



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Tremfya (guselkumab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy
plackowatej (ICD-10:L40.0)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.24.2022

Data ukończenia: 11 sierpnia 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AAD-NPF	American Academy of Dermatology – National Psoriasis Foundation
ADA	adalimumab
ADRReports	Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ang. European database of suspected adverse drug reaction reports)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. 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
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAD	British Association of Dermatologists
BETA-PSO	Belgian Evidence-based Treatment Advice in Psoriasis
BIM	bimekizumab
BRO	brodalumab
BSA	parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą (ang. Body surface area)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
cDLQI	ocena zaawansowania łuszczycy, skala zaadaptowana dla dzieci (ang. Children Dermatology Life Quality Index)
CER	certolizumab pegol
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DLQI	ocena zaawansowania łuszczycy (ang. Dermatology Life Quality Index)
EADV	Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii (ang. European Academy of Dermatology and Venereology)
EDF	Europejskie Forum Dermatologiczne (ang. European Dermatology Forum)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FSD	French Society of Dermatology
GUS	guselkumab
HAS	Haute Autorité de Santé
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. health-related quality of life)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
i.v.	podanie dożylnie (ang. intravenous)

ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IGA	Investigators' Global Assessment
IKS	iksekizumab
INF	infliskymab
IPC	Międzynarodowe Kolegium Łuszczycy (ang. International Psoriasis Council)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 1977, z późn. zm.)
LY	lata życia (ang. life years)
ŁZS	łuszczycowe zapalenie stawów
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MET	metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	metaanaliza sieciowa (ang network meta-analysis)
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PASI	skala oceny nasilenia łuszczycy (ang. Psoriasis Area and Severity Index)
PBAC	Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych (ang. Pharmaceutical Benefits Advisory)
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PUVA	naświetlanie w połączeniu z podawaniem psoralenu (fotochemioterapia) (ang. psoralen ultra-violet A)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RIS	ryzankizumab
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 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)

RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RZS	reumatoidalne zapalenie stawów
s.c.	podanie podskórne (ang. subcutaneous)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SEK	sekukinumab
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
TIL	tildrakizumab
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
UST	ustekinumab
UST	ustekinumab
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	30
3.5. Refundowane technologie medyczne	31
3.6. Miejsce wnioskowanej technologii w ścieżce terapeutycznej pacjenta	32
3.7. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	34
4. Ocena analizy klinicznej	35
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	35
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	35
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	36
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	38
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	41
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	42
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	43
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	43
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	43
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	58
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	64

4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	64
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	64
4.3.	Komentarz Agencji	64
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	66
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	66
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	66
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	67
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	72
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	72
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	74
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	74
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	80
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	81
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	81
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	81
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	82
5.4.	Komentarz Agencji	84
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	86
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	86
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	86
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	86
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	89
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	89
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	91
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	91
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	96
6.4.	Komentarz Agencji	96
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	97
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	98
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	99
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	102
11.	Kluczowe informacje i wnioski	103
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	108
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	109
14.	Źródła.....	110
15.	Załączniki.....	114

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.05.2022 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.784.2022.10.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Tremfya (guselkumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1, wstr. 1, amp.-strzyk. 1 ml, GTIN: 05413868113006
- Wnioskowane wskazanie:
zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- Tremfya (guselkumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1, wstr 1, amp.-strzyk. 1 ml, GTIN: 05413868113006:

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

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

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

Wnioskodawca

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 16.05.2022 r., znak PLR.4500.784.2022.10.RBO (data wpływu do AOTMiT 16.05.2022 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 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tremfya (guselkumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1, wstr 1, amp.-strzyk. 1 ml, GTIN: 05413868113006.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 31.05.2022 r., znak OT.4231.24.2022.KDe.2. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17.06.2022 r. pismem z dnia 13.06.2022 r., znak JC/MEA/45/06/2022.

Ze względu na fakt, że analizy przekazane w ramach odpowiedzi na wezwanie Agencji analizy również nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień pismem z dnia 24.06.2022 r., znak OT.4231.24.2022.KDe.9. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 19.07.2022 r. pismem z dnia 18.07.2022 r., znak JC/MEA/61/07/2022.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Tremfya (guselkumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, [redacted] Warszawa, 7.06.2022 r., Wersja 1.1;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Tremfya (guselkumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, [redacted] Warszawa, 15.07.2022 r., Wersja 1.2;
- Analiza ekonomiczna dla leku Tremfya (guselkumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, [redacted] Warszawa, 7.06.2022 r., Wersja 1.1;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Tremfya (guselkumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, [redacted] Warszawa, 15.07.2022 r., Wersja 1.2;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Tremfya (guselkumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, [redacted] Warszawa, 7.06.2022 r., Wersja 1.1;
- Uzupełnienia do raportu HTA dla leku Tremfya (guselkumab) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w pismach OT.4231.24.2022.KDe.2 i OT.4231.24.2022.KDe.9, dotyczącymi niespełnienia wymagań minimalnych.

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 – EAN	Tremfya (guselkumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1, wstr 1, amp.-strzyk. 1 ml, GTIN: 05413868113006
Kod ATC	L04AC16 (leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin)
Substancja czynna	guselkumab
Wnioskowane wskazanie	Zgodne z kryteriami selekcji programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” (patrz: rozdz. 3.1.2.2. niniejszej AWA)
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Tremfya wynosi 100 mg, podawana podskórnie w tygodniach 0. i 4., a następnie dawki podtrzymujące podawane co 8 tygodni. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach terapii.
Droga podania	podskórna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Guse kumab IgG1 λ jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (mAb), które selektywnie wiąże się z interleukiną 23 (IL-23) z wysoką swoistością i powinowactwem. Interleukina IL-23 jest cytokiną regulacyjną, która wpływa na różnicowanie, rozprzestrzenianie i przeżycie podgrup limfocytów T (np. Th17 i Tc17) i komórek odpowiedzi nieswoistej, które są źródłem cytokin efektorowych, w tym IL-17A, IL-17F i IL-22, będących mediatorami reakcji zapalnej. U ludzi selektywne blokowanie IL-23 prowadziło do normalizacji wytwarzania tych cytokin. U pacjentów z łuszczycą plackowatą stężenie IL-23 w skórze jest zwiększone. W modelach in vitro, guselkumab hamował bioaktywność IL-23 przez blokowanie jej interakcji z receptorem IL-23 na powierzchni komórki, przerywając pośrednictwo IL-23 w szlaku sygnałowym, aktywacji i kaskadach cytokin. Guse kumab wykazuje działanie kliniczne w łuszczycy plackowatej i łuszczycowym zapaleniu stawów na skutek blokowania szlaków cytokiny IL-23.

Zgodnie z danymi Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) oprócz ocenianej interwencji do obrotu na terytorium Unii Europejskiej dopuszczone są inne postaci i wielkości opakowań: ampułkostrzykawka (2 ampułkostrzykawki (opakowanie zbiorcze)) oraz ampułkostrzykawka (szklana) we wstrzykiwaczu (opakowanie á 1 wstrzykiwacz) i ampułkostrzykawka (szklana) we wstrzykiwaczu (2 ampułkostrzykawki (opakowanie zbiorcze)).

Źródło: ChPL Tremfya, zlecenie MZ

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 listopada 2017 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Łuszczycza plackowata</u> Produkt Tremfya jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnego. <u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u> Produkt leczniczy Tremfya w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD).
Status leku sierocego	nie

Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Lek oznaczony symbolem czarnego trójkąta – konieczność dodatkowego monitorowania.</p> <p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs): Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unjnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust.7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>
---------------------------------------	---

Źródło: ChPL Tremfya

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Tremfya (guselkumab) był przedmiotem oceny w AOTMiT w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą, którzy kwalifikują się do programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT wyrazili pozytywne opinie dotyczące finansowania leku Tremfya (guselkumab) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (zlecenie 69/2019) [BIP AOTMiT].

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2019 z dnia 10.06.2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Tremfya, guselkumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1, amp.-strzy. 1 ml, EAN: 5413868113006, w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem, że koszty związane z refundacją Tremfya nie będą przekraczać kosztów refundacji terapii najtańszym lekiem biologicznym, stosowanym w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Guselkumab jest proponowany jako alternatywa dla innych terapii biologicznych, zalecanych w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych. Dowody z badań klinicznych i porównań pośrednich pokazują, że guselkumab może być bardziej skuteczny niż inhibitory TNF-alfa i ustekinumab. W badaniach klinicznych VOYAGE 1 i VOYAGE 2 wykazano, że podanie guselkumabu istotnie statystycznie wpływa na poprawę odpowiedzi PASI w porównaniu z adalimumabem oraz placebo zarówno po 16, jak i 24 tygodniach leczenia.</p> <p>Koszty związane z refundacją GUS nie powinny przekraczać kosztów refundacji terapii najtańszym lekiem biologicznym, stosowanym w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 45/2019 z dnia 12.06.2019 r.</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Tremfya (guselkumab) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0) pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka pozwalającego na osiągnięcie efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej, jednak pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka, który pozwoli na osiągnięcie efektywności kosztowej guselkumabu w porównaniu z adalimumabem.</p> <p>W ramach analizy klinicznej zostały odnalezione dowody naukowe umożliwiające porównanie wnioskowanej technologii lekowej z większością leków, które są obecnie finansowane w ramach programu lekowego „leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”. Jedynym lekiem, z którym</p> <p>Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotnie statystycznie wyższą skuteczność wnioskowanej technologii lekowej w porównaniu do adalimumabu w odniesieniu do odpowiedzi ocenianej w skali PASI oraz oceny jakości życia w skali DLQI zarówno w 24, jak i 48 tygodniowym okresie obserwacji. Powyższe wyniki charakteryzują się również istotnością kliniczną. Uwzględniając wysoką jakość badań, na podstawie których powyższe wyniki zostały opracowane, należy stwierdzić, że guselkumab charakteryzuje się wyższą skutecznością od adalimumabu.</p> <p>Częstość występowania jakichkolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych podczas przyjmowania GUS vs. ADA jest porównywalna i nie wpływa na poziom bezpieczeństwa terapii, gdyż występowały one u pojedynczych pacjentów.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	[Redacted]

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Tremfya (guselkumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1, wstr 1, amp.-strzyk. 1 ml, GTIN: 05413868113006: [Redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa 1212.0, Guselkumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodne z kryteriami selekcji programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>1. [Redacted]</p> <p>2. [Redacted]</p>

	<p>[Redacted text]</p> <p>3. [Redacted text]</p> <p>4. [Redacted text]</p> <p>5. [Redacted text]</p>
Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie	[Redacted text]
Adekwatna odpowiedź na leczenie	<p>1. [Redacted text]</p> <p>2. [Redacted text]</p>
Kryteria i warunki zmiany terapii	<p>1. [Redacted text]</p> <p>2. [Redacted text]</p> <p>3. [Redacted text]</p> <p>4. [Redacted text]</p> <p>5. [Redacted text]</p>

<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>1. [redacted] 2. [redacted] 3. [redacted]</p>
<p>Czas leczenia w programie</p>	<p>1. [redacted] 2. [redacted] 3) [redacted]</p>
<p>Kryteria ponownego włączenia do programu</p>	<p>1. [redacted] 2. [redacted] 3. [redacted]</p>
<p>Dawkowanie</p>	<p>[redacted]</p>
<p>Badania przy kwalifikacji</p>	<p>[redacted]</p>

	<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>12)</p>
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>1. [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy [redacted] dla leku Tremfya (guselkumab) o populację pacjentów z łuszczycą plackowatą [redacted]

Aktualnie produkt leczniczy Tremfya finansowany jest w ramach programu lekowego B.47 u pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, przy czym [redacted]

W analizach wnioskodawcy populacja została określona szerzej, niż populacja wnioskowana – włączano pacjentów z łuszczycą plackowatą [redacted]. Natomiast wniosek refundacyjny dotyczy populacji [redacted]

Wnioskodawca w ramach przekazanych uzupełnień do analiz, wskazał, iż [redacted]

Należy jednak zauważyć, iż z treści wnioskowanego programu lekowego nie wynika, że [redacted]

Produkt leczniczy Tremfya (guselkumab) ma być dostępny w ramach programu lekowego, co pozwoli na włączenie/wyłączenie z niego dokładnie określonej populacji, która potencjalnie może osiągnąć największą korzyść z jego stosowania oraz ogranicza możliwości jego nadużywania. Program lekowy umożliwia także systematyczne monitorowanie leczenia. Ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej lek i świadczenia realizowane w ramach programu lekowego będą bezpłatne dla pacjenta.

Wnioskodawca proponuje finansowanie leku w ramach istniejącej grupy limitowej, a zaproponowany przez wnioskodawcę RSS jest możliwy do wprowadzenia. [redacted]

Zgodnie z treścią aktualnego obwieszczenia MZ z 21.06.2022 r. cena hurtowa brutto za opakowanie leku Tremfya (guselkumab) wynosiła 10 206,00 zł. W wyniku wyszukiwania niesystematycznego analitycy Agencji odnaleźli informacje o przetargu¹ na zakup leku Tremfya (guselkumab), zgodnie z którym cena jednostkowa brutto wyniosła: 6 636,35 zł (netto leku 6 144,72 zł),

Jednakże na podstawie ww. danych NFZ, nie można określić rzeczywistych obowiązujących warunków RSS dla guselkumabu stosowanego w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”.

3.2. Problem zdrowotny

Kod ICD-10 (L 40) – łuszczycyca (psoriasis)

Definicja

Łuszczycyca jest niezakaźną, przewlekłą, ogólnoustrojową chorobą zapalną, która charakteryzuje się specyficznymi zmianami skórnymi wynikającymi z nadmiernego rogowacenia naskórka. Przyczyna łuszczycyca pozostaje ciągle nie w pełni wyjaśniona. Na rozwój choroby mają wpływ czynniki:

- genetyczne – m.in. polimorfizm genu HLA-Cw6
- immunologiczne – zaburzenia funkcjonowania zlokalizowanych w naskórku komórek Langerhansa oraz mechanizmy zależne od limfocytów T, zwłaszcza subpopulacji Th1 i Th17
- środowiskowe – infekcje, niektóre leki (m.in. przeciwmalaryczne, beta-blokery, cymetydyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne), stres, palenie tytoniu, picie alkoholu, ciąża i poród, menopauza.

Wyróżnia się 2 typy łuszczycyca zwykłej:

- typ I wykazuje silny związek z predyspozycją genetyczną, rozpoczyna się zwykle przed 40. rokiem życia, często w dzieciństwie lub w wieku młodzieńczym, cechuje go cięższy przebieg w porównaniu z typem II, trudniej reaguje na leczenie
- typ II to tzw. łuszczycyca dorosłych, zaczyna się zazwyczaj między 50. a 70. rokiem życia.

Dziedziczenie łuszczycyca ma charakter wielogenowy. Ryzyko zachorowania na łuszczycę dziecka zdrowych rodziców wynosi 1–2%, gdy na łuszczycę choruje jedno z rodziców wzrasta do 10–20%, przy obojgu rodzicach chorych na łuszczycę sięga 50–70%.

Źródło: mp.pl (dostęp: 1.06.2022 r.)

Klasyfikacja

Łuszczycyca jest najczęściej rozpoznawaną chorobą dermatologiczną. Jej rodzaje różnią się wyglądem, lokalizacją, intensywnością zabarwienia wykwitów, charakterem łuski.

- **Łuszczycyca zwyczajna (plackowata)** występuje najczęściej (dotyczy nawet 90% chorych). Typowe dla niej zmiany są wypukłe, okrągłe lub owalne, pokryte łuską, wyraźnie oddzielone od zdrowej skóry, zlokalizowane na nogach, ramionach, kolanach i łokciach, plecach, głowie, rzadziej na twarzy, dłoniach, stopach, czy brzuchu.
- Łuszczycyca krostkowa – zajęta zmianami skóra jest czerwona, opuchnięta i pokryta krostami z wydzieliną ropną. Ten rodzaj łuszczycyca występuje w dwóch postaciach: uogólnionej (jest to jedna z najcięższych postaci łuszczycyca) i miejscowej (na dłoniach i stopach).
- Łuszczycyca stawowa, czyli łuszczycyca zapalenie stawów (ŁZS) – manifestuje się przewlekłym zapaleniem stawów z łuszczycą lub bez łuszczycyca skóry.
- Łuszczycyca paznokci może współistnieć ze zmianami skórnymi lub stanowić jedyny objaw choroby. Jej objawem jest naparstkowanie – w płytce paznokciowej powstają punktowe wgłębienia ułożone liniowo lub przypadkowo.

¹ <http://www.klinika-zabrze.med.pl/szpital/news12.html> (data dostępu: 8.08.2022 r.)

- Łuszczyca kropelkowa (kropelkowata) – zmiany mają kształt niewielkich grudek na czubku głowy, kończynach, czy tułowiu. Może pojawić się po infekcjach, najczęściej gardła.
- Łuszczyca wysiękowa (odwrócona) występuje w fałdach skórnych (pod pachami, w pachwinach, pod biustem).
- Łuszczyca owłosionej skóry głowy – ostro odgraniczone, czerwone plamy lub tarczki pokryte srebrzystymi łuskami mogą wychodzić poza owłosioną skórę głowy, na czoło, kark i uszy. Towarzyszy im świąd. Zmiany mogą być mylone z łojotokowym zapaleniem skóry lub grzybicą.

Źródło: mp.pl (dostęp: 1.06.2022 r.)

Epidemiologia

Łuszczyca dotyczy około 2% populacji w Europie i Stanach Zjednoczonych, w Azji i Afryce występuje rzadziej. Częstość występowania łuszczycy w populacji polskiej określa się na ok. 3%.

Według danych z MZ z 2019 roku, rejestrowana zapadalność na łuszczycę w Polsce w całej populacji wyniosła 0,13%, co przekłada się na 28,2 tys. przypadków. Współczynnik zapadalności rejestrowanej w całej populacji wyniósł 73,2 na 100 tys. ludności.

Źródła: mp.pl (dostęp: 1.06.2022 r.), MPZ 2020

Rokowanie

Łuszczyca jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia, wpływającą negatywnie na wszystkie aspekty życia codziennego i relacje z innymi ludźmi. Powoduje poczucie stygmatyzacji i nierzadko przyczynia się do zaburzeń lękowych, depresji i nałogów. Chorzy mają ograniczenia sprawności fizycznej i funkcjonowania psychicznego. Zwraca się także uwagę, że łuszczyca predysponuje nie tylko do rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS), lecz także szeregu innych schorzeń ogólnoustrojowych, w tym powikłań sercowo-naczyniowych, zaburzeń gospodarki lipidowej i ostatecznie może doprowadzić do zespołu metabolicznego.

Źródło: PTD 2020

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym ICD-10: L40.0 (wraz z rozszerzeniami) w latach 2014-2021 w oparciu o dane NFZ.

Tabela 6. Liczebność populacji na podstawie danych NFZ

Populacja	Liczba niepowtarzających się pacjentów							
	2014 r.	2015 r.	2016 r.	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.
ICD-10: L40.0	352	454 (158)	552 (165)	692 (212)	832 (213)	1 133 (366)	1 356 (298)	2 018 (680)

* suma pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: L40.0; w nawiasie liczba nowo włączonych pacjentów

W tabeli poniżej przedstawiono, w oparciu o dane NFZ, liczbę pacjentów leczonych w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”, poszczególnymi terapiami w latach 2019-2021.

Tabela 7. Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”, poszczególnymi terapiami na podstawie danych NFZ

Substancja czynna	2019 r.	2020 r.	2021 r.
adalimumab	411	389	514
certolizumab pegol	-	-	20
etanercept	15	25	59
guselkumab	-	4	145
infliksimab	175	138	116
ksekizumab	122	229	347
risankizumab	-	39	256

Substancja czynna	2019 r.	2020 r.	2021 r.
sekukinumab	162	271	391
ustekinumab	305	310	308

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

Tabela 8. Liczebność populacji wg ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję

Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie	Plk dr hab. n. med. Witold Owczarek, prof. WIM Kierownik Kliniki Dermatologii Centralny Szpital Kliniczny MON, Warszawa	
Dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą,	[REDACTED]	Obecna liczba chorych w Polsce	„ok. 500 leczonych w programie B.47 – dane szacunkowe, dokładne dane można uzyskać z SMPT (NFZ)”	„Ok 240 000 [REDACTED] 3 151 (wszyscy i w programie B47) [REDACTED] ok 25% – 787 osób 2 390 (w toku leczenia – 597 osób)”	„Ok 240 000 [REDACTED] 3 151 (wszyscy i w B47) [REDACTED] ok 25% – 787 osób 2 390 (w toku leczenia – 597 osób)”
		Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„ok. 100 rocznie rozpocznie leczenie w B.47 Przyrost jest przewidywalny”	„650 osób rozpoczęło leczenie w B47 w okresie 01.01.2021 – 01.01.2022 [REDACTED] ok 150 os”	„650 (tyle osób rozpoczęło leczenie w B47 w okresie 01.01.2021 – 01.01.2022) [REDACTED] ok 150 os”
		Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok – 20%, 20 pacjentów II rok – 30%, 30 pacjentów”	„I rok: 15% (procent guse kumab vs wszystkie dostępne leki) II rok: 20%”	„I rok: 15% (procent GUS vs wszystkie dostępne leki) II rok: 20%”
		Źródło powyższych informacji	„Oszacowanie własne”	„Szacunki w oparciu o aktualne dane z SMPT pozyskane od Zespołu Koordynującego”	„Szacunki własne w oparciu o aktualne dane z SMPT”
	[REDACTED]	Obecna liczba chorych w Polsce	„ok. 1 900 leczonych w programie B.47”	„Ok 240 000 [REDACTED] 3 151 (wszyscy i w programie B47) [REDACTED] ok 25% - 2 364 osób 2 390 (w toku leczenia – 1 793 osoby)”	„Ok 240 000 [REDACTED] 3 151 (wszyscy i w B47) [REDACTED] ok 25% - 2 364 osób 2 390 (w toku leczenia – 1 793 osoby)”
		Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„ok. 600 rocznie rozpocznie leczenie w B.47 Przyrost jest przewidywalny”	„650 (tyle osób rozpoczęło leczenie w B47 w okresie 01.01.2021 – 01.01.2022) [REDACTED] ok 500 osób”	„650 (tyle osób rozpoczęło leczenie w B47 w okresie 01.01.2021 – 01.01.2022) [REDACTED] ok 500 osób”
		Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok: 150 pacjentów II rok: 200 pacjentów”	„I rok: 15% II rok: 20%,”	„I rok: 15% II rok: 20%,”

² Populacja, w której guselkumab jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.47, [REDACTED]

Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultant Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie	Plk dr hab. n. med. Witold Owczarek, prof. WIM Kierownik Kliniki Dermatologii Centralny Szpital Kliniczny MON, Warszawa
	Źródło powyższych informacji	„Oszacowanie własne”	„Szacunki w oparciu o aktualne dane z SMPT pozyskane od Zespołu Koordynującego”	„Szacunki własne w oparciu o aktualne dane z SMPT”
	Obecna liczba chorych w Polsce	„230 pacjentów”	„1 793 osoby”	„Najlepiej wszyscy czyli 1 793”
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„ok. 600 rocznie rozpocznie leczenie w B.47”	„650 (tyle osób rozpoczęło leczenie w B47 w okresie 01.01.2021 – 01.01.2022) ok 500 osób”	„jw.”
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„I rok: 110 II rok: 130”	„I rok: 100% II rok: 100%”	„I rok: 100% II rok: 100%”
	Źródło powyższych informacji	„Oszacowanie własne”	„Szacunki w oparciu o aktualne dane z SMPT pozyskane od Zespołu Koordynującego”	„Szacunki własne w oparciu o aktualne dane z SMPT”

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD), <http://www.ptderm.pl>;
- Medycyna Praktyczna (MP), <http://www.mp.pl>;
- European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) <https://www.eadv.org>;
- European Dermatology Foundation (EDF), <https://www.euroderm.org/>;
- International Psoriasis Council (IPC), <https://www.psoriasisCouncil.org/>;
- National Psoriasis Foundation (NPF), <https://www.psoriasis.org/>;
- Group for research And Assessment of Psoriasis And Psoriatic Arthritis (GRAPPA), <https://www.grappanetwork.org>;
- Guidelines Central (GC), <http://www.guidelinecentral.com>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk>;
- British Association of Dermatologists, <http://www.bad.org.uk>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <http://www.sign.ac.uk>;
- American Academy of Dermatology (AAD), <https://www.aad.org/>;
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), <https://www.racgp.org.au/>;
- National Health and Medical Research Council (NHMRC), <https://www.nhmrc.gov.au>;
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), <https://www.health.govt.nz/>;
- National Guideline Clearinghouse (NGC), <https://www.guideline.gov/>;
- Prescrire International, <http://english.prescrire.org/en>;
- Trip Database, <https://www.tripdatabase.com/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 31.05-1.06.2022 r. W wyniku wyszukiwania na powyższych stronach odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych dotyczących wnioskowanego wskazania: polskie z 2020 r. (PTD), europejskie z 2022 r. (EuroGuiDerm), brytyjskie z 2020 r. (BAD) i 2017 r. (NICE), belgijskie z 2020 r. (BETA-PSO), francuskie z 2018 r. (FSD) oraz amerykańskie z 2019 r. (AAD-NPF).

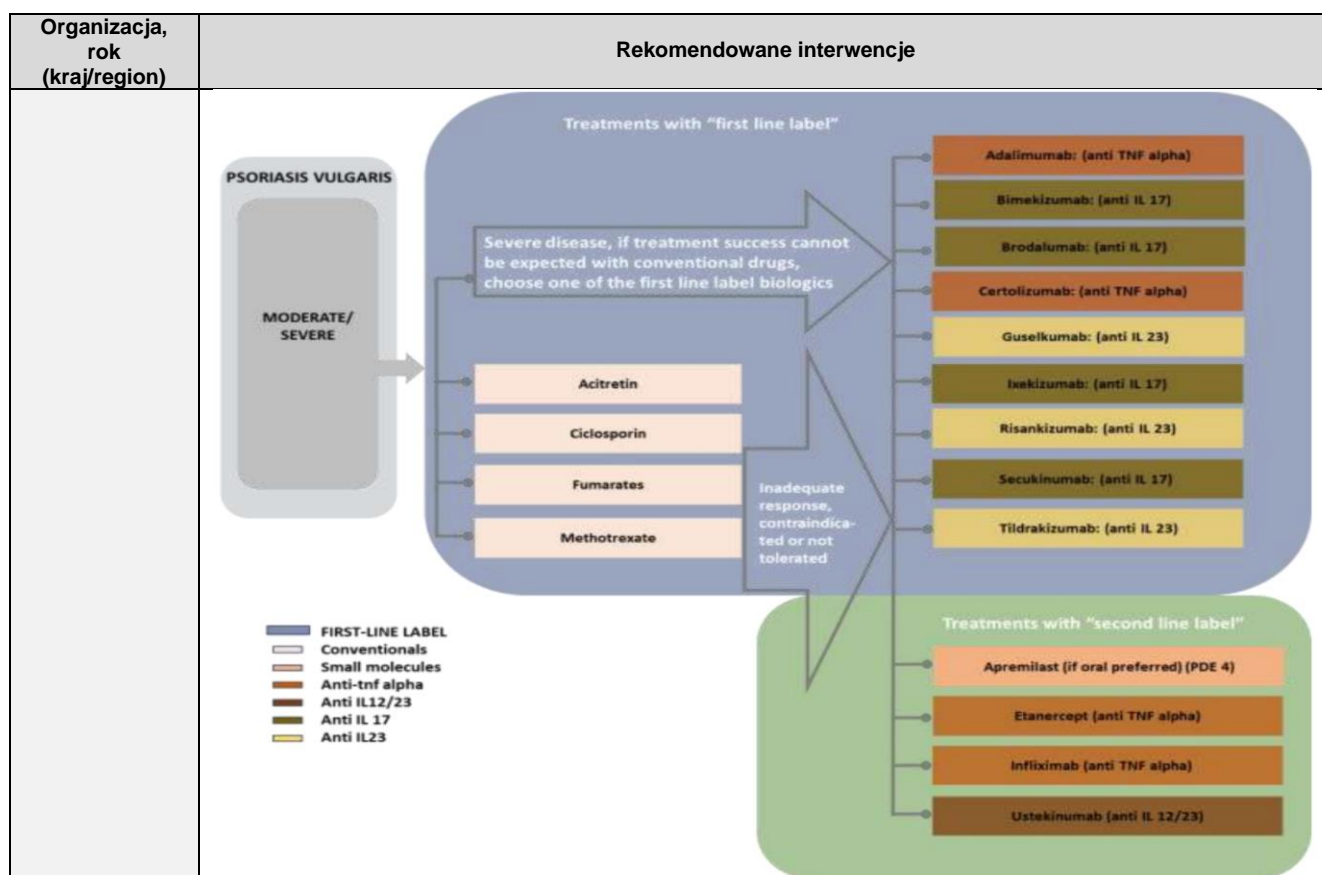
Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD 2020 (Polska)	<p><u>Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne dotyczące łuszczycy</u></p> <p>Chorzy z łuszczycą łagodną mogą być leczeni tylko lekami miejscowymi, natomiast pacjenci z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej powinni otrzymać dodatkowo leki ogólne lub fototerapię.</p> <p>Leczenie można uznać za skuteczne, jeśli w jego wyniku udaje się uzyskać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • redukcję wskaźnika PASI o przynajmniej 90% (PASI-90); • redukcję wskaźnika PASI o przynajmniej 75% (brak uzyskania PASI-90) oraz jednoczesną redukcję wskaźnika DLQI do poziomu ≤ 5 pkt. <p>Brak uzyskania satysfakcjonującej poprawy w czasie 3–4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (redukcja PASI < 75% lub uzyskanie PASI-75 przy utrzymującym się obniżeniu jakości życia DLQI > 5 pkt) lub istotne pogorszenie łuszczycy w czasie terapii (wzrost punktacji PASI o $\geq 25\%$) powinno być wskazaniem do modyfikacji leczenia (zwiększenia dawki stosowanego leku, zamiana lub dołączenie innej terapii).</p> <p><u>Łuszczycyca zwykła o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego</u></p> <p>Łuszczycę zwykłą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego rozpoznaje się, jeżeli przynajmniej w jednym ze wskaźników: PASI, BSA lub DLQI, pacjent uzyskał co najmniej 10 pkt. Pacjent powinien otrzymać fototerapię</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>lub leczenie ogólne, a leczenie miejscowe ma znaczenie wspomagające.</p> <p><u>Leczenie miejscowe</u> Leki stosowane zewnętrznie, w przypadku łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej, powinny być stosowane jako uzupełnienie fototerapii lub leczenia ogólnego.</p> <p><u>Fototerapia i fotochemoterapia</u> Ze względu na dużą skuteczność oraz niewielką liczbę poważnych działań niepożądanych fototerapia stanowi obecnie jedną z podstawowych metod leczenia bardziej nasilonych przypadków łuszczycy plackowatej. Jeżeli nie ma przeciwwskazań do jej zastosowania, warto rozważyć wdrożenie fototerapii u pacjentów z łuszczycą plackowatą, umiarkowaną do ciężkiej oraz u pacjentów z łuszczycą o łagodnym nasileniu, jeśli nie uzyskano zadowalającej kontroli przebiegu choroby za pomocą leczenia miejscowego. W leczeniu zmian łuszczycowych można stosować: fotochemoterapię z wykorzystaniem psolarenów (PUVA), fototerapię wąskim spektrum UVB 311 nm lub fototerapię szerokopasmowym UVB.</p> <p><u>Leczenie ogólne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • metotreksat (MTX) – wykazujący stosunkowo dobrą tolerancję i skuteczność w leczeniu łuszczycy; ocenia się, że zadowalający efekt terapeutyczny na MTX uzyskuje się u około 50–60% chorych na łuszczycę zwykłą; • cyklosporynę A (CyA) – zgodnie z rekomendacjami europejskimi w łuszczycy CyA jest obecnie zalecana głównie w sytuacjach, kiedy przewidziane jest krótkotrwałe leczenie (nie dłużej niż 3-6 mies.), które ma na celu szybkie uzyskanie poprawy; • acytretyna – jest lekiem z wyboru w terapii łuszczycy krostkowej uogólnionej, może być także stosowana w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; • glikokortykosteroidy stosowane ogólnie – nie zaleca się stosowania glikokortykosteroidów ogólnie u pacjentów z łuszczycą zwykłą, gdyż wiąże się to z ryzykiem wywołania uogólnionej łuszczycy krostkowej, zwłaszcza po odstawieniu leczenia. Krótko działające glikokortykosteroidy podawane ogólnie (np. hydrokortyzon) mogą być stosowane doraźnie w terapii najcięższych postaci łuszczycy (erytrodermii łuszczycowej, uogólnionej łuszczycy krostkowej) do czasu uzyskania efektu terapeutycznego innych leków ogólnych; • apremilast – jest wskazany w leczeniu łuszczycy zwykłej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych, stanowi jedną z podstawowych opcji terapeutycznych w łuszczycy (brak refundacji w Polsce); • estry dimetylowe kwasu fumarowego (fumarany dimetylu) – są rutynowo stosowane w leczeniu łuszczycy zwykłej, w Polsce do leczenia łuszczycy zarejestrowany jest ester dimetylowy kwasu fumarowego, który jest prolekiem szybko przekształcającym się do monometylofumaranu i stanowi jedną z istotnych opcji terapeutycznych w łuszczycy (brak refundacji w Polsce). <p><u>Leki biologiczne</u> Leki biologiczne poprzez celowany wpływ na wybrany etap reakcji immunologicznej mają bardziej selektywne działanie terapeutyczne niż klasyczne leki przeciwłuszczycowe. Umożliwia to uzyskanie wysokiej skuteczności leczniczej przy stosunkowo niewielkim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. Leczenie pacjentów, którzy mają wskazania do tej metody terapeutycznej, powinno być rozpoczęte możliwie szybko. Do leczenia biologicznego kwalifikują się pacjenci, u których rozpoznano łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, łuszczycę stawową lub inną postać łuszczycy, która nie reaguje na dotychczas stosowane leczenie. Leczenie powinno być długotrwałe, jeśli uzyskiwane korzyści przeważają nad ewentualnym ryzykiem długoterminowej terapii biologicznej. Decyzję o przerwaniu lub zakończeniu leczenia biologicznego, podobnie jak w przypadku innych metod terapii przeciwłuszczycowej, powinien podejmować lekarz prowadzący w porozumieniu z pacjentem.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki blokujące czynnik martwicy nowotworu (inhibitory TNF) – ich dobór powinien uwzględniać dotychczasowe leczenie, preferencje chorego, doświadczenie lekarza prowadzącego leczenie oraz specyficzną sytuację pacjenta. Inhibitory TNF stosowane są w medycynie od ponad 20 lat i nie powinny być już traktowane jako leki innowacyjne, ale jako standard terapeutyczny, który powinien być dostępny dla pacjentów chorych na łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej, również w ramach leczenia w lecznictwie otwartym. Inhibitory TNF dostępne w Polsce: <ul style="list-style-type: none"> ○ infliksymab – zaleca się stosowanie go razem z MTX; ○ etanercept; ○ adalimumab; ○ golimumab (jest zarejestrowany wyłącznie w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów); ○ certolizumab pegol. • Leki blokujące interleukinę 17 – w Europie zarejestrowano 2 przeciwciała monoklonalne blokujące bezpośrednio IL-17A i 1 przeciwciało monoklonalne blokujące receptor dla IL-17: <ul style="list-style-type: none"> ○ sekukinumab (blokuje IL-17A); ○ ksekizumab (blokuje IL-17A); ○ brodalumab (blokuje receptor dla IL-17). <p>Według autorów wytycznych PTD, prawdopodobnie wkrótce rejestrację uzyska także bimekizumab (blokujący IL-17A i IL-17F).</p> • Leki blokujące interleukinę 12 i interleukinę 23 <ul style="list-style-type: none"> ○ ustekinumab (blokuje IL-12/23); ○ guselkumab (blokuje IL-23);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> o ryzankizumab (blokuje IL-23); o tildrakizumab (blokuje IL-23). <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie skojarzone – chorzy na łuszczycę otrzymujący leczenie ogólne mogą jednocześnie stosować leki miejscowe. W przypadku klasycznych leków ogólnych żadna terapia skojarzona (z wyjątkiem Re-PUVA) nie została formalnie zaaprobowana przez ekspertów z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa danej kombinacji i związane z tym znacząco zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Tradycyjne leki ogólne mogą być natomiast łączone z leczeniem biologicznym w celu zwiększenia skuteczności terapii, zmniejszenia ryzyka immunogenności lub poprawy długotrwałych wyników. W takich przypadkach pacjenci wymagają ściślejszej kontroli ze względu na potencjalnie większe ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych. <p>Zgodnie z zaleceniami wielu ekspertów i rekomendacjami międzynarodowymi (National Psoriasis Foundation Medical Board's recommendations to vaccinate adult patients on systemic immunosuppressive therapy for psoriasis) wskazane jest szczepienie przeciwko grypie i w razie uznania konieczności przeciwko pneumokokom u chorych z ciężkim przebiegiem łuszczycy, przed włączeniem leczenia immunosupresyjnego.</p> <p>Autorzy wytycznych podkreślili, iż przedstawione zalecenia PTD mają być przede wszystkim pomocą i wskazówką dla lekarzy co dzień zajmujących się chorymi na łuszczycę, nie obejmują jednak wszystkich możliwych sytuacji klinicznych. Ostateczna decyzja dotycząca zastosowania danego leczenia lub wdrożenia postępowania diagnostycznego pozostaje w rękach lekarza mającego bezpośredni kontakt z pacjentem.</p> <p><i>Siła rekomendacji: nie wskazano</i></p>
EuroGuiDerm 2022 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia systemowego łuszczycy</u></p> <p><u>Rozpoczęcie i wybór leczenia systemowego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się, aby przy wyborze systemowego leczenia umiarkowanej lub ciężkiej łuszczycy wziąć pod uwagę skuteczność i bezpieczeństwo, czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie, choroby współistniejące oraz czynniki indywidualne pacjenta. Należy także uwzględnić obowiązujące w danym kraju przepisy refundacyjne (rekomendacja silna). • Rekomenduje się rozpoczęcie leczenia systemowego u pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (rekomendacja silna). • W przypadku większości pacjentów, którzy wymagają leczenia systemowego, zalecane jest rozpoczęcie terapii od „konwencjonalnych” leków systemowych jako leczenia pierwszego rzutu (rekomendacja silna). • W przypadku ciężkiej choroby, gdy nie można oczekiwać wystarczającego powodzenia leczenia przy użyciu konwencjonalnego leczenia, sugeruje się rozpoczęcie leczenia biologicznego jako leczenia pierwszego rzutu – zgodnie ze wskazaniami zarejestrowanymi przez EMA, tj. należy leki, które zostały zarejestrowane przez EMA do stosowania w ramach I linii leczenia (rekomendacja słaba). • Rekomenduje się rozpoczęcie leczenia biologicznego, jeśli konwencjonalne środki ogólnoustrojowe nie spowodowały wystarczającej odpowiedzi na leczenie, są przeciwwskazane lub nie tolerowane (rekomendacja silna). • Sugeruje się stosowanie apremilastu, jeśli pożądanym jest leczenie doustne, a „konwencjonalne” środki ogólnoustrojowe okazały się nieskuteczne lub jeśli są przeciwwskazane lub nie tolerowane (rekomendacja słaba).



