



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Tremfya (guselkumab)**

w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4331.26.2022

Data ukończenia: 19.07.2022 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 (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:** (Janssen-Cilag Polska sp. z o.o.).

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

**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

95% CI	przedział ufności dla $\alpha=0,05$
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
COVID-19	choroba koronawirusowa typu 2019 (od ang. coronavirus disease 2019)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
EAN	europejski kod towarowy (ang. european article number)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICD-10	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
Komparator	<i>interwencja alternatywna finansowana w tożsamym wskazaniu ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</i>
LEK	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981)
Lek	<i>substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne</i>
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	iloraz szans (odds ratio)
PESEL	numer identyfikacyjny zgodny z Powszechnym Elektronicznym Systemem Ewidencji Ludności
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności

<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	randomizowane badania kliniczne
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	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)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>SAEs</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SMPT</b>	system monitorowania programów terapeutycznych
<b>SWIAD</b>	baza świadczeń NFZ
<b>Technologia</b>	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach</p> <p><i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i></p> <p>lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i></p> <p><i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i></p>
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>WBC</b>	liczba leukocytów
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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.

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej .....	17
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej .....	17
3.3.2. Liczebność populacji .....	17
3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne .....	24
3.3.4. Refundacja u pacjentów – obciążenie budżetu .....	25
3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych .....	30
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	31
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	31
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	39
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	40
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	41
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>42</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	42
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	42
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	45
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	45
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	46
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	50
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	53
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	53
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	61
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	61
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	63

<b>5. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>64</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	64
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	64
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	64
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	65
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	65
5.2.2. Wyniki analizy progowej .....	66
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości.....	66
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	67
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	67
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu.....	67
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	68
5.3.4. Obliczenia własne Agencji .....	68
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>69</b>
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	69
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy .....	69
6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	69
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	71
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	72
6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy .....	73
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości.....	73
6.3.3. Obliczenia własne Agencji .....	73
<b>7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę</b> .....	<b>75</b>
<b>8. Uwagi do zapisów programu lekowego</b> .....	<b>76</b>
<b>9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych</b> .....	<b>77</b>
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach</b> .....	<b>80</b>
<b>11. Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	<b>81</b>
<b>12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych</b> .....	<b>85</b>
<b>13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA</b> .....	<b>86</b>
<b>14. Źródła</b> .....	<b>87</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 16.05.2022  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3830.2021.15.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Tremfya (guselkumab)

Wnioskowana technologia:

- Tremfya (guselkumab), roztwór do wstrzykiwań 100 mg/ml, 1 wstrzykiwacz 1 ml, GTIN 05413868116687, w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁSZ) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.

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

- lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK     NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

**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.4500.3830.2021.15.RBO (data wpływu do AOTMiT 19.05.2022 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tremfya (guselkumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, wstrzykiwacz 1 ml, GTIN 05413868116687,

w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁSZ) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15.06.2022 r., znak OT.4231.26.2022.MRd.10. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 8.07.2022 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████ et al., Tremfya (guselkumab). Analiza problem decyzyjnego, wersja 1.1, Kraków 2022
- ██████████ et al., Tremfya (guselkumab). Analiza kliniczna, wersja 1.1, Kraków 2022
- ██████████ et al., Tremfya (guselkumab). Analiza ekonomiczna, wersja 1.1, Kraków 2022
- ██████████ et al., Tremfya (guselkumab). Analiza wpływu na budżet, wersja 1.1, Kraków 2022
- ██████████, Tremfya (guselkumab). Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.1, Kraków 2022



### 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – GTIN</b>	Tremfya (guselkumab), 100 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, GTIN 05413868116687
<b>Kod ATC</b>	L04AC16, leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin
<b>Substancja czynna</b>	guselkumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁSZ) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)
<b>Dawkowanie</b>	Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA) Zalecana dawka produktu Tremfya wynosi 100 mg, podawana podskórnie w tygodniach 0. i 4., a następnie podawane są dawki podtrzymujące co 8 tygodni. W przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem uszkodzenia stawów, zgodnie z oceną kliniczną, można rozważyć dawkę 100 mg co 4 tyg. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po 24 tygodniach leczenia.
<b>Droga podania</b>	podanie podskórne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Guselkumab IgG1 $\lambda$ 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.

Źródło: ChPL Tremfya

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EMA: 10.11.2017 r. Nr pozwolenia: EU/1/17/1234/002
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<u>Łuszczycyca 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)
<b>Status leku sierocego</b>	nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków

Źródło: ChPL Tremfya

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Tremfya (guselkumabum) był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Został pozytywnie zaopiniowany przez Prezesa Agencji oraz Radę Przejrzystości. W tabeli poniżej przedstawiono szczegóły.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące produktu leczniczego Tremfya (guselkumab)**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 45/2019 z dnia 12 czerwca 2019</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Tremfya (guselkumabum) 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” (...). 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 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 adalimumanu.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2019 z dnia 10 czerwca 2019</b></p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> 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 L40.0)”, 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 rekomendacji:</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. 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>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

**Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania**

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	1212.0, Guse kumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁSZ) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	
[Redacted]	

	[REDACTED]
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	[REDACTED]
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	[REDACTED]

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności zasadne. Zważywszy na fakt, że wniosek dotyczy wstrzykiwacza z guselkumabem w dawce 100 mg substancji czynnej, produkt po średniej cenie z 2021 roku mógłby kosztować 6 587,20 zł ([REDACTED]).

