Hyrimoz) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Analiza wpływu na budżet i analiza racjonalizacyjna, [REDACTED], HealthQuest, Warszawa 2020 r.
- Zał. 5. Adalimumab (Hyrimoz) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Odpowiedź na pismo OT.4230.5.2021.AZ.4 z dnia 12.03.2021 r., [REDACTED], HealthQuest, Warszawa 2021 r.