Ryc. 1. Przegląd opcji leczenia łuszczycy plackowatej wg EuroGuiDerm na podstawie wskazań zarejestrowanych przez EMA

Tabela 10. Przegląd opcji leczenia „biologicznego” i ocena ekspercka ich przydatności w określonych chorobach współistniejących / stanach (siatka decyzyjna) [kolor ciemnozielony: rekomendacja silna, kolor jasnozielony: rekomendacja słaba, kolor pomarańczowy: słaba rekomendacja przeciwko stosowaniu danej substancji, kolor czerwony: silna rekomendacja przeciwko stosowaniu danej substancji]

Substancja	Współistniejące łuszczycowe zapalenie stawów	Choroba Leśniowskiego-Crohna	Wrzodziejące zapalenie okrężnicy	Zaawansowana niewydolność serca	Choroba niedokrwienności serca	Gruźlica	Ciąża
APR			terapia II wyboru				
ETA	w przypadku braku odpowiedzi na leczenie MTX	terapia I wyboru					
INF			terapia II wyboru				
ADA							
CER							Preforowana terapia biologiczna
UST			terapia II wyboru				
SEK							
IKS							
BRO							
BIM							
GUS			w przypadku braku	Terapia II wyboru, gdy leczenie anti-TNF- α nie jest			

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje					
	odpowiedzi na leczenie MTX	odpowiednie				
TIL						
RIS						
<p>APR – apremilast; ETA – etanercept; INF – infliksimab; ADA – adalimumab; CER – certolizumab; UST – ustekinumab; SEK – sekukinumab; IKS – iksekizumab; BRO – brodalumab; BIM – bimekizumab; GUS – guselkumab; TIL – tildrakizumab; RIS – Risankizumab.</p> <p><i>Sila rekomendacji: rekomendacja silna – na korzyść stosowania danej substancji / danego postępowania, większość osób wybrałaby tę substancję / dane postępowanie, w większości sytuacji klinicznych zalecenie może być przyjęte jako zasada postępowania; rekomendacja słaba – na korzyść stosowania danej substancji / danego postępowania, dużo osób wybrałoby tę substancję / dane postępowanie, ale część nie, należy przeprowadzić dyskusję / potrzeba wielu opinii ekspertów by stosować dane zalecenie; brak rekomendacji – aktualnie nie można wydać zalecenia za lub przeciw interwencji (np. brak wiarygodnych dowodów, sprzeczne wyniki itp.); słaba rekomendacja przeciwko stosowaniu danej substancji – dużo osób nie wybrałoby tej substancji / danego postępowania; silna rekomendacja przeciwko stosowaniu danej substancji – większość osób nie wybrałoby tej substancji / danego postępowania, to zalecenie można przyjąć jako zasadę w większości sytuacji klinicznych.</i></p>						
BAD 2020 (Wielka Brytania)	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia biologicznego w łuszczycy</u></p> <p><u>Kryteria kwalifikacji do leczenia biologicznego</u></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 (rekomendacja silna): <ul style="list-style-type: none"> ○ zmiany łuszczycowe są rozległe (zdefiniowane jako: BSA > 10% lub PASI ≥ 10); ○ występują zlokalizowane ogniska choroby z silnymi objawami, silnie wpływające na funkcjonowanie i/lub poziom komfortu życia pacjenta (np.: łuszczycza paznokci, lub zajęcie innych trudnych do leczenia i poważnie wpływających na funkcjonowanie pacjenta miejsc takich jak: twarz, głowa, dłoń, podeszwy stóp, stawy oraz genitalia). • Leczenie biologiczne można włączyć na wcześniejszym etapie leczenia (np.: gdy leczenie metotreksatem było nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane) u pacjentów, którzy spełniają kryteria dotyczące zaawansowania choroby i jednocześnie cierpią na łuszczycowe zapalenie stawów, lub cierpią na nawrotową postać łuszczycy (definiowaną jako > 50% wyjściowego nasilenia choroby w ciągu 3 miesięcy od zakończenia jakiegokolwiek leczenia) (rekomendacja słaba). <p><u>Terapie biologiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przed rozpoczęciem lub wprowadzeniem zmian w leczeniu biologicznym należy wziąć pod uwagę zarówno łuszczycę, jak i łuszczycowe zapalenie stawów i zarządzać leczeniem w konsultacji z reumatologiem (rekomendacja silna). • Wybór terapii należy dostosować do danego pacjenta, biorąc pod uwagę czynniki związane z łuszczycą (np. cel terapii, fenotyp i aktywność choroby, wyniki wcześniejszego leczenia), czynniki osobnicze (np. wiek, choroby współistniejące, preferencje pacjenta), koszty terapii (rekomendacja silna). • Jako terapię pierwszego rzutu u dorosłych z łuszczycą, którzy spełniają kryteria do leczenia biologicznego, można zastosować jakąkolwiek z obecnie zarejestrowanych terapii biologicznych* (rekomendacja silna). • W przypadku, gdy pacjent nie zareagował na pierwszą terapię biologiczną, należy zastosować jakąkolwiek z obecnie zarejestrowanych terapii biologicznych* (rekomendacja silna). • U pacjentów z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów, jako terapię pierwszego rzutu leczenia biologicznego należy zaproponować terapię antagonistami TNF* (rekomendacja silna). • Należy rozważyć zastosowanie etanerceptu u osób, u których wskazane jest zastosowanie antagonistów TNF, a inne dostępne terapie biologiczne były nieskuteczne lub nie można ich zastosować, lub u pacjentów, w przypadku których ważny jest krótki okres półtrwania leku (rekomendacja słaba). • Infliksymab należy zastosować u osób z bardzo ciężką chorobą lub w przypadku, gdy inne dostępne terapie biologiczne były nieskuteczne lub nie mogą być stosowane, lub gdy priorytetem jest dawkowanie zależne od masy ciała (rekomendacja silna). • U dorosłych pacjentów należy rozważyć zwiększenie dawki lub skrócenie odstępu między leczeniem biologicznym w przypadku: gdy niewystarczająca odpowiedź na leczenie może być spowodowana niewystarczającą ekspozycją na lek (np. u osób otyłych, u pacjentów, u których łuszczycza nawraca podczas cyklu leczenia i/lub jeśli wiadomo, że poziom leku jest subterapeutyczny). Należy wziąć pod uwagę, że zwiększenie dawki może być związane ze zwiększonym ryzykiem infekcji/zdarzeń niepożądanych, a także stosowanie wyższych dawek może być dawkowaniem pozarejestrowanym (rekomendacja słaba). • W przypadku braku odpowiedzi na terapię biologiczną II lub kolejnej linii, należy zrewidować cele leczenia, skonsultować się z dermatologiem doświadczonym w prowadzeniu terapii biologicznych oraz: zweryfikować stosowanie się pacjenta do zaleceń, sprawdzić, czy ekspozycja na lek jest odpowiednia, zoptymalizować terapię wspomagającą (np. przejście z metotreksatu doustnego na metotreksat podskórny), zastosować alternatywny lek 					

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>biologiczny, zastosować alternatywne lub uzupełniające metody terapii niebiologicznej (np. leczenie miejscowe w warunkach szpitalnych, fototerapia lub terapie systemowe) (rekomendacja silna).</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku zmiany standardowej terapii na leczenie biologiczne należy (rekomendacja słaba): <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku stabilnej choroby należy zachować miesiąc odstępu między ostatnią dawką aktualnie standardowej ogólnoustrojowej terapii immunosupresyjnej łuszczycy (z wyjątkiem metotreksatu) a planowaną datą rozpoczęcia leczenia biologicznego; ○ rozpocząć terapię biologiczną bez okresu wypłukiwania leku u osób przyjmujących metotreksat lub u osób stosujących inne terapie, jeśli prowadziłoby to do niestabilnej choroby; ○ gdy nie można przerwać standardowej, ogólnoustrojowej terapii immunosupresyjnej (np. u osób, u których zaostrzenie choroby byłoby poważne lub niebezpieczne), należy zrationalizować stosowanie terapii i przerwać ją tak szybko, jak to możliwe (np. po uzyskaniu minimalnej odpowiedzi). <p>* Komentarz analityka Agencji: w suplemencie do wytycznych BAD 2020 przedstawiono zarejestrowane leki biologiczne w leczeniu łuszczycy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inhibitory TNF: <ul style="list-style-type: none"> ○ adalimumab (orientacyjny odsetek pacjentów uzyskujących PASI90 (90% redukcja zmian łuszczycowych) po 3-4 mies. terapii: 41%; prawdopodobieństwo pozostania na danej terapii przez > 1 rok: 77-81%); ○ certolizumab pegol (PASI90: 41-48%; prawdopodobieństwo terapii przez > 1 rok: nieznane); ○ etanercept (PASI90: 23%; prawdopodobieństwo terapii przez > 1 rok: 67-73%); ○ infliksimab (PASI90: 53%; prawdopodobieństwo terapii przez > 1 rok: 54-74%); • leki blokujące IL12/23: <ul style="list-style-type: none"> ○ ustekinumab (PASI90: 46%; prawdopodobieństwo terapii przez > 1 rok: 86-92%); • leki blokujące IL17: <ul style="list-style-type: none"> ○ brodalumab (PASI90: 73%; prawdopodobieństwo terapii przez > 1 rok: nieznane); ○ ksekizumab (PASI90: 72%; prawdopodobieństwo terapii przez > 1 rok: nieznane); ○ sekukinumab (PASI90: 60%; prawdopodobieństwo terapii przez > 1 rok: nieznane); • leki blokujące IL23: <ul style="list-style-type: none"> ○ guselkumab (PASI90: 68%; prawdopodobieństwo terapii przez > 1 rok: nieznane); ○ risankizumab (PASI90: 74%; prawdopodobieństwo terapii przez > 1 rok: nieznane); ○ tildrakizumab (PASI90: 39%; prawdopodobieństwo terapii przez > 1 rok: nieznane); • placebo (PASI90: 2%). <p><i>Sila rekomendacji: rekomendacja silna – korzyści z interwencji przewyższają ryzyko; rekomendacja słaba – korzyści jak i ryzyko stosowania interwencji są na tym samym poziomie.</i></p>
BETA-PSO 2020 (Belgia)	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia systemowego łuszczycy w różnych grupach wiekowych i w przypadku występowania wybranych chorób współistniejących</u></p> <p><u>Rekomendacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • silna na korzyść stosowania: <ul style="list-style-type: none"> ○ u młodzieży: metotreksat, acytretyna, fumaran, adalimumab, etanercept, infliksimab, ustekinumab; ○ u osób starszych (> 65 r.ż.): metotreksat, acytretyna, fumaran, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliksimab, apremilast, sekukinumab, ksekizumab, brodalumab, ustekinumab, guselkumab; ○ u kobiet w ciąży: certolizumab pegol; ○ u kobiet karmiących piersią: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliksimab, sekukinumab, ksekizumab, brodalumab, ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab, risankizumab; ○ u kobiet planujących ciążę: acytretyna, cyklosporyna, apremilast. • słaba na korzyść stosowania: <ul style="list-style-type: none"> ○ u młodzieży: cyklosporyna; ○ u kobiet w ciąży: adalimumab, etanercept, infliksimab (nie w III trymestrze), ustekinumab (nie w III trymestrze), sekukinumab (nie w III trymestrze); ○ u kobiet planujących ciążę: fumaran, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliksimab, sekukinumab, ksekizumab, brodalumab, ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab, risankizumab; • słaba rekomendacja przeciwko stosowaniu: <ul style="list-style-type: none"> ○ u kobiet w ciąży: cyklosporyna; • silna rekomendacja przeciwko stosowaniu: <ul style="list-style-type: none"> ○ u młodzieży: acytretyna; ○ u kobiet w ciąży: acytretyna (3 lata przed), fumaran, metotreksat (6 mies. przed), apremilast; ○ u kobiet karmiących piersią: acytretyna, metotreksat, cyklosporyna, fumaran, apremilast; ○ u kobiet planujących ciążę: metotreksat (3 mies. przed);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • niewystarczająca ilość informacji, niepozwalająca na wydanie informacji: <ul style="list-style-type: none"> ○ u młodzieży: apremilast, certolizumab pegol, sekukinumab, guselkumab, risankizumab, tildrakizumab; ○ u osób starszych: risankizumab, tildrakizumab; ○ u kobiet w ciąży: guselkumab, risankizumab, tildrakizumab, iksekizumab, brodalumab. <p>U pacjentów, u których już stosowano leczenie biologiczne, trwałość skuteczności leku (ang. drug survival) jest lepsze, jeśli dokonuje się zmiany pomiędzy klasami niż w obrębie biologicznych klas leków. Jednak w przypadku świadomego wyboru określonej klasy leków biologicznych, w oparciu o ich skuteczność, możliwe działania niepożądane lub obecne choroby współistniejące, dowody wskazują, że zmiana w obrębie klasy jest również dobrym rozwiązaniem, jeśli zostanie wybrany lek biologiczny o wyższej skuteczności. Według autorów wytycznych, najnowsze dane sugerują, że w przypadku nowszych leków biologicznych, na ich skuteczność i bezpieczeństwo mniejszy wpływ mają wcześniejsze niepowodzenia leczenia innymi lekami biologicznymi.</p> <p>W przypadku rozpoczęcia terapii łuszczycy lekami biologicznymi, zalecane jest kontynuowanie leczenia systemowego, jeśli pacjent nadal odnosi korzyści z leczenia. Jeśli pacjent z łuszczycą chce przerwać, a następnie wznowić leczenie systemowe, wskazane jest, aby było to możliwe, szczególnie w przypadku terapii etanerceptem i ustekinumabem. W przypadku adalimumabu, certolizumabu pegol, guselkumabu, risankizumabu i tildrakizumabu, iksekizumabu, sekukinumabu i brodalumabu dowody są mniej jasne.</p> <p>Obecnie nie ma wystarczających dowodów na poparcie zaprzestania, a następnie wznowienia leczenia innymi lekami biologicznymi, w tym adalimumabem, certolizumabem pegol i tildrakizumabem. Obecnie zaleca się ostrożność przy tym podejściu, dopóki nie będą dostępne dokładniejsze dane. W przypadku guselkumabu, risankizumabu, ksekizumabu i sekukinumabu w warunkach badań klinicznych, uzyskano obiecujące wyniki ponownego włączenia terapii po wcześniejszym odstawieniu leku, co wskazuje, że leczenie przerywane może być opcją w przypadku stosowania nowszych inhibitorów IL23/p19 i blokerami IL17.</p> <p><i>Sila rekomendacji: silna rekomendacja na korzyść stosowania – technologia jest skuteczna i nie spowoduje konkretnych szkód w danej grupie pacjentów; słaba na korzyść stosowania – technologia jest prawdopodobnie skuteczna i prawdopodobnie nie spowoduje konkretnych szkód w danej grupie pacjentów; słaba rekomendacja przeciwko stosowaniu – należy ocenić stosunek ryzyka do korzyści w poszczególnych przypadkach, technologia może być mniej skuteczna lub może powodować szkody w danej grupie pacjentów; silna rekomendacja przeciwko stosowaniu – technologia prawdopodobnie powoduje szkody w danej grupie pacjentów.</i></p>
<p>NICE 2017 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w łuszczycy</u></p> <p>U chorych na łuszczycę plackowatą, którzy nie odpowiedzieli na leczenie systemowe, włączając w to cyklosporynę, metotreksat czy acytrytynę, kolejnym etapem leczenia stanowią leki biologiczne. Wytyczne rekomendują zastosowanie adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu w opisanych przypadkach.</p> <p>Leczenie biologiczne może być stosowane u pacjentów, którzy spełniają następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI ≥ 10 (dla ustekinumabu, adalimumabu, etanerceptu, ksekizumabu, ustekinumabu lub sekukinumabu) lub ≥ 20 (dla infliksymabu); • DLQI > 10 (dla ustekinumabu, adalimumabu, etanerceptu, iksekizumabu, ustekinumabu lub sekukinumabu) lub > 18 (dla infliksymabu); • brak odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat i PUVA, lub przeciwwskazania do ich stosowania. <p>Zmianę na alternatywne leczenie biologiczne należy rozważyć w przypadku braku właściwej odpowiedzi na pierwszy lek biologiczny, w przypadku infliksymabu ocenie należy poddać chorych po 10 tygodniach leczenia, etanerceptu iksekizumabu i sekukinumabu – po 12 tygodniach, natomiast adalimumabu, ustekinumabu po 16 tygodniach. Zmianę należy również rozważyć, gdy lek nie może być tolerowany lub istnieją przeciwwskazania lub początkowo chory odpowiada właściwie na leczenie, lecz później traci tę odpowiedź.</p> <p>Adekwatna odpowiedź w leczeniu powyższymi lekami biologicznymi oznacza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 75% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI-75) od momentu rozpoczęcia leczenia lub • 50% zmniejszenie wskaźnika PASI (PASI-50) i 5-punktowe zmniejszenie wskaźnika DLQI od początku leczenia. <p>Leczenie powinno być przerwane, jeśli nie uzyskano zadowalającej poprawy stanu pacjenta po 10–16 tygodniach (w zależności od stosowanego preparatu). Zadowalająca poprawa zdefiniowana jest jako redukcja PASI o 75% lub redukcja PASI o 50% i pięciopunktowa redukcja DLQI.</p> <p><i>Sila rekomendacji: w miejscach, w których zostało użyte słowo „powinno” (ang. should) rekomendacja silna (ang. strong); w miejscach, w których zostało użyte słowo „rozważyć” (ang. consider) rekomendacja warunkowa (ang. conditional).</i></p>
<p>FSD 2018 (Francja)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące stosowania terapii systemowej u dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką łuszczycą</u></p> <p>Zgodnie z konsensusem uzyskanym na spotkaniu europejskich ekspertów, odpowiedź na leczenie w przypadku łuszczycy plackowatej uznawano za odpowiednią, jeśli skutkowało to zmniejszeniem objawów wg skali PASI o 75% (PASI75) względem wartości początkowej, lub redukcję o 50% (PASI50) wraz z uzyskaniem wyniku w skali DLQI ≤ 5. Pierwotne niepowodzenie leczenia zdefiniowano jako brak odpowiedzi PASI 50.</p> <p><u>Leczenie systemowe pacjentów bez chorób współistniejących:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się, aby w przypadku spełnienia przez chorego jednego z kryteriów rozpoczęcia leczenia

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>systemowego jako preferowaną opcję terapeutyczną zaproponować metotreksat (opinia ekspertów). Wyjątki od tej zasady stanowią: pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania MTX (opinia ekspertów). W przypadku kobiet w ciąży lub karmiących piersią oraz chorych planujących ciążę (zarówno kobiety i mężczyźni) zaleca się, aby w leczeniu tych pacjentów zamiast metotreksatu stosować cyklosporynę (Grade A). W przypadku pacjentów, u których istnieje potrzeba krótkotrwałej kontroli choroby, zaleca się, aby zamiast metotreksatu stosować cyklosporynę (Grade B).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jako terapię w ramach I linii leczenia łuszczycy można zastosować wąskopasmową fototerapię UVB (Grade A). U chorych z dużymi zmianami chorobowymi rekomenduje się terapię PUVA lub pre-PUVA (z wyjątkiem leczenia młodych kobiet) (Grade C). Dodanie acytretyny do terapii PUVA jest opcją w przypadku braku odpowiedzi na samą PUVA (Grade A). • Ze względu na mniejszą skuteczność w porównaniu z innymi dostępnymi metodami leczenia, acytretyna nie powinna być zalecana w monoterapii w strategii leczenia systemowego łuszczycy plackowatej. Jednak korzystne może być zaproponowanie acytretyny jako opcji leczenia u niektórych pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania metotreksatu i cyklosporyny (opinia ekspertów). • W wytycznych wskazano, iż we Francji leki biologiczne nie stanowią terapii pierwszego rzutu, ale stanowią opcje leczenia dla dorosłych z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie zareagowali na co najmniej dwie standardowe terapie systemowe lub jeśli pacjent nie toleruje lub ma przeciwwskazania do tych terapii. Autorzy wytycznych zalecają, aby leki biologiczne i apremilast były przepisywane tylko w przypadku występowania przeciwwskazań, nietolerancji lub niepowodzeniu dwóch terapii systemowych, takich jak metotreksat, cyklosporyna lub fototerapia. Nie osiągnięto konsensusu co do tego, czy acytretynę należy włączyć do metotreksatu, cyklosporyny i fototerapii na liście dwóch nieudanych lub przeciwwskazanych terapii ogólnoustrojowych. • Biorąc pod uwagę krótkoterminową i długoterminową skuteczność, długoterminowe oceny bezpieczeństwa i tolerancji, schematy podawania i przeżywalność dostępnych leków biologicznych, autorzy wytycznych sugerują, aby adalimumab lub ustekinumab były preferowanym lekiem pierwszego rzutu terapii biologicznej (opinia eksperta). Jeśli cele leczenia nie zostaną osiągnięte, należy rozważyć zmianę tych leków (tj. z ustekinumabu na adalimumab lub inny inhibitor TNF lub odwrotnie) lub rozpoczęcie leczenia inh bitorem IL-17 (opinia eksperta). <p><u>Leczenie systemowe pacjentów z chorobami współistniejącymi lub w specyficznych sytuacjach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w wytycznych wskazano, że w ramach I linii leczenia można stosować: fototerapię, MTX, cyklosporynę, acytretynę; • w ramach II linii leczenia można stosować: inhibitory TNF (etanercept, adalimumab lub infliximab), ustekinumab, anty-IL17 (iksekizumab lub sekukinumab), apremilast. <p><i>Sila rekomendacji: wg Atkins D, Best D, Briss PA et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; 328: 1490.</i></p>
AAD-NPF 2019 (USA)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia łuszczycy terapiami biologicznymi</p> <p>Większość pacjentów z łuszczycą łagodną do umiarkowanej jest w stanie odpowiednio kontrolować chorobę wyłącznie za pomocą leków miejscowych lub fototerapii. Jednak terapie miejscowe stosowane samodzielnie lub w połączeniu z fototerapią mogą być niewystarczające u pacjentów z chorobą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Leki biologiczne w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami miejscowymi lub ogólnoustrojowymi charakteryzują się wysokim stosunkiem korzyści do ryzyka, dlatego są dobrym uzupełnieniem w leczeniu łuszczycy.</p> <p>W wytycznych wymieniono następujące terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory TNF-α: <ul style="list-style-type: none"> ○ etanercept – rekomendowany jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: w monoterapii (I, A) lub w skojarzeniu z kortykosteroidami i/bez witaminą D (I-II, A), acytretyną (I-II, B), MTX (I-II, B), apremilastem (II, C), cyklosporyną (gdy jest to klinicznie wskazane) (II, C) lub z fototerapią UV (II, B); ○ infliximab – rekomendowany jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: w monoterapii (I-II, A) lub w skojarzeniu z kortykosteroidami i/bez witaminą D (II, B), acytretyną (II-III, C), MTX (I-II, B), apremilastem (gdy jest to klinicznie wskazane) (II, C); ○ adalimumab – rekomendowany jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: w monoterapii (I-II, A) lub w skojarzeniu z kortykosteroidami i/bez witaminą D (I-III, B), acytretyną (II-III, C), MTX (I, B), apremilastem (II, C), cyklosporyną (II-III, C) lub z fototerapią UV (II, B); ○ certolizumab – w wytycznych nie wskazano, by był rekomendowaną opcją w leczeniu łuszczycy plackowatej; • Inhibitory IL-12/IL-23: <ul style="list-style-type: none"> ○ ustekinumab – rekomendowany jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: w monoterapii (I, III, A) lub w skojarzeniu z kortykosteroidami i/bez witaminą D (II, C), acytretyną (II-III, B), MTX (I-II, B), apremilastem (II, C), cyklosporyną (III, C) lub z fototerapią UV (I, B); • Inhibitory IL-17: <ul style="list-style-type: none"> ○ sekukinumab – rekomendowany jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: w monoterapii (I-II, A); ○ iksekizumab – rekomendowany jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>umiarkowanym do ciężkiego: w monoterapii (I-II, A);</p> <ul style="list-style-type: none"> o brodalumab – rekomendowany jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: w monoterapii (I-II, A); • Inhibitory IL-23: <ul style="list-style-type: none"> o guselkumab: <ul style="list-style-type: none"> – GUS jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (I, A); – zalecana dawka guselkumabu wynosi 100 mg we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniach terapii: 0. i 4., a następnie co 8 tygodni (I, A); – GUS jest zalecany jako opcja leczenia w monoterapii u dorosłych pacjentów z łuszczycą skóry głowy, paznokci i typu plackowatego dłoniowo-podeszwowego (I, A); o tildrakizumab – rekomendowany jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: w monoterapii (I, A); o risankizumab – rekomendowany jako opcja leczenia u dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: w monoterapii (I, B). <p>Pierwotne niepowodzenie definiuje się jako początkowy brak odpowiedzi na leczenie. Pierwotny brak odpowiedzi na inhibitor TNFα nie wyklucza skutecznej odpowiedzi na inny inhibitor TNFα. Niemniej jednak może zapowiadać zmniejszoną skuteczność z innymi inhibitorami TNF-a. W odniesieniu do inhibitorów IL-12/IL-23, niepowodzenie innej terapii biologicznej nie wyklucza skutecznej odpowiedzi na ustekinumab.</p> <p>Wszystkie leki biologiczne zatwierdzone do stosowania w leczeniu łuszczycy mogą utracić skuteczność u pacjenta, który początkowo pozytywnie reaguje na ten lek (niepowodzenie wtórne). Jedną z przyczyn utraty skuteczności może być obecność przeciwciał przeciwleukowych. Wykazano, że jednoczesne stosowanie metotreksatu z lekami biologicznymi w innych chorobach o podłożu immunologicznym zwiększa przeżycie leków biologicznych.</p> <p><i>Jakość dowodów: I – dowody dobrej jakości zorientowane na pacjenta (tj. dowody mierzące wyniki, które mają znaczenie dla pacjentów: zachorowalność, śmiertelność, poprawa objawów, redukcja kosztów i jakość życia); II – dane naukowe zorientowane na pacjenta o ograniczonej jakości; III – inne dowody, w tym wytyczne, opinie ekspertów, studia przypadków lub dowody zorientowane na chorobę (tj. dowody mierzące pośrednie, fizjologiczne lub zastępcze punkty końcowe, które mogą odzwierciedlać poprawę wyników leczenia pacjentów lub nie).</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: A – zalecenie oparte na spójnych i dobrej jakości dowodach ukierunkowanych na pacjenta; B – zalecenie oparte na niespójnych lub ograniczonej jakości danych ukierunkowanych na pacjenta; C – zalecenie oparte na konsensusie, opinii, studiach przypadków lub dowodach dotyczących choroby.</i></p>

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, u pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego (np. metotreksatem, cyklosporyną, glikokortykosteroidami) można zastosować terapie biologiczne.

Do leczenia biologicznego kwalifikują się pacjenci, u których rozpoznano łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, łuszczycę stawową lub inną postać łuszczycy, która nie reaguje na dotychczas stosowane leczenie. W żadnych z odnalezionych wytycznych nie wskazano preferowanych terapii biologicznych, natomiast podkreślano, iż wybór terapii należy dostosować do danego pacjenta, biorąc pod uwagę czynniki związane z łuszczycą (np. cel terapii, fenotyp i aktywność choroby, wyniki wcześniejszego leczenia), czynniki osobnicze (np. wiek, choroby współistniejące, preferencje pacjenta), koszty terapii (BAD 2020). Wymieniane w wytycznych możliwe do zastosowania opcje terapeutyczne mają być przede wszystkim pomocą i wskazówką dla lekarzy co dzień zajmujących się chorymi na łuszczycę, nie obejmują jednak wszystkich możliwych sytuacji klinicznych (PTD 2020).

W wytycznych wymieniono następujące terapie biologiczne, możliwe do zastosowania w leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą od umiarkowanej do ciężkiej:

- inhibitory TNF- α : etanercept, infliksimab, adalimumab (FSD 2018, NICE 2017), certolizumab pegol (PTD 2020, EuroGuiDerm 2022, BAD 2020, BETA-PSO 2020, AAD-NPF 2019)
- inhibitory IL-12/IL-23: ustekinumab (PTD 2020, EuroGuiDerm 2022, BAD 2020, BETA-PSO 2020, AAD-NPF 2019, FSD 2018, NICE 2017)
- inhibitory IL-17: sekukinumab, iksekizumab (FSD 2018, NICE 2017), brodalumab (PTD 2020, BAD 2020, BETA-PSO 2020, AAD-NPF 2019), bimekizumab (EuroGuiDerm 2022);
- inhibitory IL-23: **guselkumab**, tildrakizumab, ryzankizumab (PTD 2020, EuroGuiDerm 2022, BAD 2020, BETA-PSO 2020, AAD-NPF 2019).

We wszystkich odnalezionych wytycznych odnoszono się łącznie do populacji pacjentów umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej.