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS, ang. *psoriatic arthritis*, PA, ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3) to przewlekła immunologiczna choroba zapalna stawów u chorych na łuszczycę, zaliczana do spondyloartropatii.

ŁZS związane jest przede wszystkim z zapaleniem stawów obwodowych, stawów kręgosłupa, stawów krzyżowo-biodrowych oraz/lub przyczepów ścięgnistych, choć wyróżniane są także i inne, często nakładające się z wymienionymi, postacie choroby.

Postaci ŁZS:

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

### Epidemiologia

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

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

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

Nie ma dokładnych danych mówiących o zapadalności lub chorobowości ŁZS w Polsce. Opierając się na powyższe przedstawionych danych można przyjąć, że choroba ta dotyka ok. 30-90 tys. dorosłych pacjentów w Polsce (wartość zbliżona do rozpowszechnienia zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa). Z drugiej strony,

zakładając, że na łuszczycę choruje około 2% populacji, a od 5% do 30% chorych na łuszczycę dotkniętych jest dodatkowo ŁZS, liczbę chorych z ŁZS można szacować w granicach od około 40 tys. do 230 tys.

### Etiologia i patogenezę

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

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

### Obraz kliniczny

ŁZS charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem, który w większości przypadków jest postępujący, a u 20% pacjentów ciężki. Objawy rozwijają się stopniowo, przez co początek choroby jest trudny do wychwycenia. U większości pacjentów (75%) objawy skórne poprzedzają objawy stawowe, 10-15% chorych zaczyna odczuwać objawy jednocześnie na skórze i w stawach, zaś w pozostałych przypadkach pierwsze pojawiają się objawy stawowe.

Zdarza się, że pomiędzy wystąpieniem objawów skórnych i stawowych mija nawet 20 lat.

ŁZS może towarzyszyć wszystkim typom łuszczycy skóry, a częstość występowania jednocześnie zmian skórnych i stawowych zwiększa się w kolejnych rzutach choroby. Najbardziej typowymi miejscami dla zmian skórnych są okolice narażone na ucisk, zaś same zmiany mogą mieć postać łuszczycy pospolitej, krostkowej, wysiękowej, kropłistej lub erytrodemii łuszczycowej, choć aż u 56% pacjentów jedynym objawem dermatologicznym są zmiany w wyglądzie paznokci.

Na podstawie obecności takich czynników jak zapalenie stawów obwodowych, obecność zmian skórnych, zajęcie szkieletu osiowego, zapalenie przyczepów ścięgnistych oraz obecność palców paliczkowatych, wyodrębniono 3 podtypy ŁZS różniące się pod względem ciężkości choroby:

- postać łagodną,
- umiarkowaną oraz
- ciężką.

**Tabela 6. Podtypy ŁZS w zależności od ciężkości choroby**

Postać ŁZS		
Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zajęcie &lt; 5 stawów obwodowych;</li> <li>• niewystępowanie zmian w badaniu radiologicznym;</li> <li>• brak upośledzenia sprawności;</li> <li>• minimalna wartość wskaźnika jakości życia;</li> <li>• dość dobra subiektywna ocena chorego;</li> <li>• powierzchnia chorobowo zmienionej skóry &lt;5, PASI &lt;5 lub brak objawów ze strony skóry;</li> <li>• łagodny ból kręgosłupa, bez pogorszenia sprawności;</li> <li>• objawy zapalenia jednego lub dwóch przyczepów ścięgnistych;</li> <li>• objawy <i>dactylitis</i> bez upośledzenia sprawności czy dolegliwości bólowych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zajęcie <math>\geq</math> 5 stawów (obrzękniętych lub bolesnych);</li> <li>• zmiany w badaniu radiologicznym;</li> <li>• nieadekwatna odpowiedź na leczenie;</li> <li>• umiarkowane pogorszenie sprawności;</li> <li>• zmiany skórne mimo leczenia miejscowego, PASI &gt;4;</li> <li>• objawy zapalenia przyczepów ścięgnistych w ponad dwóch miejscach lub pogorszenie sprawności;</li> <li>• objawy <i>dactylitis</i> z obecnymi nadżerkami lub upośledzeniem funkcji palca.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zajęcie <math>\geq</math> 5 stawów (obrzękniętych lub bolesnych);</li> <li>• nasilone zmiany w badaniu radiologicznym;</li> <li>• nieadekwatna odpowiedź na leczenie;</li> <li>• znaczna niesprawność;</li> <li>• zaawansowane zmiany skórne; powierzchnia zajętej skóry &gt;10; PASI &gt;10;</li> <li>• brak reakcji na leczenie w przypadku zajętych stawów kręgosłupa;</li> <li>• pogorszenie sprawności odnoszące się do przyczepów ścięgnistych lub objawy zapalenia przyczepów ścięgnistych w więcej niż dwóch miejscach;</li> <li>• objawy <i>dactylitis</i> mimo leczenia.</li> </ul>

## Rozpoznanie i diagnostyka

### Kryteria CASPAR

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

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

### Kryteria wg Bennetta

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

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

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

## Badania pomocnicze

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

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

## **Leczenie**

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

Najważniejsze leki stosowane w ŁZS to:

- **niesteroidowe leki przeciwzapalne (NPLZ)**

u wielu osób wystarczają do opanowania objawów zapalenia stawów, natomiast nie wpływają na zmiany skórne; w okresie zaostrzenia choroby stosuje się je codziennie w odpowiednio dużej dawce; należy pamiętać o przeciwwskazaniach do stosowania NLPZ takich jak: choroba nerek, nadciśnienie tętnicze czy choroba wrzodowa oraz możliwych działaniach niepożądanych;

- **glikokortykosteroidy**

podaje się je głównie do wnętrza zajętego stawu, tak aby skutecznie zmniejszyć objawy zapalenia;

- **leki modyfikujące działanie układu odpornościowego:**

- **metotreksat**

jest jednym z najczęściej stosowanych leków w przypadku aktywnego zapalenia stawów, często zmniejsza również zmiany skórne; lek ten podaje się raz w tygodniu – doustnie, podskórnym lub domięśniowo; przy jego stosowaniu stosuje się suplementację kwasu foliowego,

- inne leki, takie jak: **sulfasalazyna, cyklosporyna, azatiopryna i leflunomid;**

- **leki biologiczne**

grupa leków, która zrewolucjonizowała leczenie wielu chorób o podłożu zapalnym; w ŁZS i łuszczycy stosuje się kilka preparatów (m.in.: **etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, iksekizumab, sekukinumab, tofacytynib**); leki te zmniejszają objawy zapalenia stawów i prawdopodobnie hamują również niszczenie stawów oceniane za pomocą badań obrazowych; zmniejszeniu ulegają również objawy choroby w obrębie skóry oraz oczu; ich zastosowanie jest obecnie ograniczone do ciężkiej postaci choroby, opornej na inne leki.

## **Rokowanie i przebieg naturalny**

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

Źródło: raporty nr OT.4331.24.2019, OT.4351.32.2017 i OT.4351.14.2017, Szczekliak 2021, Dogra2016, Mahajan 2016



### 3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy. Nie zidentyfikowano również szczegółowych opracowań dotyczących epidemiologii łuszczycowego zapalenia stawów, określonego jak we wnioskowanym wskazaniu. Brak ogólnodostępnych danych dotyczących wykorzystania zasobów, rozumianych jako technologie alternatywne i inne świadczenia finansowane ze środków publicznych w analizowanym lub szerszym wskazaniu.

#### 3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Prace prowadzono wieloetapowo, punktem wyjścia była baza SWIAD<sup>1</sup>, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. Analizy obejmowały wszystkich pacjentów, u których rozpoznano łuszczycowe zapalenie stawów L40 M07 oraz M09. Przeszukiwanie dotyczyło rozpoznań zarówno głównych jak i współistniejących niezależnie od zaszeregowania, obejmując również podkody: XXX.0 – XXX.9. Zwrócono uwagę, że obecnie możliwość identyfikacji pacjentów w pełni odpowiadających wnioskowanej populacji jest ograniczona. Analiza dokumentów związanych z wytycznymi praktyki klinicznej, opiniami ekspertów klinicznych oraz dostępnych opcji terapeutycznych w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów wykazała, że istnieją charakterystyczne technologie pozwalające na możliwość identyfikacji pacjentów.

Mając na uwadze powyższe informacje dodatkowo przedstawiono również dane dla populacji szerszej od wnioskowanej – charakterystyka pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów w Polsce. Uwzględniona zostanie również charakterystyka udzielonych świadczeń, chemioterapii oraz kwalifikacji do programów lekowych w ujęciu globalnym.

#### 3.3.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych danych analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r., a grudniem 2021 r. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu się.

Określenie liczebności populacji przeprowadzono w kilku podejściach:

- Podejściem najmniej wiarygodnym było przedstawienie liczby wszystkich unikalnych identyfikatorów pacjenta kiedykolwiek rozpoznanego w kodach L40 M07 oraz M09 niezależnie od zaszeregowania (główne lub współistniejące). Alternatywnie zawężono również analizę na rozpoznania główne zgodnie z rozpoznaniem wymienionymi w tytule analizowanego programu. Niska wiarygodność takiego podejścia została uzasadniona tym, że w bazach sprawozdawczych NFZ często występują pacjenci zdiagnozowani raz w ciągu całego okresu obserwacji w bazie w danym rozpoznaniu. Zostało to zidentyfikowane przez analityków Agencji w licznych, procedowanych uprzednio sprawach, gdzie podejmowano się przeprowadzenia badania rzeczywistej praktyki klinicznej w warunkach Polski. (w dalszej części w skrócie jako **Metoda I**)
- Podejściem o wyższej wiarygodności identyfikacji pacjentów faktycznie diagnozowanych z łuszczycowym zapaleniem stawów jest przedstawienie liczby pacjentów, w zależności od liczby sprawozdanych świadczeń sfinansowanych przez NFZ – co najmniej trzy, z rozpoznaniem L.40, M07 lub M09 niezależnie od zaszeregowania (główne lub współistniejące), wraz z alternatywnym podejściem zawężającym zaszeregowanie. Podejście to również zwraca wyniki obarczone pewnym ograniczeniem, aczkolwiek zważywszy na odsetek pacjentów diagnozowanych jednorazowo, uznano że cechuje się większą wiarygodnością. (**Metoda II**)

<sup>1</sup> prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załącznik do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.