W żadnych z odnalezionych wytycznych nie wskazano maksymalnego czasu leczenia terapią biologiczną.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultantka Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie	Płk dr hab. n. med. Witold Owczarek, prof. WIM Kierownik Kliniki Dermatologii Centralny Szpital Kliniczny MON, Warszawa
Technologie aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „620 pacjentów” ○ liczba pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: „bez zmian” • Infliksimab <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „140 pacjentów” ○ liczba pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: „bez zmian” • Etanercept <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „50 pacjentów” ○ liczba pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: „bez zmian” • Certolizumab pegol <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „25 pacjentów” ○ liczba pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: „bez zmian” • Tyldrakizumab <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „100 pacjentów” ○ liczba pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: „bez zmian” 	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „20% pacjentów” ○ liczba pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: „bez zmian” • Infliksimab <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „4% pacjentów” ○ liczba pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: „bez zmian” • Etanercept <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „3% pacjentów” ○ liczba pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: „bez zmian, głównie populacja dziecięca” • Certolizumab pegol <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „1,5% pacjentów” ○ liczba pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: „bez zmian, głównie kobiety w ciąży i karmiące piersią” • Tyldrakizumab <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „3% pacjentów” ○ liczba pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii: „bez zmian” • Sekukinumab <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „15,5% pacjentów” • Iksekizumab <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „15 % pacjentów” • Ustekinumab <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „10% pacjentów” 	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „20%” • Etanercept <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „3,2%” • Infliksimab <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „3,7%” • Certolizumab pegol <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „1,4%” • Ustekinumab <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „10,1%” • Sekukinumab <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „16%” • Iksekizumab <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „15,3” • Risankizumab <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „14,6” • Tildrakizumab <ul style="list-style-type: none"> ○ liczba pacjentów aktualnie stosujących: „3,2%”

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt Konsultantka Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie	Płk dr hab. n. med. Witold Owczarek, prof. WIM Kierownik Kliniki Dermatologii Centralny Szpital Kliniczny MON, Warszawa
		<ul style="list-style-type: none"> • Rizankizumab <ul style="list-style-type: none"> o liczba pacjentów aktualnie stosujących: „14,5% pacjentów” 	
Technologia najtańsza, stosowana we wnioskowanym wskazaniu	infliksimab – „obserwacje własne”	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab • infl ksimab • etanercept 	<ul style="list-style-type: none"> • adalimumab • etanercept • infliksimab • tildrakizumab
Technologia najskuteczniejsza, stosowana we wnioskowanym wskazaniu	tyl drakizumab – „jedyna IL-23 o najnowocześniejszym mechanizmie działania, dostępna do leczenia pacjentów [redacted]”	<ul style="list-style-type: none"> • tyl drakizumab • sekukinumab • iksekizumab • ustekinumab • rizankizumab 	<ul style="list-style-type: none"> • certolizumab • ustekinumab • sekukinumab • iksekizumab • risankizumab

Ponadto, prof. Irena Walecka-Herniczek wskazała, iż tyl drakizumab to „Jedyny w programie B47, inhibitor IL-23, lek o nowocześniejszym mechanizmie działania niż ant TNF alfa, dostępny do leczenia pacjentów [redacted]”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2022 r., obecnie w ramach programu leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (kod ICD-10 L40.0; załącznik B.47) finansowane są następujące substancje: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, guselkumab, infliksimab, iksekizumab, ryzankizumab, sekukinumab, ustekinumab oraz tyl drakizumab.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 12. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu – program lekowy B.47

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]
1050.1, blokery TNF – adalimumab					
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg	1 amp.-strzyk. 0,4 ml	08715131019761	452,06	474,66	380,31
Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml	08715131019808	1 808,22	1 898,63	1 521,25
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp. - strzyk. 0,8 ml z zabezpieczeniem	07613421020897	1 944,00	2 041,20	1 521,25
Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml	07613421020880	1 944,00	2 041,20	1 521,25
Idacio, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	1 fiol. 0,8 ml + 1 strzyk. + 1 igła + 1 nasadka + 2 gaz ki	04052682034206	762,53	800,66	760,63
Idacio, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaz ki	04052682034213	1 448,81	1 521,25	1 521,25
Idacio, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	04052682034220	1 448,81	1 521,25	1 521,25
1104.0, Certolizumab pegol					
Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.-strz., 200 mg/ml	2 amp.-strz.	05909990734894	2 957,70	3 105,59	3 105,59
1050.21, blokery TNF – etanercept - 2					
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	05909990777938	1 377,00	1 445,85	1 445,85
1050.2, blokery TNF - etanercept					
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. po 1 ml + 4 gaz ki z alkoholem	05909990618255	2 754,00	2 891,70	2 154,60

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	05909990712755	2 754,00	2 891,70	2 154,60
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	09002260025770	1 026,00	1 077,30	1 077,30
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	09002260025794	2 052,00	2 154,60	2 154,60
Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	09002260025787	2 052,00	2 154,60	2 154,60
1212.0, Guselkumab					
Tremfya, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	1 amp.-strzyk.po 1 ml	05413868113006	9 720,00	10 206,00	10 206,00
1050.3, blokery TNF – infliksimab					
Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	05713219492751	939,60	986,58	782,46
Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	07613421020903	810,00	850,50	782,46
1184.0, Iksekizumab					
Taltz, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml	2 wstrzykiwacze 1 ml	05909991282950	9 280,85	9 744,89	9 744,89
1211.0, Ryzankizumab					
Skyrizi, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg/0,83 ml	2 ampułko-strzykawki + 2 gaziki nasączone alkoholem	08054083019277	15 309,00	16 074,45	16 074,45
1180.0, Sekukinumab					
Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	2 amp.-strz.; 2 wstrz.	05909991203832	4 421,37	4 642,44	4 642,44
1107.0, Ustekinumab					
Stelara, roztwór do wstrzykiwań, 45 mg	1 amp-strz.	05909997077505	9 967,47	10 465,84	6 917,40
1233.0, Tyldrakizumab					
Ilumetri, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg	1 ampułko-strzykawka 1 ml	08430308131700	13 250,52	13 913,05	13 913,05

Zgodnie z treścią programu lekowego B.47, [redacted] aktualnie ze środków publicznych finansowane są: adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol oraz tyldrakizumab.

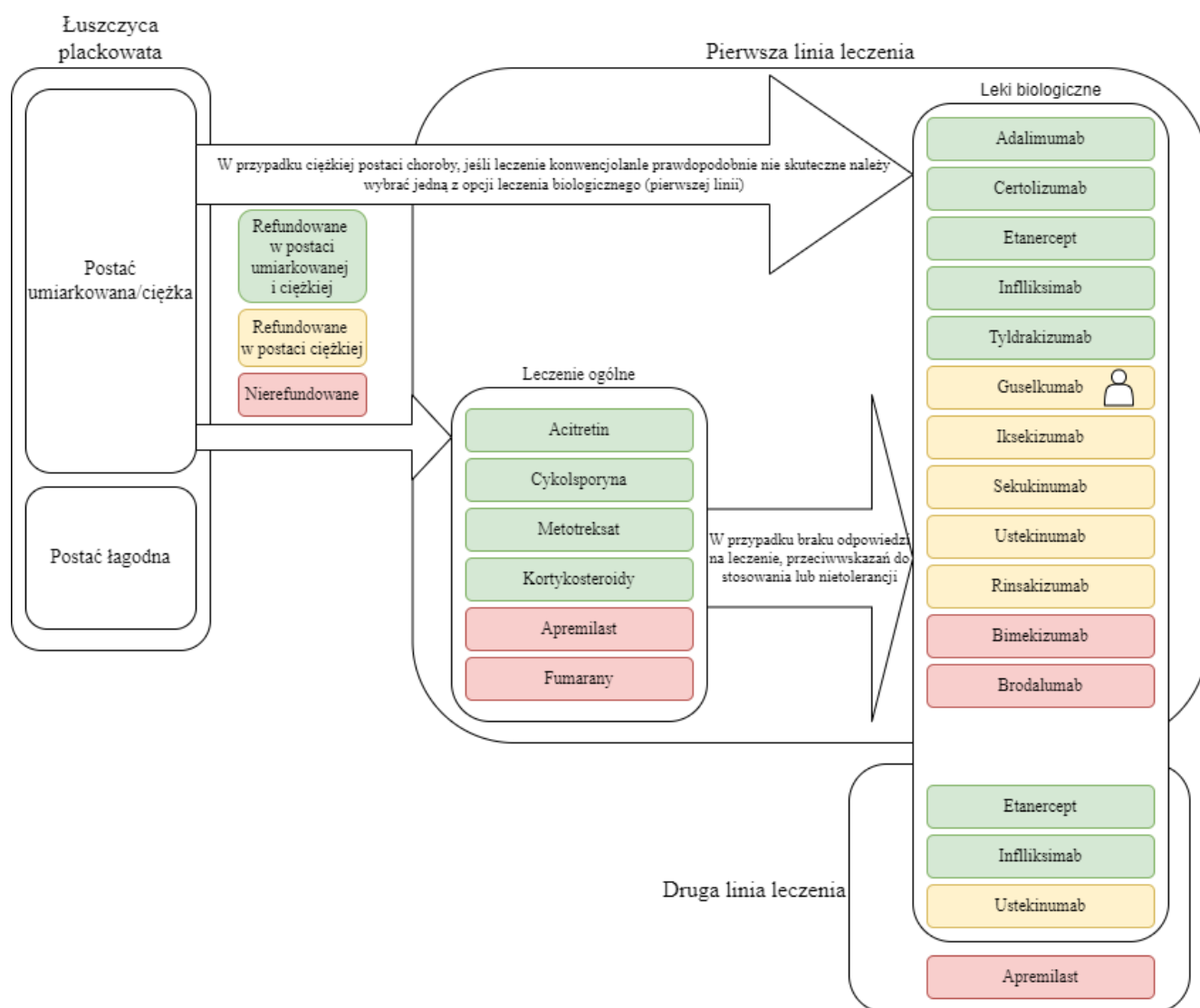
Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż w leczeniu łuszczycy plackowatej, w ramach programu lekowego B.47 w latach 2019-2021 ze środków publicznych finansowane były następujące substancje: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, guselkumab, infliksimab, iksekizumab, ryzankizumab, sekukinumab, ustekinumab (patrz też rozdz. 3.3. niniejszej AWA). Natomiast ostatecznie nie zrefundowano terapii tyldrakizumabem (również dostępnym w ramach PL B.47).

3.6. Miejsce wnioskowanej technologii w ścieżce terapeutycznej pacjenta

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi (patrz rozdz. 3.4.1. niniejszej AWA) w leczeniu chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego stosuje się:

- leczenie miejscowe;
- fototerapię i fotochemioterapię (PUVA);
- leczenie ogólne oraz
- leczenie biologiczne.

Na rycinie poniżej przedstawiono ścieżkę terapeutyczną chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej. Pogrubioną czcionką zaznaczono terapie, które są aktualnie refundowane w Polsce.



Ryc. 2. Ścieżka terapeutyczna pacjenta z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej [PTD 2020, EuroGuiDerm 2022, obwieszczenie MZ]

Ponadto, u pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do silnego, jako uzupełnienie fototerapii lub leczenia ogólnego, stosuje się leczenie miejscowe (leki stosowane zewnętrznie: kwas salicylowy, cygnolina (dithranol, anthralina), dziegcie (antracen, benzen, benzopiren, naftalen), kortykosteroidy, analogi lub metabolity witaminy D₃ (np. kalcytriol, kalcipotriol, takalcitol, tazaroten, takrolimus) [Langner 2000]).

3.7. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Inhibitory TNF-alfa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab, • etanercept, • infliksymab, • certolizumab pegol; <p>Inhibitor IL-17:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tyltrakizumab. 	<p>„Praktykę kliniczną leczenia chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego definiuje Program lekowy B.49³, który obowiązuje od listopada 2021 roku. Zgodnie z zapisami tego Programu w Polsce finansowane ze środków publicznych są następujące leki biologiczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infliksymab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol oraz tyltrakizumab (łuszczycy plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego); • ustekinumab, sekukinumab, ksekizumab, guselkumab oraz ryzankizumab (łuszczycy plackowata o nasileniu ciężkim). <p>Zapisy Programu lekowego nie wskazują maksymalnego czasu leczenia dla żadnego z inhibitorów TNF-alfa. Z kolei dla wszystkich pozostałych leków (inhibitory interleukin) czas ten został ograniczony zapisami Programu do maksymalnie 96 tygodni.</p> <p>Guselkumab jest aktualnie refundowany wyłącznie w populacji dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu ciężkim a maksymalny czas leczenia chorych tym lekiem w Programie wynosi 96 tygodni.</p> <div style="background-color: yellow; height: 150px; width: 100%;"></div> <p>1) inhibitory TNF-alfa: adalimumab, etanercept, infliksymab i certolizumab pegol); 2) inhibitor IL-17: tyltrakizumab.”</p>	<p>Wybór zaakceptowano.</p>

Wskazane technologie są aktualnie stosowane i refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

Wnioskodawca w dalszych częściach analiz (tj. analizie klinicznej, analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet) zachował spójność komparatorów.

³ **Komentarz analityka Agencji:** w analizie problemu decyzyjnego (ADP) wnioskodawcy błędnie wskazano nazwę/nr programu lekowego (PL), w ramach którego leczeniu są pacjenci z łuszczycą plackowatą. PL B.49 w rzeczywistości aktualnie nie istnieje, natomiast pacjenci z łuszczycą plackowatą leczeni są w ramach programu lekowego B.47.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy dotyczącej „leku Tremfya (guselkumab) stosowanego w leczeniu łuszczycy plackowatej [redacted] jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną.” Wnioskodawca wskazał także, iż „W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.”

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • „dorośli; • łuszczycy plackowata [redacted]; • chorzy, u których: <ul style="list-style-type: none"> ○ nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych klasycznych metod ogólnych zastosowanych zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC lub ○ występują przeciwwskazania do zastosowania metod terapii ogólnej zgodnie z rekomendacjami zgodnie aktualnie obowiązującymi rekomendacjami PTD/EADV/EDF/IPC. <p>W pierwszej kolejności włączane będą badania dla populacji zgodnej z kryteriami włączenia.</p> <p>W przypadku braku badań dotyczących dokładnej populacji docelowej dopuszcza się włączenie badań dotyczących szerszej populacji.”</p>	„Niezgoda z kryteriami włączenia, [redacted].”	<p>Guse kumab (GUS) jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego (PL) B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0) – [redacted] (patrz też rozdz. 3.1.2.3., 3.5. oraz 3.6. niniejszej AWA).</p> <p>Zgodnie z treścią wnioskowanego programu lekowego, [redacted]</p> <p>W AKL wnioskodawcy populację określono szerszej niż wynika to z zapisów wnioskowanego PL: nie uwzględniono, iż w przypadku populacji [redacted]</p>
Interwencja	<p>„Guse kumab w dawce zgodnej ChPL Tremfya, tj. stosowany w dawce 100 mg s.c. w tygodniach 0. i 4., a następnie dawki podtrzymujące podawane są co 8 tygodni.</p> <p>Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u chorych, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach terapii.”</p>	„Inna niż wyżej wymieniona.”	Brak uwag.
Komparatory	„Leki biologiczne finansowane w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej [redacted];	„Niegodny z założonymi”	Brak uwag (patrz rozdz. 3.7. niniejszej AWA).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • inhibitory TNF-alfa: adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infliksymab (INF), certolizumab pegol (CER); • inhibitor IL-23: tyldrakizumab (TIL). Dawkowanie leków zgodne z Charakterystykami Produktów Leczniczych dla poszczególnych substancji. W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator(y) włączano badania z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie. Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy."		
Punkty końcowe	„Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.: <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia (m.in. ocena w skali DLQI); • odpowiedź na leczenie (m.in. odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PASI); • aktywność choroby (m.in. PGA, BSA dla łuszczycy); • profil bezpieczeństwa (ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane).” 	„Niezgodne z założeniami.”	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • „Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). • Badania pierwotne: <ul style="list-style-type: none"> ○ Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) ○ Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) ○ Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji) ○ W przypadku badań innych niż eksperymentalne z grupą kontrolną włączano badania, w których uczestniczyło powyżej 100 chorych.” 	„Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe”	Brak uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ○ „Publikacje pełnotekstowe; ○ Publikacje w językach: polskim i angielskim” 	<ul style="list-style-type: none"> • „Publ kacje inne niż opublikowane w pełnym tekście. • Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.” 	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące bazy informacji medycznych: Medline (via PubMed), Embase oraz The Cochrane Library. Wskazano, że przeanalizowano bibliografię odnalezionych publikacji włączonych po selekcji abstraktów oraz dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych na stronach: National Institutes of Health i EU Clinical Trials Register.

Przeszukanie baz informacji medycznej wykonano 19.04.2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy przeprowadzono w sposób prawidłowy w zakresie wykorzystanych baz bibliograficznych, doboru haseł i czułości.

Selekcję badań przeprowadzono dwuetapowo, w pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia, a następnie analizowano pełne teksty publikacji. Selekcję badań przeprowadziły dwie pracujące niezależnie osoby, które niezgodności opinii uzgadniały w drodze konsensusu przy udziale osoby trzeciej, co jest zgodne z polskimi wytycznymi HTA. Wskazano, iż „współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1”.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące (data wyszukiwania: 23.06.2022 r.) w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Analitycy Agencji zidentyfikowali natomiast zaktualizowany przegląd systematyczny Sbidian 2021 (egląd systematyczny (ang. living systematic review)): Sbidian 2022, opublikowany po dacie złożenia wniosku. W związku z tym w niniejszej AWA przedstawiono wyniki zaczerpnięte z publikacji Sbidian 2022.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 pierwotne badania z randomizacją⁴:

- VOYAGE 1 (opisane w publikacjach: Blauvelt 2017, Griffiths 2022, Papp 2018), w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu względem adalimumabu i placebo (I etap badania) lub względem adalimumabu (II etap badania) u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej;
- VOYAGE 2 (opisane w publikacjach: Gordon 2018, Gordon 2019, Reich 2017, Reich 2020a) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo guselkumabu w porównaniu z adalimumabem i placebo (I etap badania) lub względem adalimumabu (II etap badania) u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej;

oraz 5 badań obserwacyjnych:

- Bardazzi 2022 – obserwacyjne, retrospektywne badanie jednoramienne;
- Del Alcázar 2021 – obserwacyjne, retrospektywne badanie jednoramienne;
- Hung 2021 – kohortowe, retrospektywne badanie jednoramienne;
- Penso 2021 – kohortowe, prospektywne badanie obserwacyjne;
- PERSIST (opisane w publikacjach: Gerdes 2021 i Hoffmann 2021) – prospektywne badanie jednoramienne.

Ponadto, do AKL wnioskodawcy włączono 11 przeglądów systematycznych:

- Armstrong 2021 – przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem było porównanie krótkoterminowej i długoterminowej skuteczności terapii biologicznych (w tym GUS) oraz terapii doustnych w leczeniu łuszczycy plackowatej umiarkowanej do ciężkiej;
- Armstrong 2022 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w ramach którego przeprowadzono porównanie długoterminowych wyników skuteczności i bezpieczeństwa zarejestrowanych (w tym GUS) i eksperymentalnych metod leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego na podstawie metaanaliz sieciowych danych z badań klinicznych oraz charakterystyka ich profili korzyści do ryzyka w długim okresie obserwacji;
- Blauvelt 2022 – przegląd systematyczny z metaanalizą, porównujący korzyści kliniczne po 1 roku stosowania terapii biologicznych (w tym GUS) w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego;
- Johnson 2021 – przegląd systematyczny, który miał na celu porównanie szybkości działania różnych leków biologicznych (w tym GUS) w leczeniu łuszczycy plackowatej oraz określenie potencjalnych mechanizmów, odpowiedzialnych za osiągnięcie szybszej odpowiedzi na leczenie;

⁴ Badania VOYAGE 1 i VOYAGE 2 zostały także opisane łącznie w publikacjach: Armstrong 2019, Blauvelt 2021, Foley 2018, Foley 2021, Gordon 2018, Reich 2021, włączonych do AKL wnioskodawcy.

- Leonardi 2022 – przegląd systematyczny, w ramach którego przedstawiono długoterminową analizę NMA opartą na wskaźniku NNT w celu porównania skuteczności 11 leków biologicznych (w tym GUS) zatwierdzonych przez FDA do leczenia łuszczycy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego;
- Sbidian 2021 – żywy przegląd systematyczny (ang. living systematic review) badań randomizowanych z metaanalizą sieciową, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo niebiologicznych środków ogólnoustrojowych, małych cząsteczek oraz leków biologicznych (w tym GUS) w populacji osób z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Komentarz analityka Agencji: w ramach przeprowadzonego wyszukiwania weryfikująco-aktualizującego, analitycy Agencji zidentyfikowali zaktualizowany przegląd systematyczny Sbidian 2021: Sbidian 2022, opublikowany po dacie złożenia wniosku. W związku z tym w niniejszej AWA przedstawiono wyniki zaczerpnięte z publikacji Sbidian 2022.

- Shear 2021 – przegląd systematyczny, w którym przeprowadzono ocenę porównawczą krótkoterminowego oraz długoterminowego profilu bezpieczeństwa zatwierdzonych przez FDA lub EMA leków biologicznych (w tym GUS) i leków doustnych dla chorych z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia systemowego lub fototerapii oraz przeprowadzono cenę profilu korzyści-ryzyka tych leków;
- Wang 2021 – przegląd systematyczny, w którym porównywano skuteczność, bezpieczeństwo i immunogenność przerywanej terapii biologicznej (w tym GUS) w leczeniu łuszczycy;
- Wright 2021 – przegląd systematyczny, którego celem była ocena jakości metodologicznej dostępnych NMA dotyczących łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego oraz porównanie ich metod i wyników (w tym dot. GUS);
- Yang 2020 – przegląd systematyczny, w ramach którego przeprowadzono analizę skuteczności i bezpieczeństwa GUS w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej;
- Yang 2021 – przegląd systematyczny dotyczący zastosowania inhibitorów IL-23 (w tym GUS) w leczeniu łuszczycy plackowatej i łuszczycowego zapalenia stawów.

Dodatkowo włączono poster konferencyjny Van Sanden 2020, w którym przedstawiono wyniki analizy MAIC dla porównania GUS względem TIL.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 15. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
VOYAGE 1 NCT02207231 <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development LLC	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy, dotyczące pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej. <ul style="list-style-type: none"> • typ hipotezy: <i>superiority</i> (wcześniej testowano hipotezę <i>non-inferiority</i> dla porównania GUS vs ADA); • interwencje: <ul style="list-style-type: none"> ○ guselkumab (GUS): 100 mg (podawany w 0., 4. i 12. tyg., a następnie co 8 tyg. aż do 44 tyg.), ○ adalimumab (ADA): s.c., 80 mg w 0. tyg., a następnie 40 mg w 1. tyg., potem: 40 mg podawane co 2 tyg. aż do 47. tyg., ○ placebo (PLC): podawane w 0., 4. i 12. tyg. • randomizacja centralna: 2:1:2 • okres obserwacji: do 100 tyg. 	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej (IGA ≥ 3, PASI ≥ 12, BSA $\geq 10\%$) przez co najmniej 6 mies. przed włączeniem do badania; • chorzy będący kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • inna postać łuszczycy niż łuszczycza plackowata; • stwierdzone w wywiadzie lub obecne objawy ciężkiego, postępującego lub niekontrolowanego stanu chorobowego lub nowotworu, z wyjątkiem NMSC w czasie ostatnich 5 lat; • gruźlica; • wcześniejsze stosowanie GUS, ADA lub innej terapii anty-TNFα (w czasie ostatnich 3 mies.) lub terapii skierowanej na IL-12/23, IL-17 lub IL-23 (w czasie ostatnich 6 mies.) lub jakiegokolwiek systemowej terapii immunosupresyjnej 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie PASI 75. <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie: PASI 50, PASI 90 i PASI 100; • zmiana nasilenia choroby w skali: IGA, ss-IGA, f-PGA, hf-PGA, NAPSI; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> o etap I: tyg. od 0 do 16 tyg.: GUS vs ADA vs PLC; o etap II: od 16 do 48 tyg.: GUS vs ADA (w 16. tyg. chorzy z grupy PLC przeszli do grupy GUS); o etap III: od 48 do 100 tyg.: GUS (wszyscy pacjenci). 	<p>(np. metotreksat) lub fototerapii (w czasie ostatnich 4 tyg.).</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 837, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GUS: 329; • ADA: 334; • PLC: 174. 	
<p>VOYAGE 2 NCT02207244</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development LLC</p>	<p>Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaslepienie badanie III fazy, dotyczące pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • typ hipotezy: <i>superiority</i> (wcześniej testowano hipotezę <i>non-inferiority</i> dla porównania GUS vs ADA); • interwencje: <ul style="list-style-type: none"> o GUS: 100 mg (podawany w 0., 4., 12. i 20. tyg.); o PLC: podawane w 0., 4. i 12. tyg. (następnie w tyg. 16. i 20. zaczęto podawać GUS w dawce 100 mg); o ADA: 80 mg w 0. tyg., a następnie 40 mg w 1. tyg., potem: 40 mg podawane co 2 tyg. aż do 23. tyg. • randomizacja centralna: 2:1:1; • okres obserwacji: 76 tyg. (od 76 tyg. rozpoczęła się faza <i>open-label</i> badania): <ul style="list-style-type: none"> o etap I: tyg. od 0 do 16 tyg.: GUS vs ADA vs PLC; o etap II: od 16 do 28 tyg.: GUS vs ADA (w 16. tyg. chorzy z grupy PLC przeszli do grupy GUS); o etap III: od 28 do 72 tyg.: GUS vs PLC. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 lat; • umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej (IGA \geq 3, PASI \geq 12, BSA \geq 10%) przez co najmniej 6 mies. przed włączeniem do badania; • chorzy będący kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • inna postać łuszczycy niż łuszczycza plackowata; • stwierdzone w wywiadzie lub obecne objawy ciężkiego, postępującego lub niekontrolowanego stanu chorobowego lub nowotworu, z wyjątkiem NMSC w czasie ostatnich 5 lat; • gruźlica; • wcześniejsze stosowanie GUS, ADA lub innej terapii anty-TNFα (w czasie ostatnich 3 mies.) lub terapii skierowanej na IL-12/23, IL-17 lub IL-23 (w czasie ostatnich 6 mies.) lub jakiegokolwiek systemowej terapii immunosupresyjnej (np. metotreksat) lub fototerapii (w czasie ostatnich 4 tyg.). <p><u>Liczba pacjentów:</u> 992, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GUS: 496; • PLC: 248; • ADA: 248. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, którzy osiągnęli IGA 0/1 i PASI 90 i PASI 75. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, którzy osiągnęli: IGA 0, IGA 0/1; • odsetek pacjentów, którzy osiągnęli PASI 90; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa.
<p>Bardazzi 2022</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <u>badanie niesponsorowane</u></p>	<p>Wieloośrodkowe (5 ośrodków we Włoszech), obserwacyjne, retrospektywne badanie jednoramienne.</p> <ul style="list-style-type: none"> • interwencja: GUS s.c. w dawce 100 mg podawane w 0. i 4. tyg., następnie dawka podtrzymująca co 8 tyg. • okres obserwacji: 60 tyg. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 lat; • łuszczycza plackowata o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego; • terapia GUS w wywiadzie (otrzymanie co najmniej jednej dawki 100 mg GUS s.c. i co najmniej 12 tyg. okres obserwacji). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nie wskazano. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 141.</p>	<p><u>Wybrane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie wg skali PASI; • odpowiedź na leczenie wg skali NAPSI; • profil bezpieczeństwa.
<p>Del Alcázar 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Wieloośrodkowe (35 ośrodków w Hiszpanii), retrospektywne, obserwacyjne badanie jednoramienne, dotyczące pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <ul style="list-style-type: none"> • interwencja: GUS: 100 mg w 0. i 4 tyg., a następnie dawkę podtrzymującą co 8 tyg. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 lat; • umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej; • terapia GUS między 1.02.2019 r. a 30.06.2020 r. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • nie wskazano. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana aktywności choroby w skali PASI. <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów, który uzyskał poprawę w skali PASI \leq 2 lub PASI \leq 4 w 24 tyg.;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: 24 tyg. 	<p><u>Liczba pacjentów:</u> 343.</p>	<ul style="list-style-type: none"> zmiana aktywności choroby w skali BSA, PGA i DLQI, profil bezpieczeństwa.
<p>Hung 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Chang Gung Memorial Hospital (projekt CMRPG1G0121) oraz częściowo przez dotacje z Narodowego Szpitala Uniwersyteckiego Tajwanu, Oddział Hsin-Chu (110-HCH045)</p>	<p>Wieloośrodkowe (4 ośrodki na Tajwanie), retrospektywne, kohortowe badanie jednoramienne, dotyczące pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <ul style="list-style-type: none"> interwencja: GUS: 100 mg w 0. i 4 tyg., a następnie dawkę podtrzymującą co 8 tyg. okres obserwacji: 36 tyg. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 lat; przewlekła łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> nie wskazano. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 135.</p>	<p><u>Wybrane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie w skali PASI.
<p>Penso 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Kohortowe badanie obserwacyjne (dane z francuskich danych administracyjnych).</p> <ul style="list-style-type: none"> interwencje: <ul style="list-style-type: none"> guselkumab (GUS); etanercept (ETA); infliksymab (INF); adalimumab (ADA); certolizumab (CER); ustekinumab (UST); sekukizumab (SEK); iksekizumab (IKS); brodalumab (BRO); apremilast (APR). <p>Chorzy mogli stosować NLPZ lub ogólnoustrojowe kortykosteroidy.</p> <ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: 52 tyg. (mediana). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 lat; pacjenci z łuszczycą plackowatą zarejestrowani w Système National des Données de Santé (SNDS) w okresie 1.01.2008 r. – 31.05.2019 r.; co najmniej 2 recepty na miejscowe pochodne witaminy D w okresie dwóch lat (kod ATC: D05AX; zalecane leczenie pierwszego rzutu łuszczycy we Francji); chorzy, którzy zrealizowali co najmniej jedną receptę na leki biologiczne (biologiczny/biopodobny lek przeciwłuszczycowy) lub apremilast (docelowy syntetyczny lek przeciwłuszczycowy); nowi użytkownicy biologicznych/biopodobnych lub celowanych syntetycznych środków przeciwłuszczycowych (brak recepty na lek biologiczny lub apremilast w roku przed datą indeksu). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zakażenie HIV, nowotwór w wywiadzie, przeszczepienie w wywiadzie lub ciężkie zakażenie w czasie 2 lat przed datą indeksu. <p><u>Liczba pacjentów:</u> 44 239, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> GUS: 526; ETA: 9 661; INF: 3 002 ADA: 15 925; CER: 1 030; UST: 6 658; SEK: 3 145; IKS: 768; BRO: 180; APR: 3 344. 	<p><u>Wybrane:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ryzyko wystąpienia poważnych infekcji.
<p>PERSIST</p>	<p>Wieloośrodkowe (56 ośrodków w Niemczech), trwające, prospektywne badanie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek \geq 18 lat; 	<p><u>Pierwszorządowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów z DLQI \leq 1 w 28 tyg.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<u>Źródło finansowania:</u> Janssen-Cilag GmbH	<p>jednoramiennie, w którym oceniano jakość życia pacjentów i skuteczność terapii GUS u pacjentów z łuszczycą plackowatą.</p> <ul style="list-style-type: none"> • interwencja: GUS: zgodnie z rutynową praktyką i ChPL; • okres obserwacji (max): 52 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> • umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej trwająca od ≥ 2 lat; • terapia GUS. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednoczesna terapia innymi lekami biologicznymi; • przeciwwskazania wymienione w ChPL. <p>Liczba pacjentów: 303</p>	<p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia oceniana w skali PSSD; • odpowiedź na leczenie wg skali PASI, PGA; • profil bezpieczeństwa.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 16.7 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 16.5 i 16.8. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy badania randomizowane oceniono w skali Jadad (patrz rozdz. 3.3 i 16.7.1. AKL wnioskodawcy), ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook. Do oceny badań obserwacyjnych z grupą kontrolną wykorzystano skalę NOS, a badań jednoramiennych: skalę NICE (patrz rozdz. 3.3 i 16.7.2. AKL wnioskodawcy). Natomiast przeglądy systematyczne oceniono według skali AMSTAR 2 (patrz rozdz. 3.3. i 16.6. AKL wnioskodawcy).

W tabeli poniżej przedstawiono ocenę ryzyka błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook przeprowadzoną przez analityka Agencji.

Tabela 16. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego wg Cochrane Handbook

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i uczestników	Zaślepienie oceny efektów leczenia	Kompletność danych	Raportowanie selektywne	Ogólne ryzyko
VOYAGE 1	niskie	niskie	niejasne	wysokie	niskie	niskie	niskie
VOYAGE 2	niskie	niskie	niejasne	wysokie	niskie	niskie	niskie

Analityk Agencji ryzyko błędów dla większości domen w obu badaniach RCT (tj. VOYAGE 1 i VOYAGE 2) ocenił na niskie. Wyjątek stanowiło ryzyko błędu wynikającego z zaślepienia badaczy i uczestników, które oceniono na niejasne (ze względu na brak opisu metody zaślepienia) oraz ryzyko błędu wynikającego z zaślepienia oceny efektów leczenia, które ze względu na brak podanej informacji o zaślepieniu badaczy oceniających wyniki badania oceniono na wysokie (wnioskodawca ryzyko błędu w tej domenie, dla obu badań RCT, określił jako niejasne).

Wnioskodawca oba badania RCT (tj. VOYAGE 1 i VOYAGE 2) ocenił na 5/5 pkt w skali Jadad.

Badanie PERSIST wnioskodawca ocenił na 8/8 pkt w skali NICE, natomiast pozostałe badania jednoramiennie (tj. Bardazzi 2022, Del Alcázar 2021 i Hung 2021) na: 6/8 pkt w skali NICE (punkty odjęto za: brak w opisie badania stwierdzenia, że chorzy byli włączeni kolejno oraz brak jasno sprecyzowanych kryteriów wykluczenia chorych). Badaniu Penso 2021 przypisano łącznie w skali NOS 8/9 gwiazdek (1 gwiazdkę odjęto w zakresie porównywalności porównywalności).