[https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komun\\_kat-swiad/](https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komun_kat-swiad/)

- Trzecim podejściem zaproponowanym do przedmiotowej sprawy jest identyfikacja pacjentów z rozpoznaniem łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych wyselekcjonowanymi opcjami terapeutycznymi. W celu zebrania informacji o takich pacjentach w bazie SWIAD zadano kryteria dla kodów produktów jednostkowych wskazujących na wykorzystanie u pacjenta opcji dostępnych w programie lekowym oraz w bazie LEK<sup>2</sup> pacjentów stosujących csDMARDs (metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna, cyklosporyna, azatiopryna, chlorochinina). Selekcja opcji terapeutycznych została przeprowadzona w oparciu o wytyczne kliniczne oraz wskazania rejestracyjne objęte refundacją. Uznano, że podejście trzecie cechuje się najwyższą wiarygodnością oszacowania prawdopodobnej populacji w kontekście niniejszego problemu decyzyjnego. (**Metoda III**)

**Tabela 7. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem w kodach L40 M07 oraz M09 wraz z podkodami w podziale na lata i miesiące, wraz z określeniem dynamiki zmian oraz współczynnika chorobowości (Metoda I)**

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
styczeń	52 986	55 013	53 091	54 723	56 032	57 591	56 571	46 210
luty	51 864	56 172	57 176	55 079	51 595	54 103	55 471	48 658
marzec	54 839	61 758	58 812	62 324	56 846	57 856	47 445	55 617
kwiecień	53 182	58 905	60 763	54 050	55 851	57 010	37 574	51 653
maj	54 689	56 671	54 536	57 855	54 148	58 835	39 972	51 953
czerwiec	50 355	56 370	57 381	54 171	52 884	50 441	45 552	51 682
lipiec	50 312	52 860	47 590	49 472	49 016	53 410	46 848	47 312
sierpień	41 805	45 262	47 895	47 234	46 036	45 786	41 140	45 088
wrzesień	47 329	49 897	52 087	47 579	47 369	50 680	46 362	49 310
październik	50 607	50 209	50 340	52 734	53 532	55 266	45 245	49 599
listopad	45 122	49 248	52 643	52 989	51 354	50 844	42 234	49 552
grudzień	45 027	46 757	46 050	43 903	42 079	45 959	42 307	46 427
suma	255 186	263 584	261 182	258 476	253 625	261 929	229 995	244 636
dynamika		+3,29%	-0,91%	-1,04%	-1,88%	+3,27%	-12,19%	+6,37%
wsp.epi.	663,19	685,75	679,58	672,53	660,29	682,42	601,06	642,42

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS<sup>3,4</sup>

Kod L40 opisany jest jako łuszczycyca, w jego opis wchodzi typ pospolity, krostkowy, grudkowy, stawów oraz inny i nieokreślony. Kody M07.0-3 należy sprawozdawać z L40.5 w przypadku łuszczycowych artropatii i spondyloartropatii. Uwzględniono również M09.0, które oznacza młodzieńcze zapalenie stawów w przebiegu łuszczycy.

Na przestrzeni lat 2014-2021 zidentyfikowano łącznie **857 624** pacjentów z rozpoznaniem zgodnym wskazującym na łuszczycę, w tym łuszczycowe zapalenie stawów. Powodem, dla którego zaproponowano poszerzenie kryteriów wyszukiwania o kody bez doprecyzowania oraz wszystkie podkody była również struktura rozpoznań głównych w populacji. U 69% jako rozpoznanie główne wskazano L40 bez użycia kodów właściwych do określenia stanu klinicznego, kolejne 30% pacjentów rozpoznano jako L40.0 i były to dwa najczęściej sprawozdawane kody ICD-10. Analizując rozpowszechnienie L40.5, jako rozpoznanie główne wskazano u 3,8%, M07.0-3 łącznie u 3,67%.

<sup>2</sup> prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego danych refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wydawanych na recepty, przekazywanych przez apteki ogólnodostępne

<https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/lista-typow-komunikatow-xml/komunikat-lek/>

<sup>3</sup> Rocznik Demograficzny 2021, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2020 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[/roczn k-demograficzny-2021](https://roczn.k-demograficzny-2021)

<sup>4</sup> Baza Demografia, Platforma Analityczna SWAID - Dziedziczne Bazy Wiedzy, Główny Urząd Statystyczny, Wyniki badań bieżących, ludność stan w dniu 31.12.2021 r.

[https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl\\_lud\\_2021\\_00\\_01.zip&sys=lud](https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2021_00_01.zip&sys=lud)

Oszacowanie zostało przeprowadzone w oparciu o dane sprawozdawcze NFZ, liczebność została zaprezentowana w rozbiciu na poszczególne miesiące. Analizując dynamikę przyrostu populacji uwagę zwraca fakt, że generalnie obserwowane było zmniejszanie się populacji rocznej, poza rokiem 2019 oraz 2021, w których odnotowano przyrosty dla porównań rok do roku. W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów, co prawdopodobnie można powiązać z trwającym od marca 2020 r. do maja 2022 r. stanem epidemii koronawirusa SARS-CoV-2.

Na podstawie danych o ludności w analizowanych latach oszacowano również współczynnik epidemiologiczny związany z chorobowością – liczba leczonych przypadków na 100 000 mieszkańców. W analizowanym okresie czasu nie obserwowano istotnych zmian w chorobowości z powodu łuszczycy obejmującej łuszczycowe zapalenie stawów. W 2014 roku odnotowano 663,19 przypadku / 100 000 mieszkańców. W 2019 roku współczynnik był najwyższy i wyniósł 682,42 przypadku / 100 000 mieszkańców. W odniesieniu do danych epidemiologicznych cytowanych w analizie problemu decyzyjnego wnioskodawcy wskazano, że według przeglądu systematycznego Scotti 2018 wskaźniki chorobowości podawane w badaniach wahają się od 20 do 670 przypadków na 100 000 osób. Wobec tego można uznać, że heterogeniczność raportowania epidemiologii łuszczycowego zapalenia stawów jest znaczna, co potwierdza badanie analityków Agencji.