Przegląd systematyczny Sbidian 2021 oceniono jako wysokiej jakości (**komentarz analityka Agencji:** zaktualizowaną wersję tego przeglądu, tj. Sbidian 2022, analityk Agencji również ocenił jako przegląd wysokiej jakości wg skali AMSTAR 2), a Wright 2021 jako niskiej jakości, natomiast pozostałe przeglądy (tj. Armstrong 2021, Armstrong 2022, Blauvelt 2022, Johnson 2021, Leonardi 2022, Shear 2021, Wang 2021, Yang 2020 oraz Yang 2021) oceniono jako przeglądy bardzo niskiej jakości.

Analitycy Agencji zgadzają się z oceną ww. badań.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (na podstawie rozdz. 13. AKL wnioskodawcy):

- „kryteria włączenia chorych do badań nie wymagały niepowodzenia co najmniej 2 metod klasycznej terapii systemowej (...);”

- „w badaniach VOYAGE 1 i VOYAGE 2 jako kryterium włączenia wskazano poziom PASI ≥ 12 pkt, podczas gdy Program lekowy zakłada kwalifikację chorych od PASI ≥ 10 pkt”;
- „dane dotyczące długookresowej oceny skuteczności leku bez porównania z grupą kontrolną”;
- „przewaga chorych płci męskiej w badaniach włączonych do analizy – negatywny wpływ na wiarygodność zewnętrzną analizy (dane epidemiologiczne nie wskazują na wyższą częstość występowania łuszczycy plackowatej u jednej z płci; istotne jest, iż jest to ograniczenie dotyczące większości badań klinicznych przeprowadzonych dla terapii biologicznych w łuszczycy)”;
- „brak informacji o dawkowaniu GUS w badaniu Penso 2021 – przyjęto założenie, że w publicznym systemie zdrowia we Francji, z którego pochodzą dane chorych uwzględnione w badaniu, stosuje się guselkumab zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL Tremfya”;
- „brak wyników badań dla inhibitorów TNF-alfa w okresie obserwacji dłuższym niż 160 tygodni dla ADA, 144 tygodni dla CER oraz około 98 tygodni dla ETA i INF”;
- „badanie Del Alcázar 2021 było badaniem retrospektywnym i z tego względu niektóre dane były brakujące lub niekompletne co mogło zaważyć otrzymane wyniki. Należy jednak podkreślić, że doświadczenie Hiszpańskiej Grupy ds. Łuszczycy w badaniach zespołowych i stosowanie metod systematycznego zbierania danych sprzyjają większej jednorodności danych w praktyce klinicznej niż w przypadku badań wieloośrodkowych”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z częścią komparatorów, tj.: ETA, INF, CER i TIL. Należy mieć na uwadze, że rezultaty uzyskane w wyniku metaanalizy sieciowej, ze względu na jej metodologię charakteryzują się niższą wiarygodnością niż porównanie bezpośrednie.;
- Nie odnaleziono żadnych badań pierwotnych dotyczących [REDAKTOWANE]
- Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa GUS względem TIL oparto na wynikach analizy MAIC opublikowanej wyłącznie w postaci posteru konferencyjnego. Warto zauważyć, iż zgodnie z opinią prof. dr hab. Joanny Narbutt, Konsultantki Krajowej w dziedzinie dermatologii i wenerologii, ankietowanej przez Agencję, tyldrakizumab jest aktualnie najskuteczniejszą refundowaną technologią w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (patrz rozdz. 3.4.2. niniejszej AWA).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Nie wskazano.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Analiza kliniczna wnioskodawcy była obszerna, trudno z niej było wyłonić najważniejsze informacje;
- W AKL wnioskodawcy błędnie wskazano, iż wyniki dotyczące jakości życia oceniane w przeglądzie Sbidian 2021 przedstawiano w postaci ryzyka względnego (ang. relative risk, risk ratio, RR), zamiast jako standaryzowaną średnią różnicę (ang. standardized mean difference, SMD);
- W rozdz. 10.1.3.2. i 10.1.3.3. AKL wnioskodawcy zamieszczono ten sam opis wyników badania Del Alcázar 2021, odnoszących się do PGA, BSA i oceny jakości życia, podczas gdy rozdz. 10.1.3.2. i zamieszczona w nim tabela odnosiła się wyłącznie do oceny aktywności choroby (punkty końcowe: PGA i BSA), natomiast rozdz. 10.1.3.3. i zamieszczona w nim tabela odnosiła się wyłącznie do oceny jakości życia.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach AKL wnioskodawca przedstawił porównanie bezpośrednie GUS względem ADA, dla wspólnych punktów końcowych z badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 wykonano metaanalizy (patrz rozdz. 3.9. AKL wnioskodawcy). Natomiast dla porównania GUS z pozostałymi komparatorami (tj. ETA, INF, CER i TIL) przedstawiono wyniki porównania pośredniego: metaanalizy sieciowej (ang. network meta-analysis, NMA) przedstawionej w ramach zidentyfikowanych przeglądów systematycznych i analizy metodą skorygowanych porównań pośrednich (ang. matching-adjusted indirect comparison, MAIC).

W AKL wnioskodawcy przedstawiono także wyniki porównania pośredniego GUS vs ADA (patrz rozdz. 6.2. AKL wnioskodawcy), jednakże w niniejszej AWA, ze względu na dostępność i opisanie wyników bezpośredniego porównania GUS vs ADA odstąpiono od ich przedstawienia.

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zostały zweryfikowane przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji. Wyniki, dla których między porównywanymi technologiami wykazano różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

W niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji dla porównania wnioskowanej technologii z komparatorami (wyniki dla krótszych okresów obserwacji znajdują się w AKL wnioskodawcy).

W AKL wnioskodawcy przedstawiono także wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa guselkumabu w czasie 28-72 tygodni na podstawie badania VOYAGE 2. Ze względu na fakt, iż w ramach tej oceny nie dokonano porównania GUS z żadnym ze wskazanych komparatorów,

– odstąpiono od jej przedstawienia w niniejszej AWA (wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa GUS w czasie 28-72 tygodni na podstawie badania VOYAGE 2 znajdują się w rozdz. 5. AKL wnioskodawcy).

Porównanie GUS vs ADA – porównanie bezpośrednie

Odpowiedź na leczenie w skali PASI

Wyniki metaanaliz danych z badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 dla 24 tyg. okresu obserwacji wykazały, iż istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów stosujących terapię GUS w porównaniu do grupy otrzymującej ADA uzyskał odpowiedź PASI 100 (OR=2,29 (95% CI: 1,56; 3,04); NNT=6), PASI 90 (OR=2,98 (2,08; 4,27); NNT=5) i PASI 75 (OR=3,64 (2,71; 4,89); NNT= 6).

Również wyniki badania VOYAGE 1 dla 48 tyg. obserwacji wskazują na przewagę GUS nad ADA w zakresie PASI 100, PASI 90 i PASI 75.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności: skala PASI; GUS vs ADA, porównanie bezpośrednie [VOYAGE 1, VOYAGE 2]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
			GUS	ADA		
PASI 100	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	24 tyg.	146/329 (44,4)	83/334 (24,9)	2,41 (1,73; 3,36)	5 (4; 9)
	VOYAGE 2 (Reich 2017)		219/496 (44,2)	66/248 (26,6)	2,18 (1,56; 3,04)	6 (4; 10)
	Metaanaliza: PASI 100 (okres obs.: 24 tyg.)				2,29 (1,81; 2,90)	6 (5; 8)
	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48 tyg.	156/329 (47,4)	78/334 (23,4)	2,96 (2,12; 4,13)	5 (4; 6)
PASI 90	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	24 tyg.	264/329 (80,2)	177/334 (53,0)	3,60 (2,55; 5,09)	4 (3; 5)
	VOYAGE 2 (Reich 2017)		373/496 (75,2)	136/248 (54,8)	2,50 (1,81; 3,45)	5 (4; 8)
	Metaanaliza: PASI 90 (okres obs.: 24 tyg.)				2,98 (2,08; 4,27)	5 (4; 6)
	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48 tyg.	251/329 (76,3)	160/334 (47,9)	3,50 (2,51; 4,88)	4 (3; 5)

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		OR (95% CI)	NNT (95% CI)	
			GUS	ADA			
PASI 75	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	24 tyg.	300/329 (91,2)	241/334 (72,2)	3,99 (2,55; 6,26)	6 (4; 8)	
	VOYAGE 2 (Reich 2017)		442/496 (89,1)	176/248 (71,0)			
	Metaanaliza: PASI 75 (okres obs.: 24 tyg.)					3,64 (2,71; 4,89)	6 (5; 8)
	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48 tyg.	289/329 (87,8)	209/334 (62,6)	4,32 (2,90; 6,43)	4 (4; 6)	

Wyniki metaanalizy badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 dla krótszego okresu obserwacji (16 tyg.) są zbieżne z wynikami przedstawionymi powyżej (szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.1.1. AKL wnioskodawcy).

Aktywność choroby

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 dla 24 tyg. okresu obserwacji wykazała, iż w grupie GUS istotnie statystycznie więcej pacjentów w porównaniu do grupy ADA uzyskało w skali IGA⁵ wynik „0” lub „0/1”. Również raportowane w badaniu VOYAGE 1 wyniki z 48 tyg. okresu obserwacji wskazują na istotną statystycznie przewagę GUS względem ADA w zakresie aktywności choroby ocenianej w skali IGA.

Natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy GUS i ADA w odniesieniu do procentowej poprawy wyniku względem wartości początkowych (baseline) w skali NAPSII. Wykazano również brak znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do częstości uzyskiwania przez chorych wyniku 0 w skali NAPSII (tj. całkowitej eliminacji zmian łuszczykowych w obrębie paznokci) w czasie 24 tygodni.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności: aktywność choroby; GUS vs ADA, porównanie bezpośrednie [VOYAGE 1, VOYAGE 2]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		OR (95% CI)	NNT (95% CI)		
			GUS	ADA				
Skala IGA	wynik 0	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	24 tyg.	173/329 (52,6)	98/334 (29,3)	2,67 (1,94; 3,68)	5 (4; 7)	
		VOYAGE 2 (Reich 2017)		257/496 (51,8)	78/248 (31,5)			
		Metaanaliza: IGA=0 (okres obs.: 24 tyg.)					2,50 (1,99; 3,14)	5 (4; 6)
	wynik 0/1	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48 tyg.	166/329 (50,5)	86/334 (25,7)	2,94 (2,12; 4,07)	4 (4; 6)	
		VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	24 tyg.	277/329 (84,2)	206/334 (61,7)	3,31 (2,29; 4,79)	5 (4; 7)	
				VOYAGE 2 (Reich 2017)	414/496 (83,5)			161/248 (64,9)
		Metaanaliza: IGA=0/1 (okres obs.: 24 tyg.)					3,01 (2,33; 3,88)	5 (4; 7)
		VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48 tyg.	265/329 (80,5)	185/334 (55,4)	3,33 (2,35; 4,72)	4 (4; 6)	
Skala NAPSII	wynik 0	VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Foley 2018)	24 tyg.	145/474 (30,6)	108/331 (32,6)	0,91 (0,67; 1,23)	-	

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności: aktywność choroby; GUS vs ADA, porównanie bezpośrednie [VOYAGE 1, VOYAGE 2]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Średnia (SD)		MD (95% CI)	
			GUS	ADA		
Skala NAPSII – średnia % poprawa wyniku względem baseline	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	24 tyg.	49,8 ± 44,16	49,4 ± 60,04	0,40 (-10,14; 10,94)	
	VOYAGE 2 (Reich 2017)		55,0 ± 46,80	53,7 ± 49,5		
	Metaanaliza: NAPSII: % zmiana (okres obs.: 24 tyg.)					0,88 (-6,32; 8,08)
	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48 tyg.	68,1 ± 43,00	61,4 ± 49,20	6,70 (-2,54; 15,94)	

⁵ Skala IGA: wynik „0” oznacza całkowite wyeliminowanie łuszczykowych zmian skórnych; wynik „0/1” oznacza obecność wyłącznie minimalnych objawów skórnych choroby.

Dodatkowo, w publikacji Gordon 2018 przedstawiono zbiorcze wyniki badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 w różnych podgrupach, w tym w grupie pacjentów, u których wcześniej zastosowano/nie zastosowano: terapie systemowe, fototerapię czy terapie systemowe

We wszystkich wymienionych wyżej subpopulacjach wykazano, iż w 24 tyg. okresie obserwacji, u istotnie statystycznie większego odsetka pacjentów stosujących terapię GUS w porównaniu do ADA raportowano osiągnięcie wyniku 0 lub 0/1 w skali IGA. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności: aktywność choroby; GUS vs ADA, porównanie bezpośrednie, wyniki dla subpopulacji, okres obserwacji: 24 tyg. [VOYAGE 1, VOYAGE 2 (Gordon 2018)]

Punkt końcowy		Subpopulacja		n/N (%)		OR (95% CI)	NNT (95% CI)
				GUS	ADA		
Skala IGA	wynik 0	wcześniejsze stosowanie fototerapii (UVB/PUVA)	nie	175/343 (51,0)	76/266 (28,6)	2,60 (1,85; 3,66)	5 (4; 7)
			tak	254/481 (52,8)	99/315 (31,4)	2,44 (1,81; 3,29)	5 (4; 7)
		wcześniejsze stosowanie terapii systemowej*	nie	146/284 (51,4)	64/208 (30,8)	2,38 (1,64; 3,46)	5 (4; 9)
			tak	284/541 (52,5)	112/374 (29,9)	2,59 (1,96; 3,41)	5 (4; 7)
		wcześniejsze stosowanie terapii biologicznej**	nie	348/653 (53,3)	143/463 (30,9)	2,55 (1,99; 3,28)	5 (4; 6)
			tak	82/172 (47,7)	33/119 (27,7)	2,37 (1,44; 3,92)	5 (4; 12)
	wynik 0/1	wcześniejsze stosowanie fototerapii (UVB/PUVA)	nie	288/343 (84,0)	159/266 (59,8)	3,52 (2,41; 5,15)	5 (4; 6)
			tak	402/481 (83,6)	207/315 (65,7)	2,65 (1,90; 3,71)	6 (5; 9)
		wcześniejsze stosowanie terapii systemowej*	nie	235/284 (82,7)	126/208 (60,6)	3,12 (2,06; 4,73)	5 (4; 8)
			tak	456/541 (84,3)	241/374 (64,4)	2,96 (2,16; 4,05)	5 (4; 8)
		wcześniejsze stosowanie terapii biologicznej**	nie	553/653 (84,7)	307/463 (66,3)	2,81 (2,11; 3,75)	6 (5; 8)
			tak	138/172 (80,2)	60/119 (50,4)	3,99 (2,37; 6,71)	4 (3; 6)

* terapia systemowa rozumiana jako: PUVA, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna, apremilast, tofacytynib

** terapia biologiczna rozumiana jako: etanercept, infl ksymb, alafacept, efalizumab, ustekinumab, briakinumab, sekukinumab, ksekizumab, brodalumab

Wyniki dla krótszego okresu obserwacji oraz dla pozostałych subpopulacji znajdują się w rozdz. 4.1.2.2. AKL wnioskodawcy.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono także wyniki dotyczące odpowiedzi na leczenie w grupach chorych z wynikiem na początku badania: ≥ 2 w skali ss-IGA, ≥ 2 w skali f-PGA, ≥ 2 w skali hf-PGA. We wnioskowanym programie lekowym nie wskazano pożądanego wyniku w skali ss-IGA u włączanych pacjentów, w związku z tym w niniejszej AWA odstąpiono od przedstawienia wyników dla tej grupy pacjentów (wyniki te znajdują się w rozdz. 4.1.2.3., 4.1.2.4., 4.1.2.5. AKL wnioskodawcy).

Jakość życia

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki odnoszące się do jakości życia dla porównania GUS vs ADA mierzone w skalach: DLQI, PSSD, SF-36, HADS, WLQ – analizowano zarówno zmianę wyników w ww. skalach względem wartości początkowych (*baseline*), w poszczególnych domenach, a także w różnych podgrupach pacjentów. Ze względu na obszerność zaprezentowanych w AKL wnioskodawcy danych, analitycy Agencji zweryfikowali poprawność ekstrakcji danych w AKL wnioskodawcy z danymi źródłowymi, natomiast w ramach niniejszej AWA przedstawiono wyłącznie wyniki jakości życia w zakresie zmiany względem *baseline*.

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 dla 24 tyg. okresu obserwacji, wykazała istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia względem baseline ocenianą w skali DLQI w grupie GUS niż w grupie ADA. Różnica pomiędzy grupami uzyskana na podstawie danych pochodzących z badania

VOYAGE 1 dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tyg. była istotnie statystycznie wyższa w grupie chorych poddanych terapii GUS niż ADA.

Na podstawie danych dotyczących zmiany wyników w poszczególnych domenach skali DLQI, w 24 tyg. okresie obserwacji, wykazano, iż w każdej z ocenianych domen skuteczność GUS jest istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z ADA.

W skali objawów podmiotowych oraz przedmiotowych PSSD, w obu badaniach (VOYAGE 1 i VOYAGE 2) we wszystkich poddanych analizie okresach obserwacji zaobserwowano również istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść GUS.

W badaniu VOYAGE 2 wykazano, iż po 24 tyg. wyniki uzyskane w skali SF-36 w domenie podsumowującej składowe fizyczne (PCS) oraz w domenie zdrowia psychicznego (MCS) były istotnie statystycznie wyższe u chorych poddanych terapii GUS niż w grupie ADA.

Wyniki badania VOYAGE 2 wskazują na znamienne statystycznie przewagę GUS nad ADA w zakresie redukcji wyniku w skali HADS-A, oceniającej nasilenie lęku, natomiast różnice między porównywanymi grupami w skali HADS-D, oceniającej nasilenie depresji, nie były według autorów badania istotne statystycznie.

Wyniki w zakresie oceny zmiany wyniku w skali WLQ względem *baseline*, analizowane w obrębie 4 domen (obciążenie fizyczne, zarządzanie czasem, wymagania umysłowe i interpersonalne oraz wydajność pracy), w 24 tyg. okresie obserwacji, wykazały istotne statystycznie różnice na korzyść GUS względem ADA w 2 z nich: dotyczących obciążenia fizycznego oraz wydajności w pracy.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności: jakość życia w skali DLQI; GUS vs ADA, porównanie bezpośrednie [VOYAGE 1, VOYAGE 2]

Punkt końcowy		Badanie	Okres obserwacji	Średnia (SD)		MD (95% CI)	
				GUS	ADA		
Skala DLQI – zmiana wyniku względem <i>baseline</i> – ogółem		VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	24 tyg.	-11,6 (7,55)	-9,5 (7,89)	-2,10 (-3,29; -0,91)	
		VOYAGE 2 (Reich 2017)		-11,9 (7,0)	-9,9 (7,4)	-2,00 (-3,11; -0,89)	
		Metaanaliza: DLQI: zmiana wzg. <i>baseline</i> (okres obs.: 24 tyg.)					-2,05 (-2,86; -1,24)
		VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48 tyg.	-11,8 (7,87)	-9,2 (8,27)	-2,60 (-3,84; -1,36)	
Skala DLQI – zmiana wyniku względem <i>baseline</i>	objawy i odczucia	VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Armstrong 2019)*	24 tyg.	-3,1 (1,7)	-2,4 (1,8)	-0,70 (-0,89; -0,51)	
	codzienne aktywności			-2,6 (1,8)	-2,1 (1,8)	-0,50 (-0,69; -0,31)	
	wypoczynek			-2,2 (1,9)	-1,9 (2,0)	-0,30 (-0,51; -0,09)	
	praca i szkoła			-1,0 (1,2)	-0,8 (1,2)	-0,20 (-0,33; -0,07)	
	relacje osobiste			-1,8 (1,9)	-1,4 (1,8)	-0,40 (-0,60; -0,20)	
	leczenie			-1,1 (1,0)	-0,9 (1,1)	-0,20 (-0,31; -0,09)	
Skala PSSD – zmiana wyniku względem <i>baseline</i> – objawy podmiotowe		VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	24 tyg.	-44,0 (24,57)	-36,0 (28,36)	-8,00 (-12,54; -3,46)	
		VOYAGE 2 (Reich 2017)		-42,1 (26,8)	-31,9 (27,0)	-10,20 (-14,74; -5,66)	
		Metaanaliza: PSSD: objawy podmiotowe (okres obs.: 24 tyg.)					-9,10 (-12,31; -5,89)
		VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48 tyg.	-45,3 (25,51)	-32,5 (31,14)	-12,80 (-17,66; -7,94)	
Skala PSSD – zmiana wyniku względem <i>baseline</i> – objawy przedmiotowe		VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	24 tyg.	-47,2 (22,19)	-40,1 (26,49)	-7,10 (-11,28; -2,92)	
		VOYAGE 2 (Reich 2017)		-44,5 (24,1)	-33,6 (25,3)	-10,90 (-15,10; -6,70)	
		Metaanaliza: PSSD: objawy przedmiotowe (okres obs.: 24 tyg.)					-8,99 (-11,95; -6,03)
		VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48 tyg.	-47,9 (23,08)	-36,6 (29,28)	-11,30 (-15,80; -6,80)	
Skala SF-36	podskala PCS	VOYAGE 2 (Reich 2017)	24 tyg.	5,60 (8,1)	3,65 (7,2)	1,95 (0,80; 3,10)	
	podskala MCS			5,96 (10,2)	4,16 (10,3)	1,80 (0,23; 3,37)	
Skala HADS-A – zmiana wyniku względem <i>baseline</i>		VOYAGE 2 (Gordon 2018)	24 tyg.	-2,0 (3,6)	-1,0 (3,6)	-1,00 (-1,55; -0,45)	
Skala HADS-D – zmiana wyniku względem <i>baseline</i>				-1,7 (3,8)	-1,1 (3,5)	-0,60 (-1,15; -0,05)	
Skala WLQ	obciążenie fizyczne	VOYAGE 2 (Reich 2020a)**	24 tyg.	-6,9	-3,3	p < 0,05	
	zarządzanie czasem			-7,5	-7,6	bd	

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	Średnia (SD)		MD (95% CI)
			GUS	ADA	
wymagania umysłowe i interpersonalne			-6,3	-3,2	p=0,06
wydajność pracy			-6,2	-2,2	p < 0,05

* Obliczenia własne wnioskodawcy dot. własnych MD wraz z 95% CI, zweryfikowane przez analityka Agencji

** Wyniki odczytane z wykresu

Pozostałe wyniki odnoszące się do jakości życia znajdują się w rozdz. 4.1.3.1., 4.1.3.2., 4.1.3.4.⁶ i 4.1.3.5.⁷ AKL wnioskodawcy.

Porównanie GUS vs ETA – porównanie pośrednie

W 4 odnalezionych przeglądach systematycznych: Armstrong 2021, Armstrong 2022, Blauvelt 2022 i Sbidian 2022 przedstawiono wyniki NMA, w ramach którego porównano skuteczność GUS z ETA.

Wyniki metaanaliz sieciowych przeprowadzonych w ramach odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują na istotnie statystycznie większą w grupie GUS niż w grupie ETA szansę uzyskania PASI 100, PASI 90 i PASI 75. Ponadto, wyniki metaanalizy w publikacji Sbidian 2022 wskazują także na przewagę GUS nad ETA w zakresie odpowiedzi na leczenie (PGA 0/1), natomiast różnice między GUS i ETA w zakresie jakości życia nie osiągnęły istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności: GUS vs ETA, porównanie pośrednie [Armstrong 2021, Blauvelt 2022, Sbidian 2022]

Punkt końcowy	NMA: GUS vs ETA				
	Armstrong 2021		Armstrong 2022 okres obs.: 48-56 tyg.	Blauvelt 2022 okres obs.: 52 tyg.	Sbidian 2022 okres obs.: 8-24 tyg.
	okres obs.: 10-16 tyg.	okres obs.: 48-52 tyg.			
PASI 100	OR=11,54 (95%CrI: 7,90; 17,12)	OR=6,05 (95%CrI: 4,15; 8,89)	OR=5,88 (95%CrI: 4,04; 8,64)	RR=4,11 (95%CrI: 3,02; 5,20)	b/d
PASI 90	OR=8,43 (95%CrI: 6,11; 11,82)	OR=5,88 (95%CrI: 4,08; 8,50)	OR=5,70 (95%CrI: 3,97; 8,25)	RR=2,13 (95%CrI: 1,84; 2,41)	RR=2,26 (95%CrI: 2,01; 2,54)
PASI 75	OR=8,65 (95%CrI: 6,27; 12,12)	OR=6,51 (95%CrI: 4,44; 9,61)	OR=6,23 (95%CrI: 4,26; 9,17)	b/d	RR=1,55 (95%CrI: 1,36; 1,76)
PGA 0/1	b/d	b/d	b/d	b/d	RR=1,65 (95%CrI: 1,38; 1,96)
Jakość życia	b/d	b/d	b/d	b/d	SMDs=-0,14 (95%CrI: -0,49; 0,21)

Porównanie GUS vs INF

W 3 odnalezionych przeglądach systematycznych: Armstrong 2021, Blauvelt 2022 i Sbidian 2022 przedstawiono wyniki NMA, w ramach którego porównano skuteczność GUS z INF.

Wyniki 2 metaanaliz sieciowych przeprowadzonych w ramach odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują na istotnie statystycznie większą w grupie GUS niż w grupie INF szansę uzyskania PASI 90 (Armstrong 2021, Blauvelt 2022), PASI 100 i PASI 75 (Armstrong 2021), natomiast w przeglądzie Sbidian 2022 różnice między grupami dla PASI 90 i PASI 75 nie osiągnęły istotności statystycznej.

Ponadto, w publikacji Sbidian 2022 dokonano także porównania GUS vs INF w zakresie uzyskania PGA 0/1 i jakości życia, jednakże uzyskane różnice między porównywanymi terapiami nie osiągnęły istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

⁶ W AKL wnioskodawcy wpisano błędny numer tego rozdziału: zamiast 4.1.3.4. – 4.1.3.1.

⁷ W AKL wnioskodawcy wpisano błędny numer tego rozdziału: zamiast 4.1.3.5. – 4.1.3.1.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności: GUS vs INF, porównanie pośrednie [Armstrong 2021, Blauvelt 2022, Sbidian 2022]

Punkt końcowy	NMA: GUS vs INF		
	Armstrong 2021 okres obs.: 10-16 tyg.	Blauvelt 2022 okres obs.: 52 tyg.	Sbidian 2022 okres obs.: 8-24 tyg.
PASI 100	OR=1,43 (95%CrI: 1,01; 2,04)	b/d	b/d
PASI 90	OR=1,41 (95%CrI: 1,01; 1,99)	RR=1,39 (95%CrI: 1,24; 1,55)	RR=2,08 (95%CI: 0,85; 5,05)
PASI 75	OR=1,47 (95%CrI: 1,01; 2,14)	b/d	RR=1,43 (95%CI: 0,94; 2,19)
PGA 0/1	b/d	b/d	RR=1,28 (95%CI: 0,77; 2,12)
Jakość życia	b/d	b/d	SMD=-0,07 (95%CI: 0,46; 0,33)

Porównanie GUS vs CER

W 3 odnalezionych przeglądach systematycznych: Armstrong 2021, Blauvelt 2022 i Sbidian 2022 przedstawiono wyniki NMA, w ramach którego porównano skuteczność GUS z CER.

Wyniki metaanaliz sieciowych przeprowadzonych w ramach odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują na istotnie statystycznie większą w grupie GUS niż w grupie CER szansę uzyskania PASI 90 (Armstrong 2021, Blauvelt 2022, Sbidian 2022), PASI 100 (Armstrong 2021) i PASI 75 (Armstrong 2021, Sbidian 2022). Natomiast w przeglądzie Sbidian 2022 różnice między grupami w zakresie osiągnięcia PGA 0/1, a także w zakresie jakości życia, nie osiągnęły istotności statystycznej.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności: GUS vs CER, porównanie pośrednie [Armstrong 2021, Blauvelt 2022, Sbidian 2022]

Punkt końcowy	NMA: GUS vs CER		
	Armstrong 2021 okres obs.: 10-16 tyg.	Blauvelt 2022 okres obs.: 52 tyg.	Sbidian 2022 okres obs.: 8-24 tyg.
PASI 100	OR=1,95 (95%CrI: 1,37; 2,78)	b/d	b/d
PASI 90	OR=1,89 (95%CrI: 1,35; 2,63)	RR=1,56 (95%CrI: 1,35; 1,78)	RR=1,81 (95%CI: 1,35; 2,44)
PASI 75	OR=2,00 (95%CrI: 1,39; 2,86)	b/d	RR=1,31 (95%CI: 1,05; 1,62)
PGA 0/1	b/d	b/d	RR=1,29 (95%CI: 0,91; 1,83)
Jakość życia	b/d	b/d	RR=-0,31 (95%CI: -0,79; 0,16)

Porównanie GUS vs TIL

W 2 odnalezionych przeglądach systematycznych: Armstrong 2021 i Sbidian 2022 przedstawiono wyniki NMA, w ramach którego porównano skuteczność GUS z TIL.

Wykazano, iż szansa uzyskania PASI 100 (Armstrong 2021) i PASI 90 (Armstrong 2021, Sbidian 2022) jest istotnie statystycznie większa u pacjentów leczonych GUS niż w grupie stosującej TIL (niezależnie od stosowanej dawki TIL). W przeglądzie Armstrong 2021 również w przypadku PASI 75 wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść GUS względem TIL, natomiast w publikacji Sbidian 2022 różnice pomiędzy porównywanymi terapiami nie osiągnęły istotności statystycznej.

W przeglądzie Sbidian 2022 wskazano także na istotną statystycznie przewagę GUS względem TIL w zakresie uzyskania PGA 0/1, natomiast różnice między GUS a TIL w zakresie jakości życia nie były istotne statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności: GUS vs TIL, porównanie pośrednie [Armstrong 2021, Sbidian 2022]

Punkt końcowy	NMA: GUS vs TIL		
	Armstrong 2021 okres obs.: 10-16 tyg.		Sbidian 2022 okres obs.: 8-24 tyg. TIL 100 i 200
	TIL 100 mg	TIL 200 mg	
PASI 100	OR=3,45 (95%CrI: 2,36; 5,11)	OR=3,05 (95%CrI: 2,09; 4,48)	b/d
PASI 90	OR=3,13 (95%CrI: 2,22; 4,45)	OR=2,82 (95%CrI: 1,99; 3,98)	RR=1,30 (95%CI: 1,01; 1,67)
PASI 75	OR=3,37 (95%CrI: 2,35; 4,86)	OR=3,03 (95%CrI: 2,10; 4,35)	RR=1,17 (95%CI: 0,96; 1,44)
PGA 0/1	b/d	b/d	RR=1,34 (95%CI: 1,01; 1,78)
Jakość życia	b/d	b/d	SMD=0,11 (95%CI: -0,32; 0,55)

Analiza MAIC (van Sanden 2020)

W abstrakcie van Sanden 2020 (okres obserwacji: 12 tyg. i 28 tyg.), w wyniku przeprowadzonego porównania MAIC wskazano, iż pacjenci stosujący terapię GUS mieli istotnie statystycznie większą szansę uzyskania PASI 90 niż pacjenci leczeni TIL w dawce 100 mg.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności: GUS vs TIL, porównanie pośrednie [van Sanden 2020]

Punkt końcowy		MAIC: GUS vs TIL 100 mg	
		okres obs.: 12 tyg.	okres obs.: 28 tyg.
PASI 90	% (GUS vs TIL)	57,8% vs 36,7%	77,0% vs 51,9%
	OR (95% CI)	2,365 (1,845; 3,030), p<0,0001	3,097 (2,371; 4,047), p<0,0001

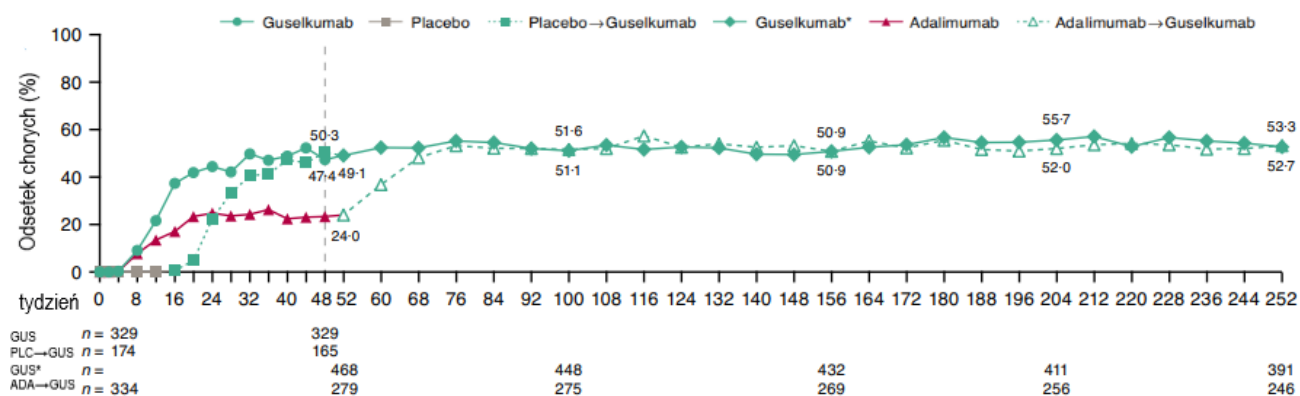
Ponadto, autorzy publikacji van Sanden 2020 wskazali, iż podobne wyniki uzyskano dla porównania GUS vs TIL 200 mg, a także, że pacjenci stosujący GUS mieli lepsze wyniki niż pacjenci leczeni TIL w zakresie uzyskania PASI 75 i PASI 100, jednakże nie przedstawili szczegółowych wyników.