**Tabela 8. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z tytułem programu lekowego wraz z podkodami w podziale na lata i miesiące, wraz z określeniem dynamiki zmian oraz współczynnika chorobowości (Metoda I alt.)**

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
styczeń	2 604	2 995	3 035	3 350	3 805	4 191	4 594	3 981
luty	2 676	2 980	3 293	3 393	3 489	3 989	4 350	4 356
marzec	2 871	3 506	3 407	3 845	4 004	4 247	3 941	4 975
kwiecień	2 771	3 352	3 546	3 412	3 860	4 429	3 070	4 570
maj	2 830	3 224	3 183	3 665	3 657	4 261	3 445	4 653
czerwiec	2 708	3 126	3 427	3 520	3 780	3 993	3 958	4 756
lipiec	2 840	3 141	2 920	3 297	3 689	4 250	4 027	4 490
sierpień	2 395	2 758	3 113	3 249	3 475	3 759	3 545	4 303
wrzesień	2 810	3 244	3 463	3 473	3 728	4 340	4 303	4 861
październik	3 075	3 202	3 507	3 943	4 265	4 824	4 116	5 022
listopad	2 724	2 947	3 330	3 813	4 064	4 258	3 661	4 729
grudzień	2 656	2 883	3 104	3 373	3 306	3 898	3 837	4 456
suma	11 989	13 429	14 322	15 653	16 724	18 599	18 242	20 643
dynamika		+12,01%	+6,65%	+9,29%	+6,84%	+11,21%	-1,92%	+13,16%
wsp.epi.	31,16	34,94	37,26	40,73	43,54	48,46	47,67	54,21

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS <sup>5,6</sup>

Wprowadzając alternatywne założenie diagnozy pacjenta zawężonej do tytułowych rozpoznań programu lekowego właściwego do leczenia łuszczycowego zapalenia stawów zidentyfikowano łącznie **52 416** pacjentów. Dane te cechują się jednak ograniczeniem wnioskowania głównie ze względu na fakt, iż jak wykazano powyżej ponad 2/3 pacjentów diagnozuje się z rozpoznaniem głównym wskazującym na łuszczycę bez stosowania klasyfikacji uszczegóławiającej.

Dynamika zmian liczebności populacji wskazuje na odmienny trend w porównaniu do populacji ogólnej. Zawężając kryteria zliczania pacjentów na wybrane rozpoznania główne uzyskano populację, która wykazuje trend wzrostowy, za wyjątkiem roku 2020.

<sup>5</sup> Rocznik Demograficzny 2021, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2020 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[/roczn k-demograficzny-2021](#)

<sup>6</sup> Baza Demografia, Platforma Analityczna SWAID - Działowe Bazy Wiedzy, Główny Urząd Statystyczny, Wyniki badań bieżących, ludność stan w dniu 31.12.2021 r.

[https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl\\_lud\\_2021\\_00\\_01.zip&sys=lud](https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2021_00_01.zip&sys=lud)

Liczebność tak wyselekcjonowanej populacji w ciągu 8 lat obserwacji niemal podwoiła się (11 tys. vs 21 tys.). Podobnie jak liczebność bezwzględna zmian uległa wartość współczynnika chorobowości, który zwiększył się z 31 do 54 przypadków / 100 000 mieszkańców.

Odnalezione przez wnioskodawcę wskaźniki epidemiologiczne odnoszące się do populacji polskiej pochodziły z trzech doniesień: Raciborski 2016, AWA OT.4330.15.2019 oraz Tłustochowicz 2021. W żadnej z publikacji nie zaraportowano metodologii zliczania pacjentów w sposób pozwalający na przeprowadzenie weryfikacji obliczeń, zauważalne są również nieścisłości. Pierwsza z publikacji wskazuje współczynnik chorobowości na poziomie 3,2 osób w roku 2015, wykorzystując dane GUS liczba pacjentów powinna wynieść 1 230, tymczasem oszacowano liczbę 11 900. W drugiej publikacji posłużono się danymi NFZ z innych postępowań, przy czym nie zawarto opisu założeń metodologicznych zliczania populacji. Trzecia z publikacji jest najbliższa raportowaniu danych rzeczywistej praktyki, jednak w opisie nie wskazano z jakiej bazy NFZ korzystali autorzy, selekcja objęła również inny zakres kodów. Analitycy w celu weryfikacji wartości raportowanych w pracy Tłustochowicz 2021 przeprowadzili wyszukiwanie pacjentów rozpoznanych w kodach L40.5, M07, M07.0, M07.1, M07.2 i M07.3. Dla roku 2018 w publikacji zaraportowano 32 644 pacjentów, wg aktualnych danych było to 32 648 pacjentów. Należy mieć jednak na uwadze, że założenia metodologiczne przeszukiwania baz danych skonstruowane przez autorów Tłustochowicz 2021 były błędne, gdyż niekonsekwentnie włączono kod ogólny M07 do opisowych, pomijając kod ogólny L40 sprawozdawany łącznie z kodami z grupy M07. W związku z powyższym uznano, że dane najbardziej oddające istotę problemu decyzyjnego będącego przedmiotem niniejszej analizy raportowane są w postaci różnych wariantów badania rzeczywistej praktyki analityków Agencji.