Skuteczność długookresowa

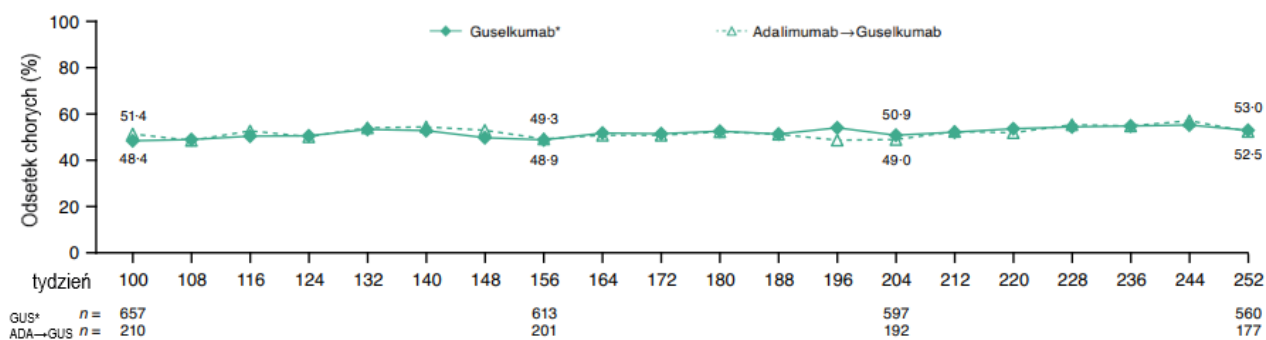
Wyniki dla długookresowej oceny skuteczności stosowania GUS przedstawiono w AKL wnioskodawcy na podstawie wyników uzyskanych z badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Reich 2021, Griffiths 2022) w okresie obserwacji do 252 tygodni. W niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji.

Wykazano, iż częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100, a także skuteczność terapii oceniana w skali IGA wśród chorych odpowiadających na leczenie GUS utrzymywała się na względnie stałym poziomie w analizowanych okresach obserwacji.

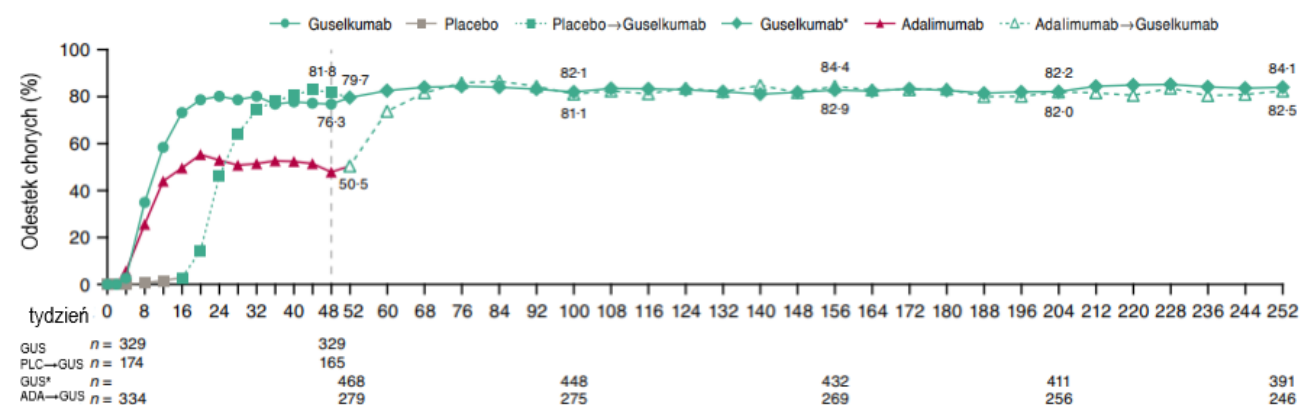
Szczegóły przedstawiono na wykresach poniżej.

PASI 100

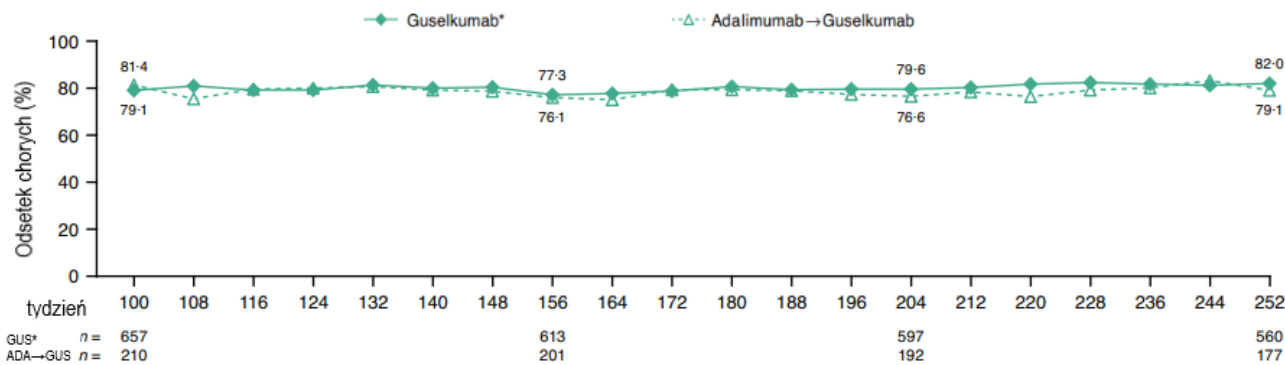
Ryc. 3. Wyniki analizy skuteczności długookresowej GUS: liczba chorych, u których raportowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 100, okres obserwacji: do 252 tyg. [VOYAGE 1 (Reich 2021)]



Ryc. 4. Wyniki analizy skuteczności długookresowej GUS: liczba chorych, u których raportowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 100, okres obserwacji: do 252 tyg. [VOYAGE 2 (Reich 2021)]

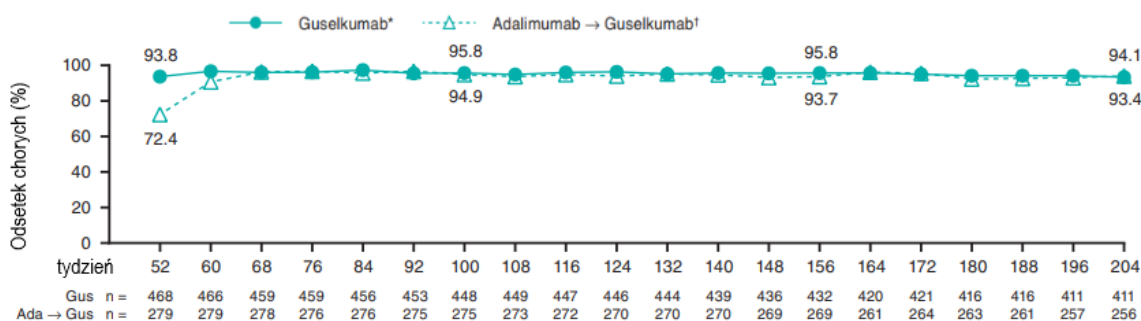
PASI 90

Ryc. 5. Wyniki analizy skuteczności długookresowej GUS: liczba chorych, u których raportowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 90, okres obserwacji: do 252 tyg. [VOYAGE 1 (Reich 2021)]



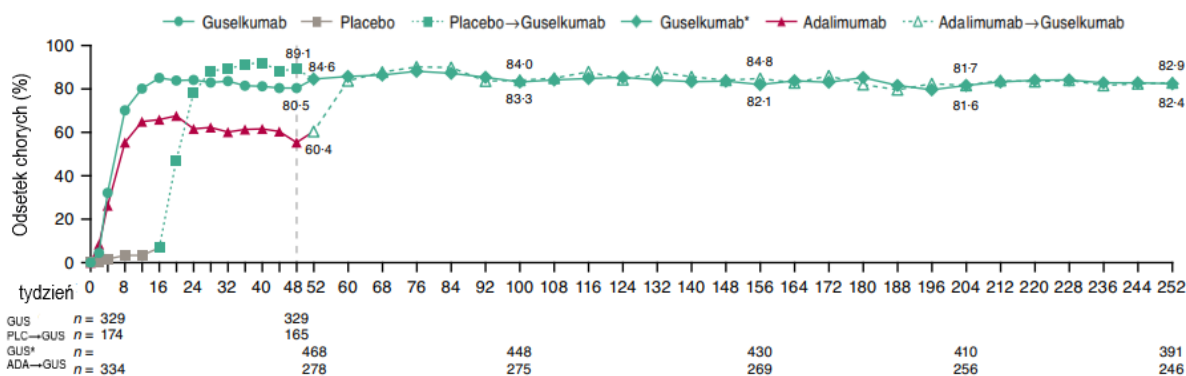
Ryc. 6. Wyniki analizy skuteczności długookresowej GUS: liczba chorych, u których raportowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 90, okres obserwacji: do 252 tyg. [VOYAGE 2 (Reich 2021)]

PASI 75

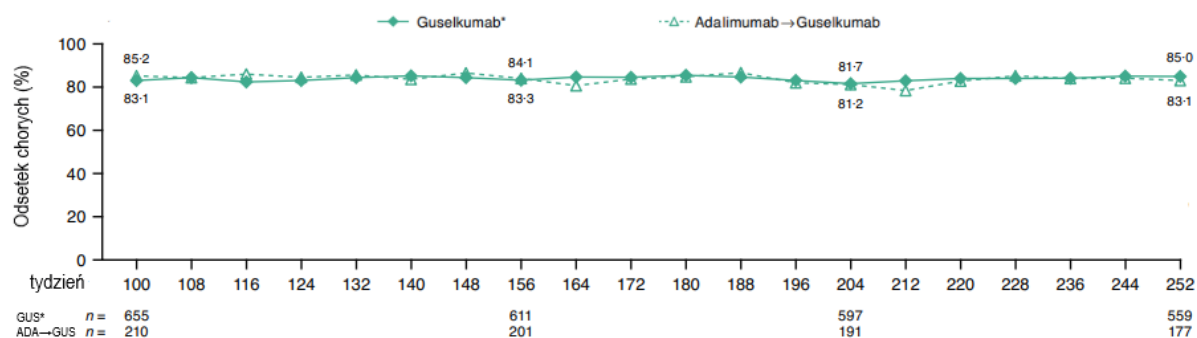


Ryc. 7. Wyniki analizy skuteczności długookresowej GUS: liczba chorych, u których raportowano odpowiedź na leczenie w skali PASI 75, okres obserwacji: do 204 tyg. [VOYAGE 1 (Griffiths 2022)]

IGA 0/1

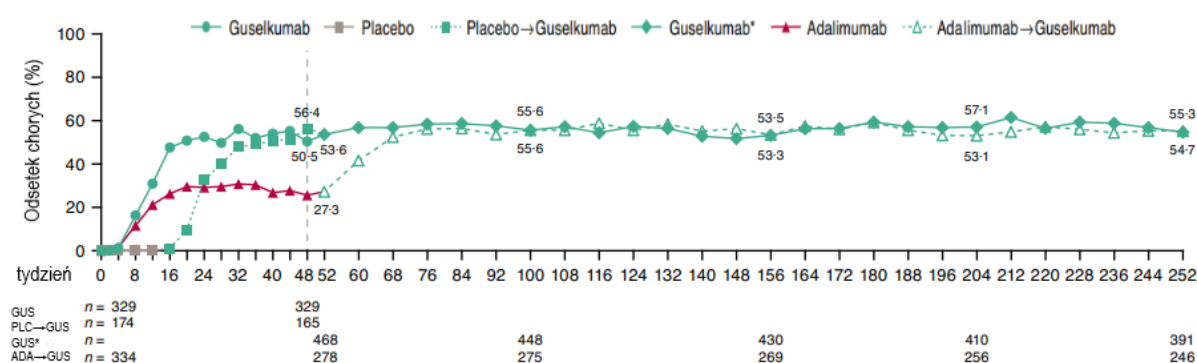


Ryc. 8. Wyniki analizy skuteczności długookresowej GUS: liczba chorych, u których raportowano odpowiedź IGA 0/1, okres obserwacji: do 252 tyg. [VOYAGE 1 (Reich 2021)]

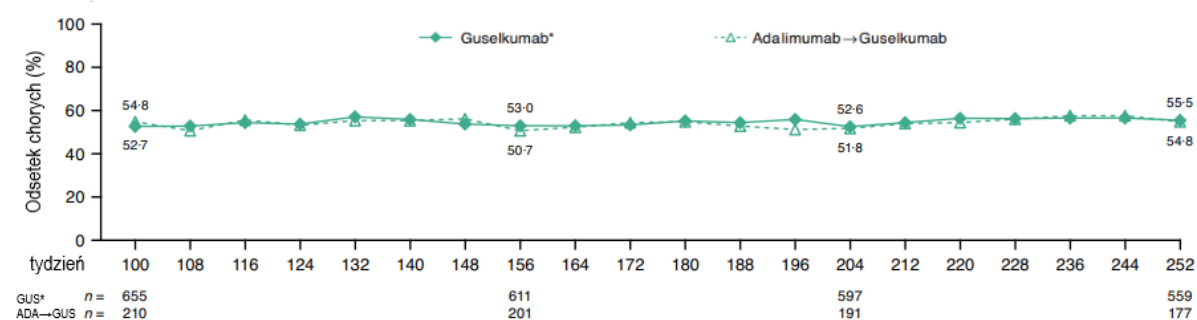


Ryc. 9. Wyniki analizy skuteczności długookresowej GUS: liczba chorych, u których raportowano odpowiedź IGA 0/1, okres obserwacji: do 252 tyg. [VOYAGE 2 (Reich 2021)]

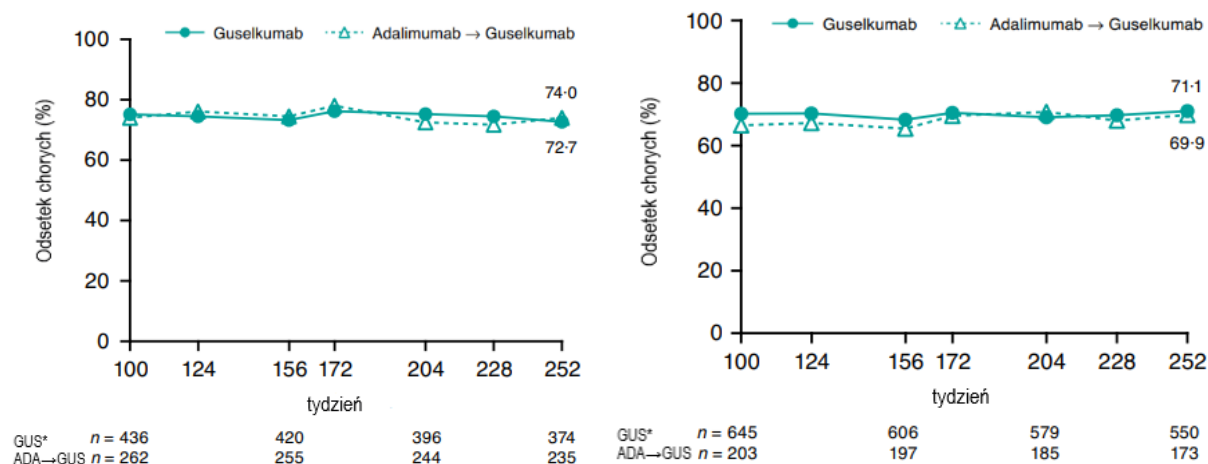
IGA 0



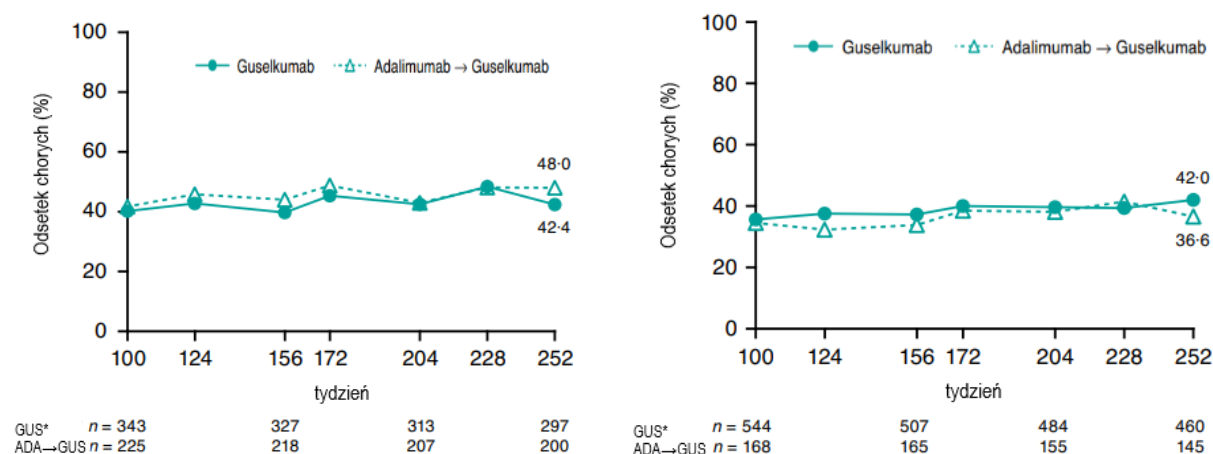
Ryc. 10. Wyniki analizy skuteczności długookresowej GUS: liczba chorych, u których raportowano odpowiedź IGA 0, okres obserwacji: do 252 tyg. [VOYAGE 1 (Reich 2021)]



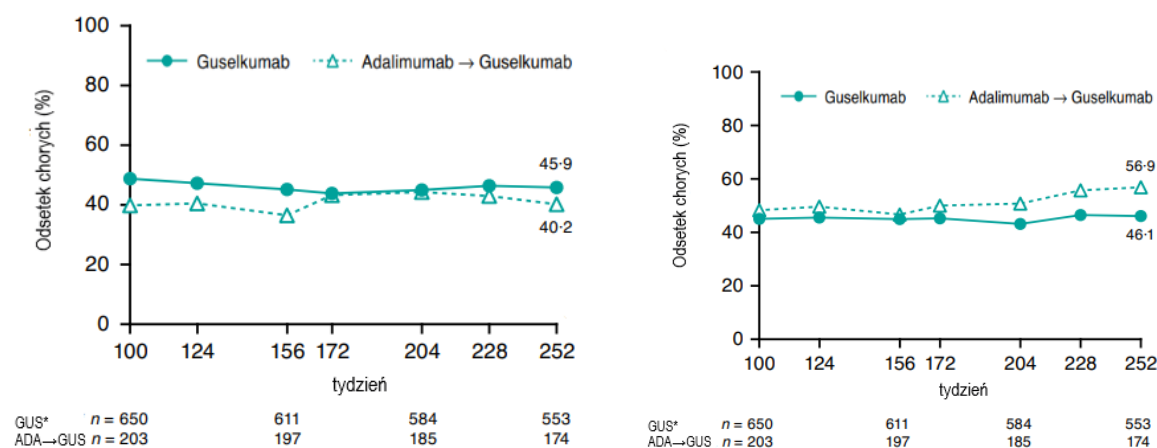
Ryc. 11. Wyniki analizy skuteczności długookresowej GUS: liczba chorych, u których raportowano odpowiedź IGA 0, okres obserwacji: do 252 tyg. [VOYAGE 2 (Reich 2021)]

Jakość życia

Ryc. 12. Wyniki analizy skuteczności długookresowej GUS: liczba chorych, u których raportowano odpowiedź DLQI 0/1, okres obserwacji: do 252 tyg. [odpowiednio: VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Reich 2021)]



Ryc. 13. Wyniki analizy skuteczności długookresowej GUS: liczba chorych, u których raportowano wynik w skali objawów przedmiotowych=0, okres obserwacji: do 252 tyg. [odpowiednio: VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Reich 2021)]



Ryc. 14. Wyniki analizy skuteczności długookresowej GUS: liczba chorych, u których odnotowano ≥ 5 pkt. poprawę w kwestionariuszu SF-36, okres obserwacji: do 252 tyg. [odpowiednio: VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Reich 2021)]

Pozostałe wyniki dotyczące jakości życia podczas długookresowej oceny skuteczności GUS znajdują się w rozdz. 7.1.3. AKL wnioskodawcy.

Długookresowa skuteczność GUS vs ADA, ETA, CER, INF i TIL

W AKL wnioskodawcy została także przedstawiona długookresowa ocena skuteczności komparatorów: ADA, ETA, CER, INF i TIL

Wskazano, iż częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100, wśród chorych odpowiadających na leczenie poszczególnymi terapiami utrzymywała się na względnie stałym poziomie w analizowanych czasach obserwacji.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie długookresowych wyników dotyczących skuteczności GUS i komparatorów (tj. ADA, ETA, CER, INF i TIL), szczegółowe informacje znajdują się w rozdz. 8. i 9. AKL wnioskodawcy.

Tabela 27. Wyniki długookresowej analizy skuteczności: GUS vs ADA, ETA, CER, INF, TIL, zestawienie wyników

Punkt końcowy		GUS		ADA	ETA	CER	INF	TIL	
		Griffiths 2002, Reich 2021		Gordon 2012	Tyning 2007	Warren 2021	Shear 2014	Thaci 2021	
PASI 100	% chorych	GUS→GUS, ADA→GUS: 52%	GUS→GUS, ADA→GUS: 51%	ADA→ADA: 35%	bd	bd	bd	TIL 100 mg: 30%, TIL 200 mg: 38%	ETA→TIL 200 mg: 19%
	okres obs.	48-252 tyg.	100-252 tyg.	52-160 tyg.				28-244 tyg.	52-244 tyg.
PASI 90	% chorych	GUS→GUS, ADA→GUS: 82%	GUS→GUS, ADA→GUS: 78%	ADA→ADA: 60%	ETA→ETA, PLC→ETA 30%	CER 400mg→ CER 200mg 70%	INF→INF: 45%	TIL 100 mg: 68%, TIL 200 mg: 70%	ETA→TIL 200 mg: 45%
	okres obs.	48-252 tyg.	100-252 tyg.	52-160 tyg.	12-96 tyg.	48-144 tyg.	50-98 tyg.	28-244 tyg.	52-244 tyg.
PASI 75	% chorych	GUS→GUS, ADA→GUS: 95%		ADA→ADA: 82%	ETA→ETA, PLC→ETA 60%	CER 400mg→ CER 200mg 85%	INF→INF: 65%	TIL 100 mg, TIL 200 mg: 95%,	ETA→TIL 200 mg: 80%
	okres obs.	52-204 tyg.		52-160 tyg.	12-96 tyg.	48-144 tyg.	50-98 tyg.	28-244 tyg.	52-244 tyg.

Skuteczność praktyczna***PERSIST***

W badaniu PERSIST wykazano skuteczność GUS w skali PASI. W 28 tyg. okresie obserwacji u pacjentów leczonych GUS wartość PASI została zredukowana o około 74% (średnio z 16,4 do 3,0).

W populacji ogólnej badania, w 28 ty. okresie obserwacji odpowiedź PASI 100 uzyskało 29% pacjentów, PASI 90: 55%, a PASI 75: 77%. Natomiast w 52 tyg. okresie obserwacji stwierdzono wzrost częstości występowania odpowiedzi PASI 100 i PASI 90 – parametry te osiągnęło odpowiednio: 40% i 63% pacjentów.

W 28. tygodniu 57% pacjentów leczonych GUS osiągnęło wynik DLQI ≤ 1 (oznaczający: brak wpływu łuszczycy na jakość życia chorych), natomiast w 52 tyg. obserwacji wynik DLQI ≤ 1 osiągnęło 65% pacjentów. Średni wynik DLQI po 28 ty. terapii GUS wyniósł 2,8 (rozumiany jako: mały wpływ łuszczycy na jakość życia chorych).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności praktycznej: GUS [PERSIST (Gerdes 2021, Hoffman 2021)]

Punkt końcowy		Okres obserwacji	N	Wynik	
Bezwzględna wartość PASI, średnia (95% CI)		28 tyg.	266	3,0 (2,3; 3,6)	
Względna zmiana względem wartości początkowej, średnia (95% CI)				-73,9% (-85,3; -62,5)	
Odsetek chorych leczonych GUS, którzy uzyskali bezwzględny wynik:	PASI ≤ 5 (baseline: 8,6%)			83,1%	
	PASI ≤ 3 (baseline: 5,0%)			79,7%	
	PASI ≤ 1 (baseline: 1,3%)	50,8%			
PASI 100	populacja ogółem	28 tyg.	266	28,9%	
	brak wcześniejszego leczenia biologicznego	52 tyg.	303	40,4%	
		28 tyg.	133	39,1%	
PASI 90	populacja ogółem	52 tyg.	303	50,4%	
		28 tyg.	266	55,3%	
	brak wcześniejszego leczenia biologicznego	52 tyg.	303	62,9%	
PASI 75	populacja ogółem	28 tyg.	133	69,9%	
		52 tyg.	303	62,9%	
	brak wcześniejszego leczenia biologicznego	28 tyg.	133	89,5%	
Średni wynik kwestionariusza DLQI (baseline: 13,7)		28 tyg.	264	2,8	
Częstość osiągnięcia przez pacjentów ustalonych średnich wyników DLQI ⁸	DLQI 0-1 (baseline: 4,0%)			52 tyg.	56,8%
	DLQI 2-5 (baseline: 11,0%)			28 tyg.	64,6%
	DLQI 6-10 (baseline: 22,4%)				25,8%
	DLQI 11-20 (baseline: 42,5%)				10,6%
	DLQI 21-30 (baseline: 20,1%)				6,4%
		0,4%			

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych ocenianych w badaniu PERSIST: wyniki PASI w poszczególnych podgrupach pacjentów (m.in. podgrupy z ŁZS i bez ŁZS, podział ze względu na BMI pacjentów), PGA w podziale na obszary ciała zajęte przez zmiany łuszczycowe z początkowym wynikiem w skali PGA ≥ 2 punkty oraz pozostałych parametrów odnoszących się do jakości życia przedstawiono w rozdz. 10.1.1. AKL wnioskodawcy.

Bardazzi 2022

W badaniu Bardazzi 2022 odnotowano redukcję średniego wyniku PASI: początkowo wynosił on 14,2, natomiast po 60 tyg. terapii GUS: 0,14. U wszystkich pacjentów stwierdzono PASI ≤ 3 . Stwierdzono także wzrost odsetków pacjentów, którzy osiągnęli PASI 100, PASI 90 i PASI 75 (początkowo nienotowane u żadnego pacjenta włączonego do badania), w 60 tyg. obserwacji PASI 100 osiągnęło 84% pacjentów, PASI 90: 97%, a PASI 75: wszyscy pacjenci.

⁸ Wynik DLQI: 0-1 brak wpływu łuszczycy na jakość życia chorych; 2-5 mały wpływ; 6-10 umiarkowany wpływ; 11-20 duży wpływ; 21-30 bardzo duży wpływ łuszczycy na jakość życia chorych.

Stwierdzono również redukcję wyniku NAPSİ: początkowo wynosił on 31,68, natomiast po 60 tyg. terapii średni wynik NAPSİ wynosił 4,17.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności praktycznej: GUS [Bardazzi 2022]

Punkt końcowy	N	Wartość początkowa (baseline)	Okres obserwacji	Wynik
PASI, średnia	21	14,2	60 tyg.	0,14
PASI ≤ 3		0%		100%
PASI 100				83,9%
PASI 90				96,8%
PASI 75				100%
NAPSİ, średnia		31,68		4,17

Del Alcázar 2021

W badaniu Del Alcázar 2021 odnotowano redukcję średniego wyniku PASI: początkowo wynosił on 11,1, natomiast po 24 tyg. terapii GUS: 1,7 (według autorów badania różnica ta była istotna statystycznie). Po 24 tyg. terapii GUS 86% pacjentów uzyskało PASI ≤ 4, a 78%: PASI ≤ 2.

W 24 tyg. obserwacji PASI 100 osiągnęło 50% pacjentów, a PASI 90: 59%.

Aktywność choroby oceniano na podstawie wyników PGA i BSA. W 24 tyg. obserwacji średnia wartość PGA uległa redukcji o 2,2 pkt, a średnia wartość BSA uległa redukcji o 11,3 pkt.

W badaniu Del Alcázar 2021 odnotowano także poprawę jakości życia u pacjentów leczonych GUS – średnia redukcja wyniku DLQI wyniosła prawie 10 pkt.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności praktycznej: GUS [Del Alcázar 2021]

Punkt końcowy	N	Okres obserwacji	Wynik	
Średnia poprawa wyniku PASI (baseline: 11,1)	249	24 tyg.	1,7	
Odsetek chorych leczonych GUS, którzy uzyskali:			PASI ≤ 4	85,9%
			PASI ≤ 2	77,9%
PASI 100			49,0%	
PASI 90			59,4%	
Średnia poprawa, MD (95% CI)			PGA	-2,2 (-2,5; -2,1)
	BSA	-11,3 (-12,9; -9,7)		
	DLQI	-9,9 (-11,1; -8,9)		

Pozostałe wyniki badania Del Alcázar 2021, w tym przeprowadzonej dwuwariantowej analizy zmiennych i analizy wielowariantowej, przedstawiono w rozdz. 10.1.3. AKL wnioskodawcy.

Hung 2021

Wyniki badania Hung 2021 dla 36 tyg. okresu obserwacji odsetek pacjentów, którzy uzyskali PASI 90 wyniósł 37%, natomiast 67% pacjentów uzyskało PASI 75.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Wyniki analizy skuteczności praktycznej: GUS [Hung 2021]

Punkt końcowy	N	Okres obserwacji	Wynik
PASI 90	135	36 tyg.	37%
PASI 75			67%
Pacjenci, u których zastosowano wcześniejsze leczenie systemowe, n (%) / średnia (SD)			PASI 75
	brak PASI 75	21 (95,45)	

Punkt końcowy	N	Okres obserwacji	Wynik
Związek braku wcześniejszego leczenia biologicznego z odpowiedzią PASI 75		28 tyg.	OR=1,00

Pozostałe wyniki badania Hung 2021, w tym przeprowadzonej analizy jednoczynnikowej predyktorów odpowiedzi PASI 75, przedstawiono w rozdz. 10.1.4. AKL wnioskodawcy.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wnioskodawca zwrócił uwagę, iż w badaniach włączonych do AKL wnioskodawcy „terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. good clinical practice – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.”

Porównanie GUS vs ADA – porównanie bezpośrednie

Zgony

W 48 tyg. okresie obserwacji w żadnym badaniu (VOYAGE 1, VOYAGE 2) nie odnotowano żadnego zgonu w grupie stosującej GUS, natomiast w badaniu VOYAGE 1 odnotowano 1 przypadek zgonu w grupie ADA (spowodowany gronkowcowym zapaleniem płuc).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa: zgony: GUS vs ADA, porównanie bezpośrednie [VOYAGE 1, VOYAGE 2]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		OR (95% CI)
			GUS	ADA	
Zgony	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48 tyg.	0/329 (0%)	1/333 (0,3%)	0,14 (0,003; 6,90)
	VOYAGE 2 (Reich 2017)		0/494 (0%)	0/248 (0%)	niemożliwe do obliczenia
	Metaanaliza: zgony (okres obs.: 48 tyg.)				0,14 (0,000; 6,90)

Zdarzenia niepożądane (AEs)

Zarówno w badaniach VOYAGE 1 i VOYAGE 2, jak i w wyniku przeprowadzonej metaanalizy wyników z tych badań (dla 16 tyg. okresu obserwacji) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między GUS a ADA w zakresie częstości występowania: AEs ogółem, zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, ale wymagających terapii oraz zapalenia nosogardzieli.

W oparciu o wyniki metaanalizy, stwierdzono, że w 16 tyg. okresie obserwacji, w grupie GUS istotnie statystycznie częściej niż w grupie ADA raportowano występowanie zapalenia górnych dróg oddechowych (NNH=50). Ponadto, w badaniu VOYAGE 2 stwierdzono istotnie statystycznie częstsze występowanie bólów głowy w 16 tyg. okresie obserwacji w grupie GUS niż w grupie ADA (NNH=33), natomiast w badaniu VOYAGE 1 różnice między GUS i ADA w zakresie tego punktu końcowego ani w krótszym (16 tyg.) ani dłuższym (48 tyg.) okresie obserwacji nie osiągnęły istotności statystycznej.

W zakresie częstości występowania rumienia w miejscu wstrzyknięcia wyniki między badaniami były rozbieżne: w badaniu VOYAGE 1, wyniki zarówno w krótszym (16 tyg.) i dłuższym (48 tyg.) okresie obserwacji wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania rumienia w miejscu wstrzyknięcia w grupie GUS w porównaniu do pacjentów stosujących ADA (odpowiednio: NNT=34 i NNT=25). Natomiast w badaniu VOYAGE 1 (w 16 tyg. okresie obserwacji) wykazano, że rumień w miejscu wstrzyknięcia raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie GUS niż ADA (NNH=25).