**Tabela 9. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem w kodach L40 M07 oraz M09 wraz z podkodami w podziale na lata i miesiące, wraz z określeniem dynamiki zmian oraz współczynnika chorobowości (Metoda II)**

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
styczeń	43 865	48 300	48 203	50 104	51 402	52 559	51 724	42 451
luty	43 322	49 646	51 939	50 483	47 472	49 587	50 445	44 616
marzec	45 999	54 745	53 344	56 864	52 012	53 083	43 936	50 823
kwiecień	44 912	52 667	55 131	49 506	51 244	52 176	35 202	47 179
maj	46 417	50 821	49 626	52 918	49 852	53 890	37 366	47 128
czerwiec	43 166	50 663	52 266	49 741	48 754	46 443	42 135	46 819
lipiec	42 669	47 503	43 412	45 349	45 199	48 992	43 382	42 918
sierpień	35 966	40 842	43 750	43 421	42 443	42 163	38 074	40 802
wrzesień	41 224	45 487	47 880	44 076	43 869	46 922	43 211	44 782
październik	44 080	45 816	46 335	48 765	49 417	50 873	42 067	44 614
listopad	39 540	44 880	48 287	48 693	47 498	46 533	39 240	43 912
grudzień	39 335	42 519	42 290	40 524	39 047	42 235	39 151	40 524
suma	177 317	202 468	208 593	209 830	207 970	212 917	191 833	192 991
dynamika		+14,18%	+3,03%	+0,59%	-0,89%	+2,38%	-9,90%	+0,60%
wsp.epi.	460,82	526,75	542,74	545,96	541,43	554,72	501,33	506,80

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS <sup>7,8</sup>

Zawężenie populacji zidentyfikowanej przez Metodę I w oparciu o liczbę udzielonych świadczeń prowadzi do ograniczenia populacji o 46%, co oznacza, że znaczna część pacjentów identyfikowanych uprzednio została zdiagnozowana w analizowanym zakresie rozpoznań maksymalnie dwukrotnie w ciągu 8 lat okresu obserwacji. Mając na uwadze obraz kliniczny łuszczycowego zapalenia stawów, należy uznać za mało prawdopodobne zdarzenie, że pacjent rzeczywiście cierpiący na tą jednostkę byłby sprawozdany wyłącznie dwa razy.

<sup>7</sup> Rocznik Demograficzny 2021, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2020 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[/roczn k-demograficzny-2021](#)

<sup>8</sup> Baza Demografia, Platforma Analityczna SWAid - Dzielnicowe Bazy Wiedzy, Główny Urząd Statystyczny, Wyniki badań bieżących, ludność stan w dniu 31.12.2021 r.

[https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl\\_lud\\_2021\\_00\\_01.zip&sys=lud](https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2021_00_01.zip&sys=lud)

Populacja oszacowana zgodnie z założeniami Metody II wykazuje niejednoznaczny trend zmian, łącznie zidentyfikowano **466 041** pacjentów spełniających kryteria dla analizy. Obserwowano początkowy dynamiczny przyrost, a następnie spadek populacji w roku 2018 oraz 2020. Zważywszy na dane miesięczne nie należy spodziewać się gwałtownego wzrostu populacji tak zdefiniowanej. Współczynnik epidemiologiczny pomimo zawężenia pozostał na względnie wysokim poziomie około 500 przypadków.

Wyniki oszacowań populacji przeprowadzone z wykorzystaniem zaproponowanej Metody II potwierdzają również zauważony w uprzednich postępowaniach i analizach prowadzonych w Agencji, że znaczna część pacjentów w danym kodzie ICD-10 rozpoznawana jest wyłącznie raz. Problem wydaje się być systemowy, a złożoność wynika również z podziału na trzy zasadnicze stopnie – podstawową opiekę zdrowotną (POZ), ambulatoryjną opiekę specjalistyczną (AOS) oraz opiekę nad pacjentami hospitalizowanymi (szpitalnictwo). Niska jakość danych sprawozdawczych może być również związana z ocenianym problemem zdrowotnym, który nie jest klasyfikowany wprost poprzez jeden specyficzny kod, a jest rozbity między możliwe kombinacje.

**Tabela 10. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z tytułem programu lekowego wraz z podkodami w podziale na lata i miesiące, wraz z określeniem dynamiki zmian oraz współczynnika chorobowości (Metoda II alt.)**

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
styczeń	2 487	2 917	2 960	3 277	3 727	4 115	4 484	3 869
luty	2 568	2 905	3 222	3 318	3 427	3 931	4 258	4 244
marzec	2 758	3 420	3 344	3 765	3 925	4 171	3 853	4 830
kwiecień	2 652	3 271	3 458	3 357	3 770	4 335	3 010	4 467
maj	2 723	3 137	3 104	3 597	3 611	4 160	3 385	4 530
czerwiec	2 621	3 067	3 360	3 445	3 711	3 914	3 888	4 630
lipiec	2 750	3 065	2 859	3 222	3 622	4 168	3 937	4 359
sierpień	2 334	2 694	3 038	3 192	3 410	3 676	3 477	4 178
wrzesień	2 717	3 177	3 394	3 419	3 654	4 258	4 223	4 718
październik	2 977	3 131	3 435	3 863	4 188	4 734	3 999	4 857
listopad	2 648	2 889	3 272	3 729	3 980	4 172	3 585	4 536
grudzień	2 592	2 827	3 054	3 288	3 247	3 828	3 752	4 255
suma	11 037	12 716	13 644	14 917	15 992	17 777	17 402	19 235
dynamika		+15,21%	+7,30%	+9,33%	+7,21%	+11,16%	-2,11%	+10,53%
wsp.epi.	28,68	33,08	35,50	38,81	41,63	46,32	45,48	50,51

dynamika – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

wsp.epi. – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS<sup>9,10</sup>

Przyjęcie tak zdefiniowanych kryteriów dla oszacowania populacji skutkuje identyfikacją łącznej populacji **46 118** pacjentów, którzy byli sprawozdani z rozpoznaniem głównym wskazującym na łuszczycowe zapalenie stawów oraz diagnoza była postawiona w trakcie realizacji co najmniej 3 świadczeń finansowanych z budżetu NFZ. Wprowadzenie scenariusza oszacowania alternatywnego do Metody II prowadzi do zawężenia nieznacznego względem alternatywy dla Metody I, 46 tys. vs 52 tys. → zmiana o 12% w porównaniu do generalnej zmiany metod I vs II → zmiana o 46%. Powyższe potwierdza również tezę, że ograniczenie populacji do wybranych rozpoznań głównych przybliży oszacowania do rzeczywistej chorobowości.

Wyliczona dynamika zmian wielkości populacji, podobnie jak w przypadku obserwacji populacji identyfikowanej Metodą I alt., wskazuje na trend wzrostowy populacji, niemal podwojenia liczebności w trakcie okresu obserwacji. Poza rokiem początku pandemii wirusa SARS-CoV-2, kiedy populacja roczna zmniejszyła się odnotowano wyraźne wzrosty dla porównań rok do roku rzędu 7-15%. Porównanie przyrostu populacji dla roku 2021 szczególnie wskazuje na zwiększanie rozmiarów populacji, o czym świadczą średnie wartości miesięczne.

<sup>9</sup> Rocznik Demograficzny 2021, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2020 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[/roczn k-demograficzny-2021](#)

<sup>10</sup> Baza Demografia, Platforma Analityczna SWAiD - Działowe Bazy Wiedzy, Główny Urząd Statystyczny, Wyniki badań bieżących, ludność stan w dniu 31.12.2021 r.

[https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl\\_lud\\_2021\\_00\\_01.zip&sys=lud](https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2021_00_01.zip&sys=lud)

W październiku 2021 zidentyfikowano niemal 5 tys. pacjentów z rozpoznaniem wskazującym na łuszczycowe zapalenie stawów i był to najwyższy obserwowany dotąd wynik. Oszacowane współczynniki chorobowości zawierały się w zakresie 29-51 przypadków / 100 000 mieszkańców, mieszcząc się w zakresie średnich wskaźników zidentyfikowanych w publikacji Scotti 2018.

Mając na uwadze wszystkie ograniczenia wnioskowania oraz analizę czterech wariantów oszacowania liczebności pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów przedstawionych powyżej nadal wnioskowanie odnośnie prognozy liczby pacjentów mogących być objętych programem lekowym pozostaje w warunkach wysokiej niepewności, w związku z tym, przeprowadzono również analizę bazy lekowej i bazy świadczeń celem identyfikacji pacjentów aktywnie leczonych substancjami czynnymi mającymi zastosowanie w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów.

**Tabela 11. Łączna liczba pacjentów realizujących recepty na wybrane substancje czynne w podziale na lata i miesiące, wraz z określeniem dynamiki zmian oraz współczynnika chorobowości (Metoda III)**

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
styczeń	5 015	5 195	5 559	5 919	6 545	7 089	6 103	5 856
luty	5 324	5 588	6 011	6 153	6 630	7 053	6 330	6 297
marzec	5 625	5 970	6 248	7 118	7 270	7 039	6 832	7 170
kwiecień	5 639	5 855	6 681	6 457	7 071	7 143	5 385	6 725
maj	5 824	5 858	5 876	6 581	6 781	7 232	5 530	6 408
czerwiec	5 602	5 935	6 504	6 689	7 150	6 732	6 147	6 683
lipiec	5 825	6 085	5 935	6 534	6 886	7 296	6 623	6 647
sierpień	5 259	5 339	5 951	6 337	6 719	6 382	5 722	6 304
wrzesień	5 788	5 970	6 416	6 726	6 790	7 085	6 612	7 002
październik	6 288	6 287	6 510	7 194	7 865	7 880	6 985	7 460
listopad	5 443	5 873	6 335	6 960	7 223	6 775	5 972	6 996
grudzień	5 918	6 161	6 510	6 723	6 963	6 928	6 455	7 287
suma	24 473	26 700	28 593	30 679	32 365	33 713	30 446	32 658
dynamika		+9,10%	+7,09%	+7,30%	+5,50%	+4,16%	-9,69%	+7,27%
wsp.epi.	63,60	69,46	74,40	79,82	84,26	87,83	79,57	85,76

*dynamika* – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

*wsp.epi.* – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS <sup>11,12</sup>

Zawężając populację na pacjentów zdefiniowanych jak w Metodzie I (diagnoza łuszczycy obejmująca łuszczycowe zapalenie stawów), na pacjentów którzy korzystali dodatkowo z refundacji aptecznej produktów leczniczych zawierających metotreksat, leflunomid, sulfasalazynę, cyklosporynę, azatioprynę i/lub chlorochinę, zidentyfikowano łącznie **96 787** pacjentów. Porównując dynamikę zmian wielkości populacji zauważalny jest utrzymujący się trend wzrostowy, poza rokiem 2020. Analizując cały okres obserwacji, zauważalne jest, że w październiku 2018 r. odnotowano największą liczbę pacjentów korzystających z refundacji aptecznej (7,9 tys. pacjentów), kwiecień oraz maj 2020 r. były miesiącami z wyraźnie ograniczoną liczbą pacjentów w porównaniu do miesięcy poprzednich.