Z kolei na podstawie badania VOYAGE 1 wykazano znamienne statystycznie wyższą częstość występowania rumienia w miejscu wstrzyknięcia w grupie chorych poddanych terapii adalimumabem (2,4% vs 6,6%) w czasie 48 tygodni.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa: AEs: GUS vs ADA, porównanie bezpośrednie [VOYAGE 1, VOYAGE 2]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obs.	n/N (%)		OR (95% CI)	NNH/NNH (95% CI)
			GUS	ADA		
AEs – ogółem	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	16 tyg.	170/329 (51,7)	170/333 (51,1)	1,03 (0,76; 1,39)	-
	VOYAGE 2 (Reich 2017)		235/494 (47,6)	120/248 (48,4)	0,97 (0,71; 1,31)	-
	Metaanaliza: AEs (okres obs.: 16 tyg.)				1,00 (0,80; 1,24)	-
	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48 tyg.	243/329 (73,9)	248/333 (74,5)	0,97 (0,68; 1,37)	-
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze – ogółem	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	16 tyg.	85/329 (25,8)	85/333 (25,5)	1,02 (0,72; 1,44)	-
	VOYAGE 2 (Reich 2017)		106/494 (21,5)	58/248 (23,4)	0,89 (0,62; 1,29)	-
	Metaanaliza: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (okres obs.: 16 tyg.)				0,96 (0,74; 1,23)	-
	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48 tyg.	172/329 (52,3)	167/333 (50,2)	1,09 (0,80; 1,48)	-
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze – ogółem, wymagające terapii	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	16 tyg.	20/329 (6,1)	24/333 (7,2)	0,83 (0,45; 1,54)	-
	VOYAGE 2 (Reich 2017)		35/494 (7,1)	19/248 (7,7)	0,92 (0,51; 1,64)	-
	Metaanaliza: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, wymagające terapii (okres obs.: 16 tyg.)				0,88 (0,58; 1,34)	-
	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48 tyg.	54/329 (16,4)	60/333 (18,0)	0,89 (0,60; 1,34)	-
Zapalenie nosogardzieli	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	16 tyg.	30/329 (9,1)	35/333 (10,5)	0,85 (0,51; 1,43)	-
	VOYAGE 2 (Reich 2017)		35/494 (7,1)	20/248 (8,1)	0,87 (0,49; 1,54)	-
	Metaanaliza: zapalenie nosogardzieli (okres obs.: 16 tyg.)				0,86 (0,59; 1,26)	-
	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48 tyg.	83/329 (25,2)	74/333 (22,2)	1,18 (0,82; 1,69)	-
Zapalenie górnych dróg oddechowych	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	16 tyg.	25/329 (7,6)	16/333 (4,8)	1,63 (0,85; 3,11)	-
	VOYAGE 2 (Reich 2017)		16/494 (3,2)	4/248 (1,6)	2,04 (0,68; 6,17)	-
	Metaanaliza: zapalenie górnych dróg oddechowych (okres obs.: 16 tyg.)				1,74 (1,00; 3,03)	NNH=50 (25; n/o)
	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48 tyg.	47/329 (14,3)	42/333 (12,6)	1,15 (0,74; 1,81)	-
Ból głowy	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	16 tyg.	12/329 (3,6)	13/333 (3,9)	0,93 (0,42; 2,07)	-
	VOYAGE 2 (Reich 2017)		25/494 (5,1)	5/248 (2,0)	2,59 (0,98; 6,85)	NNH=33 (16;250)
	Metaanaliza: ból głowy (okres obs.: 16 tyg.)				1,50 (0,55; 4,09)	-
	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48 tyg.	18/329 (5,5)	25/333 (7,5)	0,71 (0,38; 1,33)	-
MACE	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	16 tyg.	1/329 (0,3)	1/333 (0,3)	1,01 (0,06; 16,25)	-
	VOYAGE 2 (Reich 2017)		0/494 (0,0)	1/248 (0,4)	0,05 (0,0008; 3,20)	-
	Metaanaliza: MACE (okres obs.: 16 tyg.)				0,45 (0,06; 3,25)	-
	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48 tyg.	1/329 (0,3)	1/333 (0,3)	1,01 (0,06; 16,25)	-
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	16 tyg.	6/329 (1,8)	15/333 (4,5)	0,39 (0,15; 1,03)	NNT=34 (20; 3334)
	VOYAGE 2 (Reich 2017)		34/494 (6,9)	6/248 (2,6)	2,98 (1,23; 7,20)	NNH=25 (14; 50)
	Metaanaliza: rumień w miejscu wstrzyknięcia (okres obs.: 16 tyg.)				1,27 (0,72; 2,22)	-
	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48 tyg.	8/329 (2,4)	22/333 (6,6)	0,35 (0,15; 0,80)	NNT=25 (15; 100)

Skróty: n/o – nie osiągnięto

W badaniu VOYAGE 1 przedstawiono także wyniki odnoszące się do zaburzeń skóry i tkanki łącznej (świąd) oraz zaburzeń mięśniowo-szkieletowych (ból stawów, ból pleców), jednakże różnice między porównywanymi grupami (GUS vs ADA) nie były istotne statystycznie. Ponadto, w badaniach VOYAGE 1 i VOYAGE 2 raportowano także pojedyncze przypadki występowania nowotworów, jednak różnice między porównywanymi grupami (GUS vs ADA) nie osiągnęły istotności statystycznej (patrz rozdz. 4.2.3. AKL wnioskodawcy).

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

Zarówno wyniki przeprowadzonej metaanalizy badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 w zakresie częstości występowania SAEs ogółem i występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem w 16 tyg. okresie obserwacji, jak i wyniki badania VOYAGE 1 dla ww. punktów końcowych ocenianych w 48 tyg. okresie obserwacji, nie wykazały różnic istotnych statystycznie między porównywanymi grupami (tj. GUS vs ADA).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Wyniki analizy bezpieczeństwa: SAEs: GUS vs ADA, porównanie bezpośrednie [VOYAGE 1, VOYAGE 2]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		OR (95% CI)
			GUS	ADA	
SAEs – ogółem	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	16 tyg.	8/329 (2,4)	6/333 (1,8)	1,36(0,47; 3,96)
	VOYAGE 2 (Reich 2017)		8/494 (1,6)	6/248 (2,4)	0,66 (0,23; 1,93)
	Metaanaliza: SAEs (okres obs.: 16 tyg.)				
	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48 tyg.	16/329 (4,9)	15/333 (4,5)	1,08 (0,53; 2,23)
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze – ogółem	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	16 tyg.	0/329 (0,0)	2/333 (0,6)	0,14 (0,01; 2,19)
	VOYAGE 2 (Reich 2017)		1/494 (0,2)	2/248 (0,8)	0,25 (0,02; 2,76)
	Metaanaliza: ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze (okres obs.: 16 tyg.)				
	VOYAGE 1 (Blauvelt 2017)	48 tyg.	2/329 (0,6)*	3/333 (0,9)*	0,67 (0,11; 4,05)

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

Również w zakresie częstości występowania poszczególnych ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych, tj. zapalenia oskrzeli, róży, zakażeń tkanek miękkich, gruźlicy oraz ropnia w miejscu wstrzyknięcia nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między GUS i ADA (badanie VOYAGE 2, okres obserwacji: 28 tyg.) (patrz rozdz. 4.2.2. AKL wnioskodawcy).

Porównanie GUS vs ETA, INF, CER, TIL – porównanie pośrednie

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach przeglądu systematycznego Sbidian 2022 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między GUS a ETA, INF, CER i TIL w zakresie częstości występowania AEs ogółem i SAEs ogółem.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki analizy bezpieczeństwa – porównanie pośrednie GUS vs ETA, INF, CER i TIL (Sbidian 2022)

Punkt końcowy	RR (95% CI)			
	GUS vs ETA	GUS vs INF	GUS vs CER	GUS vs TIL
AEs ogółem	0,96 (0,87; 1,06)	1,11 (0,96; 1,27)	1,08 (0,94; 1,24)	1,14 (0,98; 1,32)
SAEs ogółem	1,14 (0,68; 1,89)	1,31 (0,58; 2,95)	1,29 (0,53; 3,18)	1,14 (0,48; 2,68)

Długookresowe bezpieczeństwo GUS

Analizę długookresowego bezpieczeństwa GUS w analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie publikacji Blauvelt 2021, w której przedstawiono zbiorcze wyniki bezpieczeństwa z badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2 uzyskane w czasie 264 tygodni (pacjenci ostatnią dawkę GUS przyjęli w 252 tyg.). Ocena bezpieczeństwa przeprowadzono dla pacjentów: którzy byli pierwotnie zrandomizowani do grupy GUS, dla pacjentów, którzy pierwotnie byli zrandomizowani do grupy ADA a następnie byli leczeni GUS oraz łącznie dla obu tych grup.

Wyniki przedstawiono jako liczba zdarzeń na 100 pacjentolat (PY) lub (w przypadku nowotworów złośliwych) – jako liczba chorych ze zdarzeniami/100 PY. Całkowity okres obserwacji wyrażony w PY wyniósł 7 166 dla wszystkich chorych, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę GUS.

Zgony

W 264 tyg. okresie obserwacji, w badaniu VOYAGE 1 zareportowano 5 zgonów (w grupie GUS po 1 przypadku spowodowanym: niewydolnością wątroby, rakiem nęcki, samobójstwem i gwałtownym oraz 1 przypadek w grupie ADA→GUS z powodu udaru mózgu). Natomiast w badaniu VOYAGE 2 doszło do 4 zgonów w 264 tyg. okresie obserwacji (w grupie GUS 1 przypadek spowodowany śpiączką cukrzycową oraz w grupie ADA→GUS po 1 przypadku spowodowanym: rakiem oskrzeli, zawałem mięśnia sercowego i nagły zgon z niewyjaśnionych przyczyn).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Wyniki długookresowej analizy bezpieczeństwa GUS: zgony [VOYAGE 1, VOYAGE 2 (Blauvelt 2021)]

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	n
Zgon	VOYAGE 1	264 tyg.	5
	VOYAGE 2		4

AEs i SAEs

Wskaźnik częstości występowania AEs u pacjentów stosujących GUS ogółem (tj. dla grup: GUS→GUS + ADA→GUS) wyniósł 149/100 PY, a wskaźnik częstości występowania SAEs wyniósł 5,01/100 PY. Najczęściej raportowanymi AEs były zakażenia (wskaźnik: 60,61/100 PY); wskaźnik częstości występowania zakażeń, które wymagały leczenia wyniósł 18,53/100 PY, a wskaźnik dla ciężkich zakażeń: 0,85/100 PY. Autorzy badania wskazali, iż najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami były: zapalenie wyrostka robaczkowego (n=8 pacjentów), zapalenie tkanki łącznej (n=8) i zapalenie płuc (n=7). Ciężkimi zakażeniami występującymi u >1 chorego były zapalenie uchyłków i róża (n=3).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Wyniki długookresowej analizy bezpieczeństwa GUS: zdarzenia niepożądane, okres obserwacji: 264 tyg. [VOYAGE 1, VOYAGE 2 (Blauvelt 2021)]

Punkt końcowy		Liczba zdarzeń/100 PY (95% CI)		
		GUS→GUS	ADA→GUS	GUS ogółem (GUS→GUS + ADA→GUS)
AEs	ogółem	155 (152; 159)	133 (128; 138)	149 (147; 152)
	prowadzące do przerwania leczenia	1,45 (1,14; 1,81)	1,46 (0,97; 2,12)	1,45 (1,19; 1,76)
SAEs		5,18 (4,58; 5,83)	4,55 (3,64; 5,61)	5,01 (4,50; 5,56)
Zakażenia		61,99 (59,88; 64,16)	56,79 (53,47; 60,27)	60,61 (58,82; 62,44)
Zakażenia wymagające leczenia		19,09 (17,93; 20,31)	17,00 (15,20; 18,95)	18,53 (17,55; 19,56)
Ciężkie zakażenia		0,97 (0,72; 1,28)	0,52 (0,25; 0,96)	0,85 (0,65; 1,09)
Nowotwory złośliwe		0,75 (0,53; 1,02)	0,74 (0,40; 1,24)	0,74 (0,56; 0,97)
NMSC		0,31 (0,17; 0,50)	0,42 (0,18; 0,83)	0,34 (0,22; 0,50)
Rak skóry inny niż NMSC		0,50 (0,32; 0,73)	0,31 (0,12; 0,68)	0,45 (0,31; 0,63)
Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)*		0,30 (0,17; 0,49)	0,26 (0,08; 0,61)	0,29 (0,18; 0,45)

* MACE obejmowały: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem oraz udar mózgu niezakończony zgonem

W publikacji Blauvelt 2021 przedstawiono także zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa stosowania GUS (w postaci wskaźników częstości występowania zdarzeń w przeliczeniu na 100 PY) dla poszczególnych lat terapii GUS.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Wyniki długookresowej analizy bezpieczeństwa GUS: częstość występowania AEs w podziale na kolejne lata, okres obserwacji: 264 tyg. [VOYAGE 1, VOYAGE 2 (Blauvelt 2021)]

Punkt końcowy		Liczba zdarzeń/100 PY (95% CI)				
		I rok* N=1 721	II rok** N=1 609	III rok*** N=1 536	IV rok^ N=1 470	V rok^^ N=1 361
AEs	ogółem	228 (221; 236)	155 (149; 161)	134 (128; 140)	115 (109; 120)	83 (77; 120)
	prowadzące do przerwania leczenia	2,11 (1,47; 2,93)	1,46 (0,93; 2,20)	1,54 (0,97; 2,30)	1,34 (0,81; 2,09)	0,39 (0,11; 1,00)
SAEs		5,96 (4,84; 7,25)	5,92 (4,78; 7,26)	4,21 (3,23; 5,38)	4,87 (3,79; 6,16)	3,43 (2,39; 4,77)
Zakażenia		88,70 (84,23; 93,34)	61,84 (58,01; 65,85)	57,37 (53,59; 61,33)	47,49 (43,97; 51,22)	35,90 (32,31; 39,77)
Zakażenia wymagające leczenia		25,39 (23,03; 27,94)	19,23 (17,12; 21,53)	17,23 (15,19; 19,47)	16,02 (14,00; 18,24)	11,67 (9,67; 13,97)
Ciężkie zakażenia		0,78 (0,42; 1,34)	1,02 (0,58; 1,65)	0,80 (0,41; 1,40)	0,99 (0,54; 1,66)	0,59 (0,22; 1,28)
Nowotwory złośliwe		0,91 (0,51; 1,49)	0,83 (0,44; 1,42)	0,54 (0,23; 1,06)	1,00 (0,55; 1,67)	0,30 (0,06; 0,87)
NMSC		0,60 (0,29; 1,11)	0,19 (0,04; 0,56)	0,27 (0,07; 0,69)	0,50 (0,20; 1,03)	0,00 (0,00; 0,30)

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 PY (95% CI)				
	I rok* N=1 721	II rok** N=1 609	III rok*** N=1 536	IV rok^ N=1 470	V rok^^ N=1 361
Rak skóry inny niż NMSC	0,30 (0,10; 0,70)	0,64 (0,31; 1,17)	0,40 (0,15; 0,87)	0,57 (0,24; 1,11)	0,29 (0,06; 0,86)
Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE)	0,24 (0,07; 0,62)	0,45 (0,18; 0,92)	0,20 (0,04; 0,59)	0,28 (0,08; 0,72)	0,29 (0,06; 0,86)

* zdarzenie uwzględniano, jeśli wystąpiło w czasie 52 tyg. po pierwszym podaniu GUS

** zdarzenie uwzględniano, jeśli wystąpiło między 52. a 104. tyg. po pierwszym podaniu GUS

*** zdarzenie uwzględniano, jeśli wystąpiło między 104. a 156. tyg. po pierwszym podaniu GUS

^ zdarzenie uwzględniano, jeśli wystąpiło między 156. a 208. tyg. po pierwszym podaniu GUS

^^ zdarzenie uwzględniano, jeśli wystąpiło po 208 tyg. od pierwszego podania GUS

W AKL wnioskodawcy przedstawiono także wyniki dotyczące częstości występowania poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych: nieswoistego zapalenia jelit, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, hemoroidów, przepukliny pachwinowej, przepukliny pępkowej, zapalenia błony śluzowej żołądka, zapalenia trzustki, ostrego zapalenia trzustki, przepukliny brzusznej, zapalenia okrężnicy, wrzodów dwunastnicy, przetoki jelitowo-skinnej, krwotoku hemoroidalnego, uduszenia jelitowego, zespołu jelita drażliwego oraz krwotoku z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Oszacowany wskaźnik częstości występowania jedynie dla zaburzeń żołądkowo-jelitowych wyniósł 0,45/100 PY, natomiast dla pozostałych ww. punktów końcowych nie przekraczał 0,07/100 PY. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 7.2.2.⁹ AKL wnioskodawcy.

Podczas 264 tyg. okresu obserwacji, w badaniu VOYAGE 1 nie zgłoszono żadnych przypadków wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub reakcji przypominających chorobę posurowiczą (ang. serum sickness-like reactions), natomiast w badaniu VOYAGE 2, zgłoszono 1 przypadek reakcji anafilaktycznej, uznany za niezwiązany z terapią GUS.

Obecność przeciwciał przeciw GUS stwierdzono u 14,4% pacjentów w badaniu VOYAGE 1 i u 15,5% pacjentów w badaniu VOYAGE 2.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Wyniki długookresowej analizy bezpieczeństwa GUS: reakcje anafilaktyczne i występowanie przeciwciał, okres obserwacji: 264 tyg. [VOYAGE 1, VOYAGE 2 (Blauvelt 2021)]

Punkt końcowy	n/N (%)	
	VOYAGE 1	VOYAGE 2
Reakcje anafilaktyczne (lub podobne zdarzenia)	0/bd	1/bd
Występowanie przeciwciał przeciwko GUS	111/770 (14,4)	146/943 (15,5)
Miano ≤ 1:160 przeciwciał przeciwko GUS	91/111 (82,0)	120/146 (82,2)

Natomiast reakcje w miejscu wstrzyknięcia raportowano 4% pacjentów leczonych GUS. Autorzy publikacji Blauvelt 2021 wskazali, iż większość reakcji w miejscu wstrzyknięcia (155/171) uznano za łagodne.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 40. Wyniki długookresowej analizy bezpieczeństwa GUS: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, okres obserwacji: 264 tyg. [VOYAGE 1, VOYAGE 2 (Blauvelt 2021)]

Punkt końcowy	n/N (%)	
	Pacjenci leczeni GUS ogółem	Wstrzyknięcia GUS
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	67/1 721 (3,9)	171/45 337 (0,4)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (pacjenci z pozytywnym wynikiem na obecność Ig przeciwko GUS)	24/257 (9,3)	68/6 990 (1,0)
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (pacjenci z negatywnym wynikiem na obecność Ig przeciwko GUS)	74/1 456 (5,1)	103/38 338 (0,3)

Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych

Na podstawie 4 badań obserwacyjnych (PERSIST, Bardazzi 2022, Del Alcázar 2021 i Penso 2021) przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa GUS w warunkach praktyki klinicznej.

⁹ W AKL wnioskodawcy wskazano błędny nr tego rozdz.: zamiast 7.2.2. wskazano: 72.2.

Jedynie w badaniu PERSIST odniesiono się do liczby zgonów – wskazano, iż podczas 28 tyg. okresu obserwacji nie stwierdzono żadnego zgonu.

W badaniu PERSIST najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (2,6%), biegunka (1,3%) i świąd (1,3%). Ponadto, autorzy abstraktu Hoffmann 2021 wskazali, iż w 52 tyg. okresie obserwacji badania PERSIST nie stwierdzono innych niż raportowane wcześniej działania niepożądane.

W badaniu Del Alcázar 2021 działania niepożądane wystąpiły u 10% pacjentów, były to głównie: łagodne (2%) lub ciężkie infekcje (2%) oraz bóle stawów (2%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Wyniki analizy bezpieczeństwa w warunkach praktyki klinicznej: GUS

Punkt końcowy		Badanie	Okres obserwacji	n/N (%)		
Zgony		PERSIST (Gerdes 2021, Hoffmann 2021)	28 tyg.	0/303 (0%)		
Zawał mięśnia sercowego				0/303 (0%)		
Udar naczyniowo-mózgowy				1/303 (0,3%)		
Przemijający atak niedokrwienny				1/303 (0,3%)		
Działania niepożądane	ogółem	Del Alcázar 2021	24 tyg.	34/343 (9,9%)		
	łagodne	PERSIST (Gerdes 2021, Hoffmann 2021)	28 tyg.	39/303 (12,9)		
	umiarkowane			19/303 (6,3)		
	ciężkie			19/303 (6,3)		
Poszczególne działania niepożądane	wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych	PERSIST (Gerdes 2021, Hoffmann 2021)	28 tyg.	8/303 (2,6)		
	biegunka			4/303 (1,3)		
	świąd			4/303 (1,3)		
	kandydoza jamy ustnej	Bardazzi 2022	60 tyg.	1/bd		
	wysypka skórna			1/bd		
	infekcje	łagodne	Del Alcázar 2021	24 tyg.	8/343 (2,3)	
		ciężkie			7/343 (2,0)	
	reakcje w miejscu podania				2/343 (0,6)	
	ból głowy				2/343 (0,6)	
	ból stawów				6/343 (1,7)	
	MACE				1/343 (0,3)	
	nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych				2/343 (0,6)	
	inne				6/343 (1,7)	
Zdarzenia niepożądane prowadzące do dyskontynuacji leczenia ogółem		Del Alcázar 2021			24 tyg.	9/343(2,6%)
		PERSIST (Gerdes 2021, Hoffmann 2021)			28 tyg.	6/303 (2,0)
		Bardazzi 2022	60 tyg.	3 (2,1%)		
Ciężkie działania niepożądane		PERSIST (Gerdes 2021, Hoffmann 2021)	52 tyg.	3/303 (1,0%)		

W publikacji Penso 2021 przedstawiono zestawienie profilu bezpieczeństwa GUS z większością komparatorów (ADA, ETA, INF i CER) na podstawie badań praktyki klinicznej.

Częstotliwość zgonów w żadnej z porównywanych grup nie przekroczyła 1%: GUS: 0,4%, ADA: 0,3%, ETA: 0,5%, INF: 0,7% i CER: 0,5%.

Ciężkie zakażenia raportowano u najmniejszego odsetka pacjentów stosujących GUS, częstość występowania ciężkich działań niepożądanych wyniosła odpowiednio: dla GUS: 1,5%, ADA: 4,4%, ETA: 3,8%, INF: 5,7%, a dla CER: 3,4%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Wyniki analizy bezpieczeństwa w warunkach praktyki klinicznej: GUS vs ADA, ETA, INF i CER [Penso 2021]

Punkt końcowy		GUS N=526	ADA N=15 925	ETA N=9 661	INF N=3 002	CER N=1 030
Zgony	liczba zdarzeń, n (%)	2 (0,4)	41 (0,3)	52 (0,5)	21 (0,7)	5 (0,5)
	liczba zdarzeń / 1 000 pacjentolat (95% CI)	7,4 (<0; 17,9)	1,6 (1,1; 2,1)	3,5 (2,6; 4,5)	5,3 (3; 7,5)	3,8 (0,5; 7,2)
	czas przed zdarzeniem niepożądanym, mediana (IQRa) [mies.]	6 (5; 8)	12 (8; 29)	13 (7; 25)	8 (3; 13)	16 (2; 16)
Ciężkie zakażenia	liczba zdarzeń, n (%)	8 (1,5)	697 (4,4)	367 (3,8)	171 (5,7)	35 (3,4)
	liczba zdarzeń / 1 000 pacjentolat (95% CI)	29,9 (9,2; 50,7)	27,7 (25,7; 29,8)	24,8 (22,3; 27,4)	43 (36,5; 49,4)	26,7 (17,9; 35,6)
	czas przed zdarzeniem niepożądanym, mediana (IQRa) [mies.]	2 (0; 3)	10 (4; 23)	9 (4; 24)	7 (4; 19)	9 (4; 17)

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono żadnych nowych badań pierwotnych dotyczących ocenianej technologii. Odnalezione opracowania wtórne omówiono w rozdziale 4.3. niniejszej AWA.

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

Dodatkowe informacje na podstawie danych URPL / EMA / FDA

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania GUS na stronach EMA, FDA, URPLWMIpB i WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) oraz w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRReports). Jako datę ostatniego dostępu do ww. źródeł wskazano 13.05.2022 r. Nie odnaleziono żadnych dodatkowych informacji, które nie zostały ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Tremfya, aktualnej na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 11. AKL wnioskodawcy.

Analitik Agencji w dniach 29.06.2022 r. i 8.08.2022 r. przeprowadził weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA. Nie odnaleziono nowych komunikatów dotyczących stosowania GUS.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Tremfya (ostatnia aktualizacja z dnia: 22.07.2022 r.)

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Tremfya, do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu guselkumabem należą:

- zakażenia dróg oddechowych.

Natomiast często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) po terapii GUS występują:

- ból głowy;
- biegunka;
- ból stawów;
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia;
- zwiększenie aktywności aminotransferaz.

4.3. Komentarz Agencji

W analizie klinicznej wnioskodawcy porównanie bezpośrednio GUS względem ADA wskazywało na istotne statystycznie różnice na korzyść wnioskowanej technologii w zakresie poprawy nasilenia łuszczycy

i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi, mierzonej za pomocą wskaźnika PASI: wykazano przewagę terapii GUS względem ADA w zakresie PASI 100, PASI 90 oraz PASI 75. Ponadto, wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść GUS w porównaniu do ADA w zakresie aktywności choroby ocenianej w skali IGA (uzyskanie całkowitego wyeliminowania łuszczycowych zmian skórnych lub obecność wyłącznie minimalnych objawów skórnych choroby), w tym w subpopulacji pacjentów, u których wcześniej zastosowano terapie systemowe. Przeprowadzona metaanaliza wyników wykazała także istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia względem baseline ocenianą w skali DLQI w grupie GUS niż w grupie ADA.

Warto zauważyć, iż zgodnie z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję, uzyskanie PASI 90, poprawa w PASI o co najmniej 75% lub poprawa w PASI o minimum 50% przy osiągnięciu poprawy we wskaźniku DLQL o co najmniej 5 pkt, to istotne klinicznie punkty końcowe.

Porównania pośrednie GUS z pozostałymi komparatorami (tj. ETA, INF, CER i TIL) wskazało na istotne statystycznie większą szansę dla GUS niż dla uzyskania PASI 100, PASI 90 i PASI 75.

Ponadto, wykazano, iż częstość osiągania odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100, wśród chorych odpowiadających na leczenie GUS utrzymywała się na względnie stałym poziomie w długim okresie obserwacji, tj. do 252 tyg. terapii.

Głównym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest brak badań dla części wnioskowanej populacji, [redacted] Kryteria włączenia zarówno do badań bezpośrednio porównujących GUS z ADA (badania VOYAGE 1 i VOYAGE 2), jak i badania dla GUS włączone do przeglądów systematycznych Sbidian 2021 (także uwzględnionego w ramach niniejszej AWA Sbidian 2022), Armstrong 2021, Armstrong 2022 i Blauvelt 2022 [redacted]

Do pozostałych ograniczeń należą: brak badań bezpośrednio porównujących GUS z pozostałymi komparatorami: ETA, INF, CER i TIL.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono także 7 przeglądów systematycznych (poza opisanymi w ramach porównania pośredniego GUS z ETA, INF, CER i TIL: Sbidian 2021, Armstrong 2021, Armstrong 2022 i Blauvelt 2022). Wnioski z odnalezionych przeglądów były zbieżne z wynikami AKL wnioskodawcy.

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 elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było „określenie opłacalności stosowania w Polsce guselkumabu (Tremfya) w leczeniu [redacted]”

Komparatory: adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CER), etanercept (ETA), infliksimab (INF), tildrakizumab (TIL).

Dla wszystkich wymienionych komparatorów zastosowano analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA), którą wykonano z perspektyw płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta). Przyjęto horyzont wynoszący 66 lat (dożywotni). Ponadto opracowano analizę kosztów i konsekwencji (ang cost-consequences analysis, CCA).

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy wykonano przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel 2016. Wykorzystano model globalny Markowa, dostosowany do warunków polskich (dostosowano dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia). W modelu wnioskodawca założył włączanie wszystkich pacjentów do fazy indukcji.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

W modelu założono 28-dniową długość cyklu. Nie zastosowano korekty połowy cyklu (wnioskodawca wskazał, iż 4-tygodniowy cykl „(...) był wystarczająco krótki, aby wstępnie zamodelować zmienne schematy dawkowania i czas oceny odpowiedzi na leczenie dla różnych metod leczenia (...)). Przyjęto dyskontowanie na poziomie 3,5% dla efektów zdrowotnych oraz 5% dla kosztów.

Schemat struktury modelu oraz zasady przechodzenia między poszczególnymi stanami przedstawiono na poniższym rysunku.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji ustalono w oparciu o wyniki badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy. W ramach skuteczności uwzględniono odpowiedzi w skali PASI (PASI 50, PASI 75, PASI 90, PASI 100). Ocenę skuteczności GUS względem ADA przeprowadzono na podstawie badań VOYAGE 1 oraz VOYAGE 2 (porównanie bezpośrednie), natomiast wyniki porównań pośrednich GUS względem poszczególnych komparatorów na podstawie wyników metaanaliz sieciowych pochodzących z włączonych do analizy przeglądów systematycznych – Armstrong 2021, Sbidian 2021, Armstrong 2022 oraz Blauvelt 2022.

Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej CUA wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- leków biologicznych podawanych w pierwszej i drugiej linii leczenia;
- leków w BSC i REM (koszty remisji naliczane jedynie w wariancie analizy wrażliwości);
- podania leków;
- diagnostyki (w tym koszt kwalifikacji chorego do Programu lekowego Leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej);
- monitorowania i oceny skuteczności leczenia lekami biologicznymi;
- diagnostyki i monitorowania (w tym także koszt zabiegów fototerapii) w BSC i REM (koszty remisji naliczane jedynie w wariancie analizy wrażliwości);
- leczenia zdarzeń niepożądanych.

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu uwzględniono użyteczności stanów zdrowia zdefiniowane w zależności od poprawy w skali PASI. Wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego dot. wartości użyteczności na podstawie danych Wnioskodawcy.

Komentarz analityka Agencji:

Nie dostarczono użyteczności na podstawie danych wnioskodawcy, zatem niemożliwe było zweryfikowanie ich zgodności oraz zastosowania.

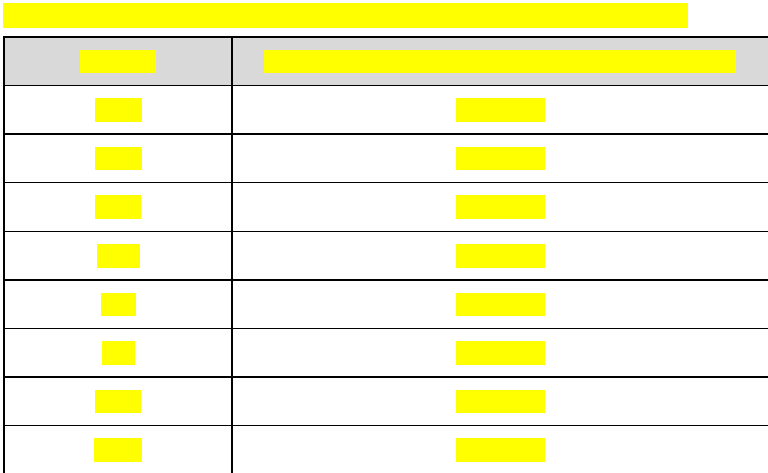

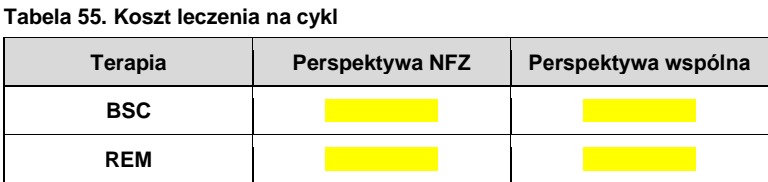












W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze koszty i założenia uwzględnione w modelu wnioskodawcy.

Tabela 43. Wybrane koszty i założenia w analizie podstawowej – podsumowanie

Parametr		Wartość / założenie		Źródło	
Charakterystyka pacjentów – średnia	wiek				
	masa ciała				
	odsetek mężczyzn				
Wartości użyteczności	Tabela 44. Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej				
		Stan zdrowotny	Wartość użyteczności		
Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia	Tabela 45. Roczne wskaźniki dyskontynuacji leczenia uwzględnione w analizie podstawowej			VOYAGE 1 VOYAGE 2 (Reich 2021) Menter 2016 Reich 2019 Warren 2021	
		Lek	I. linia		II. linia
Koszty					

Parametr		Wartość / założenie	Źródło												
GUS	cena hurtowa brutto z RSS / bez RSS [PLN]		założenie wnioskodawcy												
	dawkowanie	<p>Tabela 46. Dawkowanie GUS (cykl 28 dni)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cykl</th> <th>Dawka / podanie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>100 mg</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>100 mg</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0 mg</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>100 mg</td> </tr> <tr> <td>5 i kolejne (średnio na cykl)</td> <td>50 mg</td> </tr> </tbody> </table>	Cykl	Dawka / podanie	1	100 mg	2	100 mg	3	0 mg	4	100 mg	5 i kolejne (średnio na cykl)	50 mg	ChPL Tremfya
	Cykl	Dawka / podanie													
	1	100 mg													
2	100 mg														
3	0 mg														
4	100 mg														
5 i kolejne (średnio na cykl)	50 mg														
koszty podania	<p><u>Pierwsze podanie:</u> przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu wartość punktowa: 108,16 koszt za punkt: 1,00 PLN <u>Kolejne podania:</u> 0,00 PLN</p>	Zarządzenie Nr 16/2022/DGL													
koszty	Koszt za 1 mg – 4,63 PLN	Raport refundacyjny 2021, Sprawozdanie NFZ 2021													
ADA	dawkowanie	<p>Tabela 47. Dawkowanie ADA</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cykl</th> <th>Dawka/Cykl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>160 mg</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>80 mg</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>80 mg</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>80 mg</td> </tr> <tr> <td>5 i kolejne (średnio na cykl)</td> <td>80 mg</td> </tr> </tbody> </table>	Cykl	Dawka/Cykl	1	160 mg	2	80 mg	3	80 mg	4	80 mg	5 i kolejne (średnio na cykl)	80 mg	ChPL Hyrimoz
	Cykl	Dawka/Cykl													
	1	160 mg													
2	80 mg														
3	80 mg														
4	80 mg														
5 i kolejne (średnio na cykl)	80 mg														
koszty podania	<p><u>Pierwsze podanie:</u> przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu wartość punktowa: 108,16 koszt za punkt: 1,00 PLN <u>Kolejne podania:</u> 0,00 PLN</p>	Zarządzenie Nr 16/2022/DGL													
koszty	Koszt za 1 mg – 4,69 PLN	Raport refundacyjny 2021, Sprawozdanie NFZ 2021													
CER	dawkowanie	<p>Tabela 48. Dawkowanie CER</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cykl</th> <th>Dawka/Cykl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>800 mg</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>648,28 mg</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>496,55 mg</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>496,55 mg</td> </tr> <tr> <td>5 i kolejne (średnio na cykl)</td> <td>496,55 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>„Na podstawie literatury (badania CIMPACT dla CER) przyjęto, że część chorych 24,1%3 będzie miała zwiększoną dawkę do dawki 400 mg i będzie otrzymywała tę dawkę w całym horyzoncie analizy.”</p>	Cykl	Dawka/Cykl	1	800 mg	2	648,28 mg	3	496,55 mg	4	496,55 mg	5 i kolejne (średnio na cykl)	496,55 mg	ChPL Cimzia, Warren 2021
	Cykl	Dawka/Cykl													
1	800 mg														
2	648,28 mg														
3	496,55 mg														
4	496,55 mg														
5 i kolejne (średnio na cykl)	496,55 mg														
koszty	Koszt za 1 mg – 4,69 PLN	Raport refundacyjny 2021, Sprawozdanie NFZ 2021													

Parametr		Wartość / założenie	Źródło												
	koszty podania	<p><u>Pierwsze podanie:</u> przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu wartość punktowa: 108,16 koszt za punkt: 1,00 PLN <u>Kolejne podania:</u> 0,00 PLN</p>	Zarządzenie Nr 16/2022/DGL												
ETA	koszty	Koszt za 1 mg – 4,73 PLN	Raport refundacyjny 2021, Sprawozdanie NFZ 2021												
	dawkowanie	<p>Tabela 49. Dawkowanie ETA</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cykl</th> <th>Dawka/Cykl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>200 mg</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>200 mg</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>200 mg</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>200 mg</td> </tr> <tr> <td>5 i kolejne (średnio na cykl)</td> <td>200 mg</td> </tr> </tbody> </table>	Cykl	Dawka/Cykl	1	200 mg	2	200 mg	3	200 mg	4	200 mg	5 i kolejne (średnio na cykl)	200 mg	ChPL Enbrel, założenie wnioskodawcy
	Cykl	Dawka/Cykl													
1	200 mg														
2	200 mg														
3	200 mg														
4	200 mg														
5 i kolejne (średnio na cykl)	200 mg														
koszty podania	<p><u>Pierwsze podanie:</u> przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu wartość punktowa: 108,16 koszt za punkt: 1,00 PLN <u>Kolejne podania:</u> 0,00 PLN</p>	Zarządzenie Nr 16/2022/DGL													
INF	koszty	Koszt za 1 mg – 2,92 PLN	Raport refundacyjny 2021, Sprawozdanie NFZ 2021												
	dawkowanie	<p>Tabela 50. Dawkowanie INF</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cykl</th> <th>Dawka/Cykl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>891,00 mg</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>445,50 mg</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0,00 mg</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>445,50 mg</td> </tr> <tr> <td>5 i kolejne (średnio na cykl)</td> <td>222,75 mg</td> </tr> </tbody> </table>	Cykl	Dawka/Cykl	1	891,00 mg	2	445,50 mg	3	0,00 mg	4	445,50 mg	5 i kolejne (średnio na cykl)	222,75 mg	ChPL Remsima, Gordon 2018
	Cykl	Dawka/Cykl													
1	891,00 mg														
2	445,50 mg														
3	0,00 mg														
4	445,50 mg														
5 i kolejne (średnio na cykl)	222,75 mg														
koszty podania	<p>Hospitalizacja związana z wykonaniem programu wartość punktowa: 486,72 koszt za punkt: 1,00 PLN</p> <p>Tabela 51. Koszty podania INF</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cykl</th> <th>Koszt</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>973,44 PLN</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>486,72 PLN</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0,00 PLN</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>486,72 PLN</td> </tr> <tr> <td>5 i kolejne (średnio na cykl)</td> <td>243,36 PLN</td> </tr> </tbody> </table>	Cykl	Koszt	1	973,44 PLN	2	486,72 PLN	3	0,00 PLN	4	486,72 PLN	5 i kolejne (średnio na cykl)	243,36 PLN	Zarządzenie Nr 16/2022/DGL	
Cykl	Koszt														
1	973,44 PLN														
2	486,72 PLN														
3	0,00 PLN														
4	486,72 PLN														
5 i kolejne (średnio na cykl)	243,36 PLN														
TIL	koszty	Koszt za 1 mg – 70,44 PLN	dane z przetargów												
	dawkowanie	<p>Tabela 52. Dawkowanie TIL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cykl</th> <th>Dawka/Cykl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>141,87 mg</td> </tr> </tbody> </table>	Cykl	Dawka/Cykl	1	141,87 mg	ChPL Ilumetri, Gordon 2018								
Cykl	Dawka/Cykl														
1	141,87 mg														

Parametr		Wartość / założenie				Źródło	
		2	141,87 mg				
		3	141,87 mg				
		4	0,00 mg				
		5 i kolejne (średnio na cykl)	47,29 mg				
	koszty podania	<p><u>Pierwsze podanie:</u> przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu wartość punktowa: 108,16 koszt za punkt: 1,00 PLN <u>Kolejne podania:</u> 0,00 PLN</p>				Zarządzenie Nr 16/2022/DGL	
Koszty monitorowania i diagnostyki	Tabela 53. Koszt monitorowania i diagnostyki na cykl [PLN]						Zarządzenie Nr 16/2022/DGL
	Terapia	Cykl 1.	Cykl 2.	Cykl 3.	Cykl 4.	Cykl 5. i kolejne	
	GUS	451,78	113,78	113,78	113,78	86,74	
	ADA	451,78	113,78	113,78	113,78	95,75	
	CER	451,78	113,78	113,78	113,78	95,75	
	ETA	469,81	131,81	131,81	86,74	86,74	
	INF	469,81	131,81	131,81	86,74	86,74	
TIL	469,81	131,81	131,81	86,74	86,74		
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych							 Zarządzenie nr 1/2022/DSOZ Statystyki JGP
							
							
							
							
							
							
							
							
							
Koszt w stanie remisji oraz BSC	Tabela 55. Koszt leczenia na cykl					Zarządzenie Nr 206/2021/DSOZ Prezesa NFZ	
	Terapia	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna			
	BSC						
	REM						

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki CUA: GUS vs ADA

Tabela 56. Wyniki analizy podstawowej GUS vs ADA

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS		Perspektywa wspólna z RSS / bez RSS	
	GUS	ADA	GUS	ADA
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie GUS w miejsce ADA [redacted]

Wyniki CUA: GUS vs CER

Tabela 57. Wyniki analizy podstawowej GUS vs CER

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS		Perspektywa wspólna z RSS / bez RSS	
	GUS	CER	GUS	CER
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie GUS w miejsce CER [redacted]

Wyniki CUA: GUS vs ETA**Tabela 58. Wyniki analizy podstawowej GUS vs ETA**

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS		Perspektywa wspólna z RSS / bez RSS	
	GUS	ETA	GUS	ETA
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie GUS w miejsce ETA [redacted]

Wyniki CUA: GUS vs INF

W modelu ekonomicznym dostarczonym przez wnioskodawcę odnaleziono błąd w formule, [redacted]
[redacted] Poniższe wyniki przedstawiono po korekcie opisanego błędu bez zmian parametrów względem analizy podstawowej wnioskodawcy.

Tabela 59. Wyniki analizy podstawowej GUS vs INF

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS		Perspektywa wspólna z RSS / bez RSS	
	GUS	INF	GUS	INF
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie GUS w miejsce INF [redacted]

Wyniki CUA: GUS vs TIL**Tabela 60. Wyniki analizy podstawowej GUS vs TIL**

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS		Perspektywa wspólna z RSS / bez RSS	
	GUS	TIL	GUS	TIL
Koszt leczenia [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS		Perspektywa wspólna z RSS / bez RSS	
	GUS	TIL	GUS	TIL
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	
ICUR [PLN/QALY]	[REDACTED]		[REDACTED]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie GUS w miejsce TIL [REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę CCA przedstawiono w rozdz. 10.2. AE wnioskodawcy.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku (przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou¹⁰, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, przedstawiono w tabeli poniżej, po uwzględnieniu korekty w formule, dotyczącej niewłaściwego kosztu INF.

Tabela 61. Wyniki analizy progowej [PLN]

Opakowanie		GUS vs ADA	GUS vs CER	GUS vs ETA	GUS vs INF	GUS vs TIL
Perspektywa NFZ	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa wspólna	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W związku z przedstawionym porównaniem bezpośrednim GUS vs ADA (badania VOYAGE 1 i 2), w których wykazano istotną przewagę GUS nad ADA, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono analizy wrażliwości: deterministyczną oraz probabilistyczną.

Analiza deterministyczna

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry i założenia [REDACTED]

¹⁰ 166 758 PLN / QALY

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w AE wnioskodawcy w rozdz. 11.1. oraz 17.4.

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 62. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości [PLN]

Scenariusz	Wartości w analizie podstawowej	Alternatywne wartości	ICUR	zmiana % ICUR	zmiana wnioskowania
GUS vs ADA					
Analiza podstawowa					
GUS vs ETA					
Analiza podstawowa					
GUS vs INF					
Analiza podstawowa					
GUS vs TIL					
Analiza podstawowa					

Scenariusz	Wartości w analizie podstawowej	Alternatywne wartości	ICUR	zmiana % ICUR	zmiana wnioskowania
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
GUS vs CER					
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Scenariusz	Wartości w analizie podstawowej	Alternatywne wartości	ICUR	zmiana % ICUR	zmiana wnioskowania

[Redacted text bar]

Analiza probabilistyczna



Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo opłacalności terapii GUS w porównaniu ze wskazanymi komparatorami

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 63. 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/?	Populacja docelowa określona przez wnioskodawcę w analizach jest zgodna z wnioskowanym programie lekowym. Należy mieć na uwadze, że GUS jest obecnie refundowany w programie B.47 [redacted]
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	Analizy wykonane z perspektywy wspólnej oraz NFZ.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywotni (66 lat), [redacted]
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową i wielokierunkową analizę wrażliwości.

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

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy:

•

[redacted]

•

[redacted]

•

[redacted]

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Zdaniem analityków Agencji, dokonano poprawnego wyboru typu analizy (CUA). W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji o odnaleźli błąd w formule

Wyniki w niniejszej AWA przedstawiono po korekcie opisanego błędu.

Uwzględniono właściwe komparatory, horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres większości danych wejściowych do modelu. Omówiono zakres danych i ich źródeł włączanych do modelu (więcej informacji w rozdz. 5.3.2 niniejszej AWA). co odpowiada wynikom przedstawionym w AKL.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Założenia oraz wartości parametrów testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości, zostały ustalone na podstawie: wytycznych Agencji, arbitralnych założeń wnioskodawcy oraz danych literaturowych.

Koszt dla komparatorów zaczerpnięto z danych dotyczących refundacji,

Ostatnia zmiana obwieszczenia nastąpiła po dacie złożenia wniosku (aktualne Obwieszczenie MZ: z dnia 21.06.2022 r.), jednakże nie miała ona istotnego wpływu na wyniki przedstawione w AE wnioskodawcy oraz nie wpłynęły na zmianę wnioskowania AE. Ze względu na odnalezione przez analityków Agencji alternatywne wartości danych kosztowych dla części komparatorów przeprowadzone zostały dodatkowe obliczenia (patrz rozdz. 5.3.4. niniejszej AWA).

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca wskazuje, że w ramach AE przeprowadzono walidacje: wewnętrzną, konwergencji oraz zewnętrzną.

Walidacja wewnętrzna

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca przeprowadził następujące działania: przetestowano wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu; sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Sprawdzono także zgodność odsetków chorych z założeniami modelu. Zgodnie z oceną wnioskodawcy „wszystkie zmiany dają wyniki oczekiwane, co potwierdza, że modelowanie przebiega w sposób poprawny”, patrz. AE wnioskodawcy rozdz. 13.1.

Walidacja konwergencji

„W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 5 analiz ekonomicznych [Sun 2021, Saeki 2020, CADTH 2020, CADTH 2019, NICE TA521], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.”

- W publikacji Sun 2021: przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy kosztów i użyteczności w celu porównania ADA, ETA, GUS, IKS, RIS, SEK, TIL i UST w ramach leczenia 1. linii dorosłych pacjentów z ciężką, przewlekłą łuszczycą plackowatą. Wyniki obejmowały koszt całkowity, QALY oraz współczynniki kosztów całkowitych i użyteczności. Przyjęto cykl o długości 12 tyg., horyzont analizy 96 tyg. Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako osiągnięcie PASI 75. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego przy uwzględnieniu jedynie kosztów bezpośrednich medycznych.
- W publikacji Saeki 2020 przedstawiono ocenę efektywności kosztowej RIS w porównaniu z ADA, INF, UST, SEK, BRO, IKS i GUS u pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy. Zastosowano model Markowa, który symulował przejście pacjentów przez jedną linię aktywnej terapii biologicznej, po której następowało BSC i zgon w perspektywie dożywotniej. Zastosowano 4-tygodniowy cykl. Wyniki

obejmowały QALY, koszty i ICER. Analizę przeprowadzono z perspektywy opieki zdrowotnej, społeczeństwa i pacjentów.

- W publikacji CADTH 2020 przedstawiono raport oceniający analizę kosztów i użyteczności opartą na modelu Markowa z przejściami między stanami, porównującą CER z BSC oraz ADA, BRO, ETA, GUS, INF, IKS, SEK i UST w łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Analizę przeprowadzono z perspektywy kanadyjskiego płatnika publicznej opieki zdrowotnej, stosując cykle dwutygodniowe dożywotnim horyzoncie czasowym.
- Publikacja CADTH 2019 przedstawia raport oceniający analizę kosztów i użyteczności opartą na modelu Markowa uwzględniający przejścia pomiędzy stanami zdrowia, porównującą RIS ADA, BRO, ETA, GUS, INF biopodobny, IKS, SEK i UST w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej. Analiza została przeprowadzona z perspektywy kanadyjskiego płatnika publicznej opieki zdrowotnej i wykorzystano czterotygodniowe cykle w 10-letnim horyzoncie czasowym. Do kosztów i korzyści zdrowotnych zastosowano stopę dyskontową w wysokości 1,5%.
- Publikacja NICE TA521 opisuje porównanie kosztów stosowania GUS w porównaniu z ADA i UST dla dorosłych chorych z postacią umiarkowaną do ciężkiej łuszczycy plackowatej. Analizę przeprowadzono w 5 letnim horyzoncie czasowym, modelując skuteczność na podstawie przeprowadzonej analizy NMA, wskazującej na porównywalne wyniki skuteczności dla ADA i UST przyjmując za poziom odpowiedzi PASI 75.

W zakresie opłacalności zauważalne były duże rozbieżności pomiędzy wynikami odnalezionych analiz ekonomicznych, [redacted] Wnioskodawca zwrócił uwagę, że [redacted]

Wnioskodawca w ramach analizy konwergencji nie wskazał, które parametry z odnalezionych analiz ekonomicznych były uwzględnione w analizie wrażliwości.

Walidacja zewnętrzna

„W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.”

Analizy Agencji zweryfikowały przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji o odnaleźli błąd w formule, który powodował uwzględnianiu kosztu ETA zamiast INF. Wyniki w niniejszej AWA przedstawiono po korekcie opisanego błędu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na odnalezione alternatywne dane kosztowe ADA, CER, ETA, INF, analitycy Agencji przeprowadzili własne oszacowania. z perspektyw: NFZ oraz wspólnej, z uwzględnieniem RSS oraz bez RSS. Uwzględniono alternatywne parametry kosztowe przedstawione w tabeli poniżej, które wprowadzono do dostarczonego modelu ekonomicznego, (pozostałe parametry pozostawiono bez zmian względem analizy podstawowej wnioskodawcy).

Ponadto, ze względu na odnaleziony błąd w formule w modelu ekonomicznym dostarczonym przez wnioskodawcę, [redacted] Poniższe wyniki przedstawiono po korekcie opisanego błędu.

Tabela 64. Dane wejściowe do obliczeń własnych Agencji

Lek	Koszt za mg w analizie podstawowej wnioskodawcy (PLN)	Koszt za mg wykorzystany w obliczeniach własnych Agencji (PLN)	Źródło danych dla kosztów wykorzystanych w obliczeniach własnych Agencji
ADA	4,63	3,98	<i>Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)</i>
CER	4,69	4,43	<i>Dane przetargowe</i>

ETA	4,76	4,39	Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)
INF	2,92	2,82	Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)
TIL	70,44	70,44	Dane przetargowe

Wyniki CUA: GUS vs ADA obliczenia własne Agencji

Tabela 65. Obliczenia własne Agencji: GUS vs ADA

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS		Perspektywa wspólna z RSS / bez RSS	
	GUS	ADA	GUS	ADA
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki CUA: GUS vs CER – obliczenia własne Agencji

Tabela 66. Obliczenia własne Agencji: GUS vs CER

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS		Perspektywa wspólna z RSS / bez RSS	
	GUS	CER	GUS	CER
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wyniki CUA: GUS vs ETA – obliczenia własne Agencji

Tabela 67. Obliczenia własne Agencji: GUS vs ETA

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS		Perspektywa wspólna z RSS / bez RSS	
	GUS	ETA	GUS	ETA
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS		Perspektywa wspólna z RSS / bez RSS	
	GUS	ETA	GUS	ETA
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		[redacted]	

Wyniki CUA: GUS vs INF – obliczenia własne Agencji

Tabela 68. Obliczenia własne Agencji: GUS vs INF

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS		Perspektywa wspólna z RSS / bez RSS	
	GUS	INF	GUS	INF
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		[redacted]	

Wyniki CUA: GUS vs TIL – obliczenia własne Agencji

Tabela 69. Obliczenia własne Agencji: GUS vs TIL

Parametr	Perspektywa NFZ z RSS / bez RSS		Perspektywa wspólna z RSS / bez RSS	
	GUS	TIL	GUS	TIL
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		[redacted]	

5.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że GUS [redacted]

Największe niepewności AE związane są z [redacted]

[REDACTED]

Należy także zwrócić uwagę, iż ze względu na bardzo złożoną strukturę modelu elektronicznego wnioskodawcy (w tym mnogość zakładek), utrudniona była jego weryfikacja.

Wyniki przeprowadzonych obliczeń własnych Agencji [REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto, autorzy publikacji NICE TA 521 zwracają uwagę, iż wskaźniki PASI oraz DLQI (uwzględnione w ramach AE wnioskodawcy) mogą nie w pełni odzwierciedlać stan zdrowia pacjenta z łuszczycą plackowatą.

„Wskaźnik PASI może zaniżać ciężkość choroby u osób z ciemniejszą karnacją skóry. Komisja doradcza NICE uznała, że podczas stosowania PASI, osoby sprawujące opiekę medyczną podczas stosowania PASI powinny brać pod uwagę kolor skóry, ocenić w jakim stopniu może on wpływać na wyniki w skali PASI i dokonać odpowiedniego dostosowania.”

„Wskaźnik DLQI może niepokój i depresję. Komisja doradcza NICE uznała, iż podczas stosowania DLQI pracownicy medyczni powinni wziąć pod uwagę fizyczne, psychologiczne, sensoryczne trudności, a także trudności w uczeniu się, komunikacji, które mogą wpłynąć na wynik w skali DLQI i dokonać odpowiedniego dostosowania.”

W ramach wyszukiwania własnego, analitycy Agencji nie odnaleźli innych analiz ekonomicznych niż wnioskodawca, które kwalifikowałyby się do włączenia do AE wnioskodawcy.

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 analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było „oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Tremfya (guselkumab) w leczeniu [REDACTED]”

AWB wnioskodawcy przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ). Wnioskodawca podkreślił „(...) iż wykonanie dodatkowej analizy z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i pacjenta) nie wnosi więcej informacji dla płatnika, mających wpływ na rozliczenie wykonanych świadczeń udzielonych w ramach programu lekowego. Jedyną różnicą między wynikami analiz z obu perspektyw wynika z dodatkowej odpłatności dla świadczeniobiorcy za leki stosowane po wyczerpaniu opcji leczenia biologicznego w ramach programu lekowego, takie jak metotreksat, cyklosporyna i acytretyna.”

Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od stycznia 2023 r. do grudnia 2024 r.

W AWB wnioskodawcy rozważano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy. Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana jest refundowana z budżetu płatnika publicznego w ramach programu lekowego B.47 [REDACTED]

[REDACTED] W scenariuszu nowym przyjęto sytuację, w której technologia wnioskowana jest refundowana w leczeniu [REDACTED] w ramach wnioskowanego programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” [REDACTED]. Uwzględniono finansowanie GUS w istniejącej grupie limitowej.

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

Obliczenia analizy przeprowadzono w programie Microsoft Office Excel.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populację docelową stanowią [REDACTED]

[REDACTED] Należy zauważyć, że zgodnie z wnioskowanym PL uwzględniono [REDACTED]

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie [REDACTED]

W tabeli poniżej przedstawiono dane historyczne dotyczące populacji chorych z łuszczycą plackowatą leczonych w ramach PL B.47 na podstawie danych ze Sprawozdań NFZ, wykorzystanych przez wnioskodawcę.

Tabela 70. Liczba leczonych chorych w PL B.47 uwzględniona przez wnioskodawcę na podstawie Sprawozdań NFZ dla lat od 2016 do 2021 r.

Subst. czynna	Liczba osób objętych programem (Sprawozdania NFZ)											
	2016 r. I poł.	2016 r.	2017 r. I poł.	2017 r.	2018 r. I poł.	2018 r.	2019 r. I poł.	2019 r.	2020 r. I poł.	2020 r.	2021 r. I poł.	2021 r.
ADA	221	270	231	310	286	398	340	412	302	392	395	515
ETA	10	13	9	12	7	9	7	15	19	25	36	60
INF	29	54	69	113	129	169	150	175	125	138	106	116
UST	171	226	208	272	230	283	252	306	273	311	275	308
IKS	0	0	0	0	0	1	52	122	165	229	257	347
SEK	0	0	0	0	0	0	78	163	199	269	324	391
GUS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	51	145
RIS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	28	147	253
CER	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	20
TIL	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Suma	431	563	517	707	652	860	879	1 193	1 083	1 394	1 593	2 156

W celu określenia liczby chorych stosujących GUS w analizowanej populacji

Wnioskodawca założył, iż

W celu oszacowania udziałów technologii wnioskowanej i komparatorów

Udziały dla rozpatrywanych komparatorów dla populacji chorych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 71. Udziały dla rozpatrywanych komparatorów dla populacji chorych rozpoczynających leczenie

Substancja	Scenariusz aktualny		Scenariusz nowy	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji	1. rok refundacji	2. rok refundacji
GUS				
ADA				
INF				
ETA				
CERT				
TIL				

W analizie wykorzystano dane dotyczące kosztów i zużycia zasobów medycznych z analizy ekonomicznej (patrz rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA).

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

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 72. 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		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 73. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy*

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	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				

Objęcie refundacją produktu leczniczego Tremfya (guselkumab) będzie związane

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 74. 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?	?	W oszacowaniu populacji docelowej uwzględniono pacjentów . Należy mieć na uwadze, że analizowana populacja docelowa w przypadku pacjentów (patrz też rozdz. 3.1.2.3. niniejszej AWA).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
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?	?	GUS jest aktualnie refundowany [redacted]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zużycie GUS nie jest spójne z deklarowaną we wniosku liczbą opakowań, wystarczającą na pokrycie zapotrzebowania wynikającego z oszacowań AWB wnioskodawcy. We wniosku refundacyjnym zadeklarowano dostarczenie odpowiednio [redacted]. W AWB wnioskodawcy podano liczbę opakowań równą [redacted].
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek miałby być dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego (patrz rozdz. 3.1.2.1. niniejszej AWA).
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowana substancja miałaby być dostępna w ramach istniejącej grupy limitowej 1212.0, Guselkumab (patrz rozdz. 3.1.2.1 niniejszej AWA).
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz jednokierunkową analizę wrażliwości (patrz rozdz. 6.3.2. niniejszej AWA).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia AWB przedstawione przez wnioskodawcę (na podst. rozdz. 6. AWB wnioskodawcy):

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza kalkulacyjnego, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

W AWB wnioskodawcy wskazano ograniczenia mogące mieć istotny wpływ na wyniki tejże analizy (przedstawiono je również w rozdz. 6.3. niniejszej AWA). Pozostałe zidentyfikowane ograniczenia opisano poniżej.

Według danych z udostępnionej przez NFZ bazy rozliczeniowo-sprawozdawczej liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej” poszczególnymi terapiami jest spójna z danymi przedstawionymi przez wnioskodawcę. Na podstawie opinii prof. dr hab. Joanny Narbutt, Konsultantki Krajowej w dziedzinie dermatologii i wenerologii, można wnioskować o niedoszacowaniu przez wnioskodawcę liczby chorych [redacted] przy jednoczesnym przeszacowaniu liczby chorych [redacted]

W przypadku opinii prof. nadzw. dr hab. Ireny Waleckiej-Herniczek, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie dermatologii i wenerologii i prof. dr hab. Witolda Owczarka, Kierownika Kliniki Dermatologii Centralnego Szpitala Klinicznego w Warszawie, można wnioskować także o niedoszacowaniu przez wnioskodawcę liczby chorych [redacted]

Prognozowane udziały GUS w scenariuszu istniejącym oszacowano na podstawie danych [redacted] które są spójne z danymi z udostępnionej przez NFZ bazy rozliczeniowo-sprawozdawczej. Wnioskodawca określił udziały GUS wykorzystując [redacted]

Założenie to jest spójne z wypowiedziami ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych.

W celu oszacowania udziałów GUS w scenariuszu nowym w populacji chorych [redacted] wnioskodawca założył, że GUS będzie przejmował [redacted]. Natomiast, ankietowani przez Agencję eksperci wskazali [redacted] (zakres: 15-20%, 20-22 osoby) oraz [redacted] (zakres: 20-30%, 30 osób).

Założony przez wnioskodawcę poziom odpłatności oraz włączenie wnioskowanej technologii do istniejącej grupy limitowej są prawidłowe.

W związku z faktem, że większość kosztów analizy wpływu na budżet opierała się na oszacowaniach dokonanych w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AE mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AWB.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W AWB wnioskodawcy przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano wpływ następujących parametrów na wyniki analizy:

[redacted]

[redacted]

[redacted]



W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości.

Tabela 75. Wyniki analizy wrażliwości wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)	Z RSS				Bez RSS				
			Wydatki inkrementalne [PLN]		Procentowa zmiana wyniku względem analizy podstawowej [%]		Wydatki inkrementalne [PLN]		Procentowa zmiana wyniku względem analizy podstawowej [%]		
			I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	
Wariant podstawowy	n/d	n/d									

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)	Z RSS				Bez RSS				
			Wydatki inkrementalne [PLN]		Procentowa zmiana wyniku względem analizy podstawowej [%]		Wydatki inkrementalne [PLN]		Procentowa zmiana wyniku względem analizy podstawowej [%]		
			I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Nazwa parametru	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Z RSS				Bez RSS			
				Wydatki inkrementalne [PLN]		Procentowa zmiana wyniku względem analizy podstawowej [%]		Wydatki inkrementalne [PLN]		Procentowa zmiana wyniku względem analizy podstawowej [%]	
				I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W AWB wnioskodawcy prognozowana liczba pacjentów leczonych w PL B.47 wyniosła w scenariuszu prawdopodobnym [REDACTED]

Zgodnie z opinią prof. nadzw. dr hab. Ireny Waleckiej-Herniczek, Konsultantki Wojewódzkiej w dziedzinie dermatologii i wenerologii i prof. dr hab. Witolda Owczarka, Kierownika Kliniki Dermatologii Centralnego Szpitala Klinicznego w Warszawie, w oparciu o dane z SMPT, liczba pacjentów leczonych w PL B.47 [REDACTED]

W związku z powyższym, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne z wykorzystaniem powyższych danych i modelu elektronicznego wnioskodawcy (w modelu zmieniono wyłącznie liczebności [REDACTED] pozostałe parametry pozostawiono bez zmian).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 76. Oszacowania Agencji – koszty inkrementalne

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Uwzględnienie liczebności populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów (prof. Walecka-Herniczek i prof. Owczarek)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [REDACTED] wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej [REDACTED].

Główne ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowania liczebności populacji oraz prognozowanych udziałów GUS. Należy zaznaczyć jednocześnie, że alternatywne wartości dotyczące liczebności populacji testowane w obliczeniach własnych [REDACTED] na kształtowanie się przyszłych wydatków płatnika publicznego.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy było „wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z decyzją o zakwalifikowaniu leku Tremfya (guselkumab) do finansowania w leczeniu [REDACTED].”

W ramach AR wnioskodawca zaproponował „ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Według analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy [REDACTED]
[REDACTED] Powyższe oszczędności pozwoliłyby na pokrycie wydatków płatnika publicznego spowodowanych wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii lekowej zarówno w wariantcie uwzględniającym RSS, jak i bez RSS.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Należy zwrócić uwagę, iż w przedstawionych w niniejszej AWA wytycznych EuroGuiDerm 2022 (patrz rozdz. 3.4.1. niniejszej AWA) rekomendowano wykonanie testu ciążowego przed włączeniem do leczenia GUS. W ramach proponowanego programu lekowego odniesiono się jedynie do zgody na stosowanie kontroli urodzeń, jednak brak jest zapisów dotyczących wykonania testu ciążowego. Proponuje się dodać zapis do punktu „Badania przy kwalifikacji” dotyczący wykonania testu ciążowego przed włączeniem do terapii GUS.

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję zgłosili uwagi do elementów (wskazanych w poniższej tabeli) ocenianego programu lekowego.

Tabela 77. Uwagi ekspertów klinicznych do ocenianego programu lekowego

Oceniany program lekowy	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie
Badania przy kwalifikacji do leczenia	„Proponuję ważność RTG klatki piersiowej wydłużyć z 6 miesięcy do 1 roku”

Prof. dr hab. n. med. Joanna Narbutt, Konsultantka Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii, oraz prof. nadzw. dr hab. n. med. Irena Walecka-Herniczek, Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii, zwróciły uwagę, na potrzebę usunięcia ograniczeń czasu leczenia 96 tyg. dla wszystkich leków biologicznych/interleukin refundowanych obecnie w programie lekowym B.47, prof. Joanna Narbutt zasygnalizowała także potrzebę rozszerzenia listy leków dla dzieci.

Płk dr hab. n. med. Witold Owczarek, prof. WIM (Kierownik Kliniki Dermatologii, Centralny Szpital Kliniczny MON w Warszawie) nie zgłosił uwag do wnioskowanego programu lekowego.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Tremfya (guselkumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą [redacted] 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 2.06.2022 r. (aktualizacja: 1.08.2022 r.) przy zastosowaniu słów: „guselkumab” lub „Tremfya”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych (PBAC 2021, HAS 2020, NICE 2018, SMC 2018, NCPE 2018, CADTH 2018, IQWiG 2018) i 1 rekomendację negatywną (AWMSG 2018). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność kliniczną. W rekomendacji negatywnej AWMSG odstąpiło od wydania rekomendacji, gdyż wniosek spełniał kryteria odrzucenia w związku z równoczesną oceną NICE.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 78. Rekomendacje refundacyjne dla leku Tremfya we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PBAC 2021	Leczenie ciężkiej przewlekłej łuszczycy plackowatej	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>PBAC podtrzymuje rekomendacje z 2020 r. (PBAC 2020) zalecające umieszczenie guse kumabu w dawce 100 mg w postaci półautomatycznego napełnionego wstrzykiwacza (PFP, ang. pre-filled pen) na liście, na tych samych zasadach, co obecnie znajdująca się na liście ampułko-strzykawka z guselkumabem (PFS, ang. pre-filled syringe). Finansowanie guselkumabu ze środków publicznych jest oparte na podstawie minimalizacji kosztów w porównaniu z najtańszym biologicznym lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (bDMARDs, ang. biological disease-modifying antirheumatic drugs) wymienionym przez PBS do leczenia ciężkiej, przewlekłej łuszczycy plackowatej. Utrzymano również rekomendację stwierdzającą, że którykolwiek z obecnych bDMARDs wymienionych przez PBS dla ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, może stanowić terapię alternatywną dla guselkumabu, a do grupy innych odpowiednich komparatorów można zaliczyć: adalimumab, etanercept, inflixymab, ixekizumab, risankizumab, secukinumab, tildrakizumab i ustekinumab.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>PBAC uwzględnił stanowisko ACD (Australasian College of Dermatologists), którzy stwierdzili, że umieszczenie na liście guse kumabu PFP umożliwi większej liczbie chorych samodzielne wstrzykiwanie oraz zmniejszy potrzebę regularnych, ośmiotygodniowych wizyt u lekarza dla chorych, którzy nie mogą stosować guselkumabu PFS, który obecnie znajduje się na liście PBS.</p> <p>PBAC nie rekomenduje wprowadzania guse kumabu PFP na liście w wyższej cenie. W celu wprowadzenia takiej rekomendacji, należałoby upewnić się, że leczenie zapewnia niektórym chorym znaczną poprawę skuteczności lub zmniejszenie toksyczności w porównaniu z istniejącymi terapiami. Natomiast w tym przypadku uznano, że guse kumab PFP nie spełnia tych kryteriów, aby uzyskać wyższą stawkę finansowania niż leki bDMARDs o najniższym koszcie finansowania wymienione na liście PBS w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2020	Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>HAS rekomenduje refundację guselkumabu (TREMFYA 100 mg roztwór do wstrzykiwań) wyłącznie w ciężkiej, przewlekłej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych po niepowodzeniu (niewystarczającej odpowiedzi, przeciwwskazań lub nietolerancji) co najmniej dwóch terapii, włączając niebiologiczną terapię systemową i fototerapię oraz z występującą rozległą formą choroby i/lub oddziaływaniem psychospołecznym.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Poprawa terapeutyczna w porównaniu z sekukinumabem w leczeniu łuszczycy (klinicznie istotna bezwzględna poprawa w odpowiedzi PASI 90 w 48. tyg. u pacjentów wymagających leczenia systemowego).</p>
NICE 2018	Leczenie łuszczycy plackowatej u dorosłych	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Guselkumab uzyskał rekomendację NICE u chorych na łuszczycę plackowatą o ciężkim nasileniu (PASI \geq 10 oraz DLQI \geq 10), którzy nie odpowiedzieli na leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat i PUVA lub wykazali niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub wystąpiła nietolerancja na tą terapię.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny zapewnił dostarczenie leku z rabatem wynikającym z uzgodnionego programu dostępu chorych do leczenia. Należy przerwać terapię GUS jeśli w czasie 16 tygodni u chorego nie zostanie osiągnięta adekwatna odpowiedź na leczenie, za którą uznaje się: 75% redukcję w skali PASI lub 50% redukcję w skali PASI i 5-punktową redukcję w skali DLQI w stosunku do wartości początkowych.</p> <p>Jeśli guselkumab zostanie uznany zarówno przez chorych jak i lekarzy za równorzędną opcję terapeutyczną obok iksekizumabu i secukinumabu, należy podjąć terapię najtańszym z nich (biorąc pod uwagę koszty administracyjne i ustalenia handlowe).</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Guselkumab jest proponowany jako alternatywa dla innych terapii biologicznych zalecanych przez NICE w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych. Dowody z badań klinicznych i porównań pośrednich wykazały, że guselkumab jest bardziej skuteczny niż inhibitory TNF-alfa (adalimumab, etanercept i infliksymab) i ustekinumab. Sugeruje to również, że guselkumab prawdopodobnie zapewnia podobne korzyści zdrowotne jak ksekizumab i sekukinumab.</p> <p>W celu porównania kosztów należy porównać guselkumab z ksekizumabem i sekukinumabem. Biorąc pod uwagę, ile osób kontynuuje leczenie (co wpływa na koszt dla płatnika), guselkumab zapewnia podobne korzyści zdrowotne jak ksekizumab i sekukinumab przy podobnym lub niższym koszcie. Dlatego NICE zaleca stosowanie guselkumabu jako opcji w leczeniu łuszczycy plackowatej.</p> <p>W badaniach klinicznych VOYAGE 1 i VOYAGE 2 wykazano, że podanie guselkumabu istotnie statystycznie wpływa na poprawę odpowiedzi PASI w porównaniu z adalimumabem oraz placebo zarówno po 16, jak i 24 tygodniach.</p>
SMC 2018	Leczenie łuszczycy plackowatej od postaci umiarkowanej do ciężkiej u dorosłych	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>SMC rekomenduje stosowanie guselkumabu u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie cyklosporyną, metotreksatem i PUVA lub ich nie tolerują lub mają przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>W dwóch randomizowanych badaniach III fazy guselkumab był lepszy od inhibitora TNF w poprawie objawów umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.</p> <p>Guselkumab stanowi alternatywną terapię biologiczną, która umożliwia podniesienie jakości życia.</p>
NCPE 2018	Leczenie łuszczycy plackowatej od postaci umiarkowanej do ciężkiej u dorosłych, którzy są kandydatami do leczenia systemowego.	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>W kwietniu w wyniku niejawnych negocjacji cenowych zarekomendowano refundację GUS.</p>
CADTH 2018	Leczenie łuszczycy plackowatej od postaci umiarkowanej do ciężkiej u dorosłych, którzy są kandydatami do leczenia systemowego lub fototerapii	<p><u>Rekomendacja pozytywna warunkowa</u></p> <p>CADTH rekomenduje stosowanie guselkumabu zgodnie z następującymi zasadami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Refundacja będzie zbliżona do innych leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego • Leczenie guselkumabem będzie przerwane po 16 tyg. w przypadku nieskuteczności. Skuteczność jest zdefiniowana jako 90% redukcji w skali PASI w odniesieniu do wartości na początku i/lub wynik 0 lub 1 w skali IGA (ang. Investigators' Global Assessment – globalna ocena badaczy). • Koszty związane z refundacją GUS nie powinny przekraczać kosztów refundacji terapii najtańszym lekiem biologicznym stosowanym w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych VOYAGE 1 i VOYAGE 2 wykazały, że guselkumab istotnie statystycznie i klinicznie wpływa na poprawę jakości życia (HRQoL) w skali DLQI w porównaniu z placebo po 16 tyg. terapii.</p> <p>Wykazano również wyższą skuteczność w porównaniu do adalimumabu w uzyskaniu wyniku 0 lub 1 w skali IGA oraz PASI 90 w 16 tyg. Badanie NAVIGATE wykazało, że chorzy z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie ustekinumabem po zmianie leku na guselkumab istotnie statystycznie częściej uzyskiwali wynik 0 lub 1 w skali IGA oraz poprawę o co najmniej 2 punkty w porównaniu do chorych, którzy kontynuowali terapię ustekinumabem. Profil bezpieczeństwa guselkumabu był zbliżony do adalimumabu.</p>
IQWiG 2018	Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u dorosłych, którzy są kandydatami do leczenia systemowego	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Komitet zarekomendował finansowanie guselkumabu w populacji chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Pozytywne rekomendacje zostały wydane na podstawie wykazania wyższych korzyści ze stosowania GUS względem wybranych komparatorów w następujących podgrupach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w porównaniu względem estru kwasu fumarowego, cyklosporyny fototerapii lub sekukinumabu w populacji chorych będących kandydatami do terapii systemowej; • w porównaniu z adalimumabem, infliksymabem, sekukinumabem lub ustekinumabem w populacji chorych, którzy wykazali nieadekwatną odpowiedź na leczenie na terapię systemową, w tym cyklosporynę, metotreksat lub fotochemioterapię, lub u których terapie te były przeciwwskazane lub nietolerowane
AWMSG 2017	Leczenie łuszczycy plackowatej od postaci umiarkowanej do ciężkiej u dorosłych, którzy są kandydatami do leczenia systemowego	<p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>Wniosek o wydanie rekomendacji spełnia kryteria odrzucenia w związku z oceną NICE (w czasie wydania rekomendacji przez AWMSG NICE już był w trakcie prac nad rekomendacją).</p>

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 79. 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			

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Tremfya (guselkumab) jest finansowany w krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi

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

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.05.2022 r., znak PLR.4500.784.2022.10.RBO, 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 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Tremfya (guselkumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1, wstr. 1, amp.-strzyk. 1 ml, GTIN: 05413868113006.

Oceniany lek miałby się znaleźć w istniejącej grupie limitowej 1212.0, Guselkumab. Zaproponowano dla niego RSS.

Produkt leczniczy Tremfya (guselkumab) był przedmiotem oceny w AOTMiT w leczeniu dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą, którzy kwalifikują się do programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTMiT wyrazili pozytywne opinie dotyczące finansowania leku Tremfya (guselkumab) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (zlecenie 69/2019) [BIP AOTMiT].

Problem zdrowotny

Łuszczycą jest niezakaźną, przewlekłą, ogólnoustrojową chorobą zapalną, która charakteryzuje się specyficznymi zmianami skórnymi wynikającymi z nadmiernego rogowacenia naskórka. Łuszczycą zwyczajną (plackowatą) występuje najczęściej (dotyczy nawet 90% chorych). Typowe dla niej zmiany są wypukłe, okrągłe lub owalne, pokryte łuską, wyraźnie oddzielone od zdrowej skóry, zlokalizowane na nogach, ramionach, kolanach i łokciach, plecach, głowie, rzadziej na twarzy, dłoniach, stopach, czy brzuchu.

Dotyczy około 2% populacji w Europie i Stanach Zjednoczonych, w Azji i Afryce występuje rzadziej. Częstość występowania łuszczycy w populacji polskiej określa się na ok. 3%.

Łuszczycą jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia, wpływającą negatywnie na wszystkie aspekty życia codziennego i relacje z innymi ludźmi. Łuszczycą predysponuje nie tylko do rozwoju łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS), lecz także szeregu innych schorzeń ogólnoustrojowych, w tym powikłań sercowo-naczyniowych, zaburzeń gospodarki lipidowej i ostatecznie może doprowadzić do zespołu metabolicznego.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory wybrał substancje aktualnie refundowane w programie lekowym B.47 tj. inhibitory TNF-alfa: adalimumab, etanercept, infliksymab i certolizumab pegol oraz inhibitor IL-17: tyldrakizumab.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 2 badania RCT (VOYAGE 1 i VOYAGE 2) bezpośrednio porównujące GUS z ADA. Natomiast w celu porównania wnioskowanej technologii z pozostałymi komparatorami, tj. ETA, INF, CER i TIL wykorzystano wyniki porównań pośrednich przeprowadzonych w ramach odnalezionych przeglądów systematycznych z metaanalizami: Armstrong 2021, Armstrong 2022, Blauvelt 2022 oraz Sbidian 2021. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania weryfikująco-aktualizującego, analitycy Agencji zidentyfikowali zaktualizowany przegląd systematyczny Sbidian 2021: Sbidian 2022, opublikowany po dacie złożenia wniosku. W związku z tym w niniejszej AWA przedstawiono wyniki zaczerpnięte z publikacji Sbidian 2022.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 wskazują, iż w 24 tyg. okresie obserwacji, u pacjentów stosujących terapię GUS jest istotnie statystycznie większa szansa uzyskania PASI 100, PASI 90 i PASI 75 (oszacowane NNT wyniosły odpowiednio: dla PASI 100: 6, PASI 90: 5 i PASI 75: 6). Również wyniki badania VOYAGE 1 dla 48 tyg. obserwacji wskazują na przewagę GUS nad ADA w zakresie ww. punktów końcowych. Przeprowadzona metaanaliza wyników badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 dla 24 tyg. okresu obserwacji wykazała, iż w grupie GUS istotnie statystycznie więcej pacjentów w porównaniu do grupy ADA uzyskało w skali IGA wynik „0” lub „0/1”. Również raportowane w badaniu VOYAGE 1 wyniki z 48 tyg. okresu obserwacji wskazują na istotną statystycznie przewagę GUS względem ADA w zakresie aktywności choroby ocenianej w skali IGA. Natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy GUS i ADA w odniesieniu do procentowej poprawy wyniku względem wartości początkowych (baseline) w skali NAPSİ.

GUS vs ADA

Przeprowadzona metaanaliza wyników badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 dla 24 tyg. okresu obserwacji, wykazała istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia względem baseline ocenianą w skali DLQI w grupie GUS niż w grupie ADA. Również różnica pomiędzy grupami uzyskana na podstawie danych pochodzących z badania VOYAGE 1 dla okresu obserwacji wynoszącego 48 tyg. była istotnie statystycznie wyższa w grupie chorych poddanych terapii GUS niż ADA. Ponadto, wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść GUS w porównaniu z ADA w zakresie zmian wyników w poszczególnych domenach skali DLQI (w 24 tyg.), w skali objawów podmiotowych oraz przedmiotowych PSSD, w zakresie wyników uzyskanych w skali SF-36 w domenie podsumowującej składowe fizyczne (PCS) oraz w domenie zdrowia psychicznego (MCS) oraz w 2 z 4 domen ocenianych w skali WLQ (dotyczących obciążenia fizycznego oraz wydajności w pracy).

GUS vs ETA

Wyniki metaanaliz sieciowych przeprowadzonych w ramach odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują na istotnie statystycznie większą w grupie GUS niż w grupie ETA szansę uzyskania PASI 100, PASI 90 i PASI 75. Ponadto, wyniki metaanalizy w publikacji Sbidian 2022 wskazują także na przewagę GUS nad ETA w zakresie odpowiedzi na leczenie (PGA 0/1), natomiast różnice między GUS i ETA w zakresie jakości życia nie osiągnęły istotności statystycznej.

GUS vs INF

Wyniki 2 metaanaliz sieciowych przeprowadzonych w ramach odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują na istotnie statystycznie większą w grupie GUS niż w grupie INF szansę uzyskania PASI 90 (Armstrong 2021, Blauvelt 2022), PASI 100 i PASI 75 (Armstrong 2021), natomiast w przeglądzie Sbidian 2022 różnice między grupami dla PASI 90 i PASI 75 nie osiągnęły istotności statystycznej. Ponadto, w publikacji Sbidian 2022 dokonano także porównania GUS vs INF w zakresie uzyskania PGA 0/1 i jakości życia, jednakże uzyskane różnice między porównywanymi terapiami nie osiągnęły istotności statystycznej.

GUS vs CER

Wyniki metaanaliz sieciowych przeprowadzonych w ramach odnalezionych przeglądów systematycznych wskazują na istotnie statystycznie większą w grupie GUS niż w grupie CER szansę uzyskania PASI 90 (Armstrong 2021, Blauvelt 2022, Sbidian 2022), PASI 100 (Armstrong 2021) i PASI 75 (Armstrong 2021, Sbidian 2022). Natomiast w przeglądzie Sbidian 2022 różnice między grupami w zakresie osiągnięcia PGA 0/1, a także w zakresie jakości życia, nie osiągnęły istotności statystycznej.

GUS vs TIL

Wykazano, iż szansa uzyskania PASI 100 (Armstrong 2021) i PASI 90 (Armstrong 2021, Sbidian 2022) jest istotnie statystycznie większa u pacjentów leczonych GUS niż w grupie stosującej TIL (niezależnie od stosowanej dawki TIL). W przeglądzie Armstrong 2021 również w przypadku PASI 75 wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść GUS względem TIL, natomiast w publikacji Sbidian 2022 różnice pomiędzy porównywanymi terapiami nie osiągnęły istotności statystycznej. W abstrakcie van Sanden 2020 (okres obserwacji: 12 tyg. i 28 tyg.), w wyniku przeprowadzonego porównania MAIC wskazano, iż pacjenci stosujący terapię GUS mieli istotnie statystycznie większą szansę uzyskania PASI 90 niż pacjenci leczeni TIL w dawce 100 mg. Ponadto, autorzy publikacji van Sanden 2020 wskazali, iż podobne wyniki uzyskano dla porównania GUS vs TIL 200 mg, a także, że u pacjenci stosujący GUS uzyskiwali lepsze wyniki niż pacjenci leczeni TIL w zakresie uzyskania PASI 75 i PASI 100, jednakże nie przedstawili szczegółowych wyników.

Długookresowa skuteczność GUS

Wyniki dla długookresowej oceny skuteczności stosowania GUS przedstawiono w AKL wnioskodawcy na podstawie wyników uzyskanych z badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 (Reich 2021, Griffiths 2022) w okresie obserwacji do 252 tygodni. W niniejszej AWA przedstawiono wyniki dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji.

Wykazano, iż częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100, wśród chorych odpowiadających na leczenie GUS utrzymywała się na względnie stałym poziomie w analizowanych okresach obserwacji. Również częstość osiągnięcia odpowiedzi PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100, wśród chorych odpowiadających na leczenie ADA, ETA, CER, INF lub TIL utrzymywała się na względnie stałym poziomie w analizowanych czasach obserwacji.

Analiza bezpieczeństwa

GUS vs ADA

W 48 tyg. okresie obserwacji w żadnym badaniu (VOYAGE 1, VOYAGE 2) nie odnotowano żadnego zgonu w grupie stosującej GUS, natomiast w badaniu VOYAGE 1 odnotowano 1 przypadek zgonu w grupie ADA (spowodowany gronkowcowym zapaleniem płuc).

Zarówno w badaniach VOYAGE 1 i VOYAGE 2, jak i w wyniku przeprowadzonej metaanalizy wyników z tych badań (dla 16 tyg. okresu obserwacji) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między GUS a ADA w zakresie częstości występowania: AEs ogółem, zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, ale wymagających terapii oraz zapalenia nosogardzieli. Natomiast w grupie GUS istotnie statystycznie częściej niż w grupie ADA raportowano występowanie zapalenia górnych dróg oddechowych (NNH=50). Ponadto, w badaniu VOYAGE 2 stwierdzono istotnie statystycznie częstsze występowanie bólów głowy w 16 tyg. okresie obserwacji w grupie GUS niż w grupie ADA (NNH=33), natomiast w badaniu VOYAGE 1 różnice między GUS i ADA w zakresie tego punktu końcowego ani w krótszym (16 tyg.) ani dłuższym (48 tyg.) okresie obserwacji nie osiągnęły istotności statystycznej. W zakresie częstości występowania rumienia w miejscu wstrzyknięcia wyniki między badaniami były rozbieżne: w badaniu VOYAGE 1, wyniki zarówno w krótszym (16 tyg.) i dłuższym (48 tyg.) okresie obserwacji wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania rumienia w miejscu wstrzyknięcia w grupie GUS w porównaniu do pacjentów stosujących ADA (odpowiednio: NNT=34 i NNT=25). Natomiast w badaniu VOYAGE 1 (w 16 tyg. okresie obserwacji) wykazano, że rumień w miejscu wstrzyknięcia raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie GUS niż ADA (NNH=25). Z kolei na podstawie badania VOYAGE 1 wykazano znamienne statystycznie wyższą częstość występowania rumienia w miejscu wstrzyknięcia w grupie chorych poddanych terapii adalimumabem (2,4% vs 6,6%) w czasie 48 tygodni.

Zarówno wyniki przeprowadzonej metaanalizy badań VOYAGE 1 i VOYAGE 2 w zakresie częstości występowania SAEs ogółem i występowania ciężkich zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem w 16 tyg. okresie obserwacji, jak i wyniki badania VOYAGE 1 dla ww. punktów końcowych ocenianych w 48 tyg. okresie obserwacji, nie wykazały różnic istotnych statystycznie między porównywanymi grupami (tj. GUS vs ADA).

GUS vs ETA, INF, CER, TIL

Wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach przeglądu systematycznego Sbidian 2022 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między GUS a ETA, INF, CER i TIL w zakresie częstości występowania AEs ogółem i SAEs ogółem.

Bezpieczeństwo GUS

W 264 tyg. okresie obserwacji, w badaniu VOYAGE 1 zareportowano 5 zgonów (w grupie GUS po 1 przypadku spowodowanym: niewydolnością wątroby, rakiem nagłośni, samobójstwem i gwałtownym udarem mózgu) oraz 1 przypadek w grupie ADA→GUS z powodu udaru mózgu). Natomiast w badaniu VOYAGE 2 doszło do 4 zgonów w 264 tyg. okresie obserwacji (w grupie GUS 1 przypadek spowodowany śpiączką cukrzycową oraz w grupie ADA→GUS po 1 przypadku spowodowanym: rakiem oskrzeli, zawałem mięśnia sercowego i nagły zgon z niewyjaśnionych przyczyn).

Wskaźnik częstości występowania AEs u pacjentów stosujących GUS ogółem (tj. dla grup: GUS→GUS + ADA→GUS) wyniósł 149/100 PY, a wskaźnik częstości występowania SAEs wyniósł 5,01/100 PY. Najczęściej raportowanymi AEs były zakażenia (wskaźnik: 60,61/100 PY): wskaźnik częstości występowania zakażeń, które wymagały leczenia wyniósł 18,53/100 PY, a wskaźnik dla ciężkich zakażeń: 0,85/100 PY. Autorzy badania wskazali, iż najczęściej zgłaszanymi ciężkimi zakażeniami były: zapalenie wyrostka robaczkowego (n=8 pacjentów), zapalenie tkanki łącznej (n=8) i zapalenie płuc (n=7). Ciężkimi zakażeniami występującymi u >1 chorego były zapalenie uchyłków i róża (n=3).

Podczas 264 tyg. okresu obserwacji, w badaniu VOYAGE 1 nie zgłoszono żadnych przypadków wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub reakcji przypominających chorobę posurowiczą (ang. serum sickness-like reactions), natomiast w badaniu VOYAGE 2, zgłoszono 1 przypadek reakcji anafilaktycznej, uznany za niezwiązany z terapią GUS. Obecność przeciwciał przeciw GUS stwierdzono u 14,4% pacjentów w badaniu VOYAGE 1 i u 15,5% pacjentów w badaniu VOYAGE 2.

Według ChPL Tremfya do bardzo częstych działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu ocenianą technologią należą zakażenia dróg oddechowych, natomiast często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) po terapii GUS występują: ból głowy, biegunka, ból stawów, reakcje w miejscu wstrzyknięcia oraz zwiększenie aktywności aminotransferaz.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wyniki analizy wskazują, że GUS jest [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie GUS w miejsce ADA jest [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie GUS w miejsce CER jest [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie GUS w miejsce INF [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie GUS w miejsce ETA jest [REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie GUS w miejsce TIL [REDACTED]

Wyniki przeprowadzonych obliczeń własnych Agencji [REDACTED]

Największe niepewności AE związane są z [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było „oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Tremfya (guselkumab, GUS) w leczeniu [REDACTED].” Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Według oszacowań wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Tremfya (guselkumab) będzie związane [REDACTED]

Główne ograniczenia analizy wynikają z [REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Prof. Irena Walecka-Herniczek (Konsultant Wojewódzka w dziedzinie dermatologii i wenerologii) zaproponowała, by ważność RTG klatki piersiowej, wykonywanego w ramach badania przy kwalifikacji pacjentów do programu lekowego, wydłużyć z 6 miesięcy do 1 roku.

Prof. Joanna Narbutt (Konsultantka Krajowa w dziedzinie dermatologii i wenerologii), oraz prof. Irena Walecka-Herniczek zwróciły uwagę, na potrzebę usunięcia ograniczeń czasu leczenia 96 tyg. dla wszystkich leków biologicznych/interleukin refundowanych obecnie w programie lekowym B.47.

Ponadto, analitycy Agencji proponują dodanie zapisu do punktu „Badania przy kwalifikacji” dotyczącego wykonania testu ciężowego przed włączeniem do terapii GUS.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji pozytywnych (PBAC 2021, HAS 2020, NICE 2018, SMC 2018, NCPE 2018, CADTH 2018, IQWiG 2018) i 1 rekomendację negatywną (AWMSG 2018). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na skuteczność kliniczną. W rekomendacji negatywnej AWMSG odstąpiło od wydania rekomendacji, gdyż wniosek spełniał kryteria odrzucenia w związku z równoczesną oceną NICE.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

Informacje wstępne: brak uwag.

Analiza problemu decyzyjnego:

Analiza kliniczna: nie przedstawiono wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla części wnioskowanej populacji, [redacted]

Analiza ekonomiczna: brak uwag.

Analiza wpływu na budżet: brak uwag.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Armstrong 2019	Armstrong A.W., et al.: Improvement in Patient-Reported Outcomes (Dermatology Life Quality Index and the Psoriasis Symptoms and Signs Diary) with Guselkumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results from the Phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 Studies, <i>Am J Clin Dermatol</i> 2019, Feb;20(1):155-164.
Armstrong 2021	Armstrong A.W., et al.: Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-analysis, <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 2021, Jun;11(3):885-905.
Armstrong 2022	Armstrong A.W., et al.: Long-Term Benefit-Risk Profiles of Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis, <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 2022, Jan;12(1):167-184.
Bardazzi 2022	Bardazzi F., et al.: Guselkumab for the treatment of psoriasis: a 60-week real-life multicenter retrospective experience, <i>Expert Opin Biol Ther</i> 2022, Apr 13:1-6.
Blauvelt 2017	Blauvelt A., et al.: Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial, <i>J Am Acad Dermatol</i> 2017, 76(3): 405-417.
Blauvelt 2021	Blauvelt A., et al.: Consistent safety profile with up to 5 years of continuous treatment with guselkumab: Pooled analyses from the phase 3 VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials of patients with moderate-to-severe psoriasis, <i>J Am Acad Dermatol</i> 2022, Apr;86(4):827-834.
Blauvelt 2022	Blauvelt A., et al.: Cumulative Clinical Benefits of Biologics in the Treatment of Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis over 1 Year: a Network Meta-Analysis, <i>Dermatol Ther (Heidelb)</i> 2022, Mar;12(3):727-740.
Del Alcázar 2021	Del Alcázar E., et al.: Effectiveness and safety of guselkumab for the treatment of psoriasis in real-world settings at 24 weeks: A retrospective, observational, multicentre study by the Spanish Psoriasis Group, <i>Dermatol Ther</i> 2022, Feb;35(2):e15231.
Foley 2018	Foley P., et al.: Efficacy of Guselkumab Compared With Adalimumab and Placebo for Psoriasis in Specific Body Regions: A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials, <i>JAMA Dermatol</i> 2018, Jun 1;154(6):676-683.
Foley 2021	Foley P., et al.: Serious Gastrointestinal-Related Adverse Events Among Psoriasis Patients Treated With Guselkumab in VOYAGE 1 and VOYAGE 2, <i>J Drugs Dermatol</i> 2021, Aug 1;20(8):855-860.
Gerdes 2021	Gerdes S., et al.: Real-world effectiveness of guselkumab in patients with psoriasis: Health-related quality of life and efficacy data from the noninterventional, prospective, German multicenter PERSIST trial, <i>J Dermatol</i> 2021, Dec;48(12):1854-1862.
Gordon 2018	Gordon K.B., et al.: Anxiety and depression in patients with moderate-to-severe psoriasis and comparison of change from baseline after treatment with guselkumab vs. adalimumab: results from the Phase 3 VOYAGE 2 study, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol</i> 2018, Nov;32(11):1940-1949.
Gordon 2018	Gordon K.B., et al.: Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a pooled analysis of the phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies, <i>Br J Dermatol</i> 2018, Jan;178(1):132-139.
Gordon 2019	Gordon K.B., et al.: Guselkumab Efficacy after Withdrawal Is Associated with Suppression of Serum IL-23-Regulated IL-17 and IL-22 in Psoriasis: VOYAGE 2 Study, <i>J Invest Dermatol</i> 2019, Dec;139(12):2437-2446.e1.
Griffiths 2022	Griffiths C.E.M., et al.: Continuous treatment with guselkumab maintains clinical responses through 4 years in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from VOYAGE 1, <i>J Dermatolog Treat</i> 2022, Mar;33(2):848-856.
Hoffmann 2021	Hoffmann M., et al.: Psoriasis in routine clinical care: Complete skin clearance rates with guselkumab increase through week 52—Results from the real-life PERSIST study, <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i> 2021, 85(3), AB177.
Hung 2021	Hung Y.T., et al.: Impact of previous biologic use and body weight on the effectiveness of guselkumab in moderate-to-severe plaque psoriasis: a real-world practice, <i>Ther Adv Chronic Dis</i> 2021, Sep 29;12:20406223211046685.
Johnson 2021	Johnson, M. C., et al.: Speed of Psoriasis Treatment Response for Biologic Agents: A Review of Phase III Clinical Trials. <i>Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis</i> ; 2021; 6(2), 99-105.

- Leonardi 2022 Leonardi, C.L., et al.: Number Needed to Treat Network Meta-Analysis to Compare Biologic Drugs for Moderate-to-Severe Psoriasis. *Adv Ther* (2022). <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02065-w>
- Papp 2018 Papp K.A., et al.: Patient-reported symptoms and signs of moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab or adalimumab: results from the randomized VOYAGE 1 trial, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018, Sep;32(9):1515-1522.
- Penso 2021 Penso L., et al.: Association Between Biologics Use and Risk of Serious Infection in Patients With Psoriasis, *JAMA Dermatol* 2021, Sep 1;157(9):1056-1065. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8295892/> data dostępu: 3.08.2022 r.)
- Reich 2017 Reich K., et al.: Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial, *J Am Acad Dermatol* 2017, 76(3): 418-431
- Reich 2020a Reich K., et al.: Guselkumab improves work productivity in patients with moderate-to-severe psoriasis with or without depression and anxiety: results from the VOYAGE 2 comparator study versus adalimumab, *J Dermatolog Treat* 2020, Sep;31(6):617-623.
- Reich 2021 Reich K., et al.: Five-year maintenance of clinical response and health-related quality of life improvements in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab: results from VOYAGE 1 and VOYAGE 2, *Br J Dermatol* 2021, Dec;185(6):1146-1159.
- Sbidian 2021 Sbidian E., et al.: Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 4. Art. No.: CD011535.
- Sbidian 2022 Sbidian E., et al.: Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 5. Art. No.: CD011535. DOI: 10.1002/14651858.CD011535.pub5.
- Shear 2021 Shear N.H., et al.: Comparative safety and benefit-risk profile of biologics and oral treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis: A network meta-analysis of clinical trial data, *J Am Acad Dermatol* 2021, Sep;85(3):572-581.
- Van Sanden 2020 Van Sanden S., et al.: PBI3 Comparative Efficacy of Guselkumab and Tildrakizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Matching-Adjusted Indirect Comparison, *Value in Health* 2020, 23, S410.
- Wang 2021 Wang C.Y., et al.: Biological Therapy Interruption and Re-Treatment in Chronic Plaque Psoriasis, *J Drugs Dermatol* 2021, Oct 1;20(10):1063-1071.
- Wright 2021 Wright E., et al.: Assessing the Quality and Coherence of Network Meta-Analyses of Biologics in Plaque Psoriasis: What Does All This Evidence Synthesis Tell Us? *Dermatol Ther (Heidelb)* 2021, Feb;11(1):181-220
- Yang 2020 Yang J, Wang Z, Zhang X. Assessing the Short-Term Efficacy and Safety of Guselkumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Immunol Res.* 2020 Jul 17;2020:4975628. doi: 10.1155/2020/4975628. PMID: 32724829; PMCID: PMC7382754.
- Yang 2021 Yang K., Oak A.S.W., Elewski B.E., Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review, *Am J Clin Dermatol* 2021, Mar;22(2):173-192.

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. *J Am Acad Dermatol*; 2019; Volume 80, Number 4: 1029-1072.
- AWMSG 2017 <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/guselkumab-tremfya/> (dostęp 02.06.2022 r.)
- BAD 2020 Smith C. H., et al.: British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit, British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *British Journal of Dermatology* 2020, 183(4), 628-637.
- BETA-PSO 2020 Lambert J.L.W., et al.: Practical recommendations for systemic treatment in psoriasis according to age, pregnancy, metabolic syndrome, mental health, psoriasis subtype and treatment history (BETA-PSO: Belgian Evidence-based Treatment Advice in Psoriasis; part 1). *J EADV* 2020; 34: 1654-1665.
- CADTH 2018 CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation, Guselkumab (Tremfya — Janssen Inc.), https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0530_Tremfya_complete_Feb-23-18.pdf (dostęp 02.06.2022 r.)

EuroGuiDerm 2022	Nast. A., et al.: EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris–Part 1: treatment and monitoring recommendations. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2020, 34(11), 2461-2498.
FSD 2018	Amatore F., et al.: French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2019, 33: 464–483.
HAS 2020	TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION 04 MARCH 2020, guselkumab TREMFYA 100 mg solution for injection https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/tremfya_summary_ct18054.pdf (dostęp 02.06.2022 r.)
IQWiG 2018	IQWiG, Resolution by the Federal Joint Committee on an amendment to the Pharmaceutical Directive (AM-RL): Appendix XII - Resolutions on the benefit assessment of pharmaceuticals with new active ingredients in accordance with the German Social Code, Book V (SGB V), section 35a – Guselkumab, May 17, 2018, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3315/2018-05-17_AM-RL-XII_Guselkumab_D-330_BAnz.pdf (dostęp 02.06.2022 r.)
NCPE 2018	http://www.ncpe.ie/drugs/guselkumab-tremfya/ (dostęp 02.06.2022 r.)
NICE 2017	National Institute for Health and Care Excellence, Psoriasis: assessment and management, Clinical guideline 2012 (aktualizacja 2017)
NICE 2018	Guselkumab for treating moderate to severe plaque psoriasis; Technology appraisal guidance; Published: 13 June 2018 https://www.nice.org.uk/guidance/ta521/chapter/1-Recommendations (dostęp 02.06.2022 r.)
PBAC 2020	Public Summary Document – July 2020 PBAC Meeting, GUSELKUMAB, Injection 100 mg in 1 mL single use pre-filled pen, Tremfya®, Janssen-Cilag Pty Ltd, https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/guselkumab-psd-july-2020.pdf (dostęp 02.06.2022 r.)
PBAC 2021	Public Summary Document– March 2021 PBAC Meeting, GUSELKUMAB, Injection 100 mg in 1 mL single use pre-filled pen, Tremfya®, Janssen-Cilag Pty Ltd, https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/guselkumab-psd-mar-2021.pdf (dostęp 02.06.2022 r.)
PTD 2020	Reich A., i in.: Łuszczycza. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część 1, Dermatol Rev/Przeegl Dermatologiczny 2020, 107(2).
PTD 2020	Reich A., et al.: Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 1. Dermatol Rev/Przeegl Dermatol 2020, 107, 92–109. DOI: https://doi.org/10.5114/dr.2020.95258 .
PTD 2020	Reich A., et al.: Psoriasis. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2. Dermatol Rev/Przeegl Dermatol 2020, 107, 110–137. DOI: https://doi.org/10.5114/dr.2020.95259 .
SMC 2018	guselkumab 100mg solution for injection (Tremfya®) SMC No 1340/18 https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3473/guselkumab-tremfya-final-may-2018-amended-060618-for-website.pdf (dostęp 02.06.2022 r.)

Pozostałe publikacje

AWA Ilumetri 2020	Analiza weryfikacyjna do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Ilumetri (tylindakizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej(ICD-10 L40.0), Nr: OT.4331.10.2020, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/057/AWA/057_awa_ot_4331.10.2020_ilumetri_bip.pdf
ChPL Tremfya	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya (data ostatniej aktualizacji: 9.03.2022 r.)
Dane przetargowe	Postępowanie: ZP 67/21 Dostawa leków – Platforma Zakupowa https://platformazakupowa.pl/transakcja/535500
Johansson 2019	Johansson E.C. i in., Cost effectiveness of ixekizumab versus secukinumab in the treatment of moderateto-severe plaque psoriasis in Spain, Clinicoecon Outcomes Res. 2018 Nov 12;10:747-759.
Menter 2016	Menter A., I in., Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(7):1148-1158.
NICE TA 442	National Institute for Health and Clinical Excellence, Ixekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis, https://www.nice.org.uk/guidance/ta442
NICE TA 521	National Institute for Health and Clinical Excellence, Guselkumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis, https://www.nice.org.uk/guidance/ta521

Pickard 2017	Pickard A.S., I in., EQ-5D health utilities: exploring ways to improve upon responsiveness in psoriasis, <i>J Med Econ</i> 2017; Jan;20(1):19-27
Reich 2021	Reich K., i in., Five-year maintenance of clinical response and health-related quality of life improvements in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab: results from VOYAGE 1 and VOYAGE 2, <i>Br J Dermatol</i> 2021, Dec;185(6):1146-1159
Saeki 2020	Saeki H., i in., An economic evaluation of risankizumab versus other biologic treatments of moderate to severe plaque psoriasis in Japan. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2022 Feb;33(1):229-239.
Sprawozdania NFZ	Załączniki IV.3.2. do Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał w latach 2016 r. – 2021 r.
Statystyki NFZ	Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów, https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms (dostęp: 19.07.2022 r.)
Sun 2021	Sun HY., Keller E., Suresh H., i in., Biologics for severe, chronic plaque psoriasis: An Australian cost-utility analysis. <i>JAAD Int.</i> 2021 Aug 9;5:1-8.

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Tremfya (guselkumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, 7.06.2022 r., Wersja 1.1;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Tremfya (guselkumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, 15.07.2022 r., Wersja 1.2;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Tremfya (guselkumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, 7.06.2022 r., Wersja 1.1;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Tremfya (guselkumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, 15.07.2022 r., Wersja 1.2;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Tremfya (guselkumab) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, [REDACTED]
[REDACTED] Warszawa, 7.06.2022 r., Wersja 1.1;
- Zał. 6. Uzupełnienia do raportu HTA dla leku Tremfya (guselkumab) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w pismach OT.4231.24.2022.KDe.2 i OT.4231.24.2022.KDe.9 dotyczącymi niespełnienia wymagań minimalnych.