Oszacowany współczynnik chorobowości wyniósł w 2021 roku 86 przypadków / 100 000 mieszkańców, był nieco niższy niż ten odnotowany w roku 2019 – przed pandemią koronawirusa SARS-CoV-2. Chorobowość odnotowana w roku ubiegłym w porównaniu do roku 2014 była wyższa o 35%.

<sup>11</sup> Rocznik Demograficzny 2021, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2020 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[/roczn k-demograficzny-2021](#)

<sup>12</sup> Baza Demografia, Platforma Analityczna SWAiD - Działowe Bazy Wiedzy, Główny Urząd Statystyczny, Wyniki badań bieżących, ludność stan w dniu 31.12.2021 r.

[https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl\\_lud\\_2021\\_00\\_01.zip&sys=lud](https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2021_00_01.zip&sys=lud)

**Tabela 12. Charakterystyka pacjentów w zależności od przyjętej metodologii identyfikacji**

Metoda	liczba pts.	udział kobiet	średni wiek	SD	średnia liczba świadczeń	SD	liczba zgonów	odsetek zgonów	średni czas do zgonu [lata]	SD
I	857 624	53,93%	51,76	16,90	79,46	172,83	43 769	5,10%	4,06	1,80
II	466 041	53,76%	52,05	16,52	84,83	177,43	21 811	4,68%	4,21	1,73
I alt.	51 889	60,75%	53,88	13,15	145,15	157,06	1 885	3,63%	4,61	1,69
II alt.	46 118	60,32%	53,90	13,12	146,36	157,16	1 617	3,51%	4,65	1,67
PL	3 639	48,86%	47,88	11,66	175,93	118,02	47	1,29%	5,16	1,46

*PL – program lekowy leczenia łuszczycowego zapalenia stawów, SD – odchylenie standardowe*

Przeprowadzono zestawienie charakterystyk opisowych zidentyfikowanych populacji pacjentów. Występowały rozbieżności w charakterystyce pacjentów w zależności od przyjętej metodologii, znaczne w przypadku odsetka zgonów, liczby udzielonych świadczeń oraz struktury demograficznej. Udział kobiet został przyjęty jako wyróżnik struktury, wyższe o około 7 punktów procentowych wartości notowano w przypadku alternatywnych scenariuszy dla metod I oraz II. Zwraca uwagę odwrócona struktura pacjentów leczonych w ramach programu lekowego, w którym to mimo faktu, że alternatywne scenariusze zbliżają do określenia rzeczywistej liczby pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, większość stanowili mężczyźni. W zakresie średniego wieku pacjentów, można uznać że populacje były zbliżone najbardziej, z tym że w programie lekowym byli pacjenci młodszy o około 3 lata w porównaniu do wartości szacowanych w alternatywnych scenariuszach dla metod. Odchylenie w przypadku programu lekowego cechowało się najniższą wartością, bardziej rozproszone wyniki były w populacjach bez zawężeń scenariuszem alternatywnym. Średnia liczba świadczeń przypadająca na pacjenta z łuszczycą mieściła się w zakresie między 79 a 176, zauważalnie pacjenci w zależności od stopnia zawężenia korzystali ze zdecydowanie większej liczby świadczeń. Największy odsetek zgonów odnotowano w populacji o najbardziej szerokich kryteriach identyfikacji, najniższy oszacowano w przypadku pacjentów leczonych w ramach programu lekowego. Z uwagi na niski odsetek zgonów, czas do zgonu był wysoką wartością, we wszystkich przypadkach przekraczającą 4 lata.

Ze względu na fakt, że liczebność pacjentów określana jest na podstawie rozpoznania podczas udzielania świadczeń, możliwe jest również przeprowadzenie analizy liczebności populacji pacjentów w poszczególnych oddziałach wojewódzkich, do których należeli świadczeniodawcy.

Klasyfikacja oddziałów wojewódzkich NFZ jest następująca:

01 DOLNOŚLĄSKIE	09 PODKARPACKIE
02 KUJAWSKO-POMORSKIE	10 PODLASKIE
03 LUBELSKIE	11 POMORSKIE
04 LUBUSKIE	12 ŚLĄSKIE
05 ŁÓDZKIE	13 ŚWIĘTOKRZYSKIE
06 MAŁOPOLSKIE	14 WARMIŃSKO-MAZURSKIE
07 MAZOWIECKIE	15 WIELKOPOLSKIE
08 OPOLSKIE	16 ZACHODNIOPOMORSKIE

**Tabela 13. Liczebność pacjentów w podziale na Oddział Wojewódzki NFZ (Metoda II alt.)**

OW NFZ	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	wsp.epi.	Ogółem
01	1 155	1 315	1 460	1 596	1 666	1 769	1 635	1 807	62,73	4 636
02	472	565	623	649	706	855	908	1 033	50,44	2 491
03	870	998	1 046	1 125	1 177	1 226	1 103	1 128	54,33	3 021
04	127	160	212	248	294	311	271	331	33,13	900
05	391	493	494	590	668	846	747	836	34,59	2 214
06	1 213	1 426	1 573	1 785	2 047	2 227	2 263	2 576	75,59	5 199
07	2 084	2 318	2 523	2 684	2 764	3 158	2 899	3 362	62,03	9 697
08	226	279	305	351	299	302	355	383	39,51	1 059
09	490	562	536	549	665	802	804	990	46,90	2 383
10	322	377	364	406	418	447	416	437	37,50	1 205
11	593	654	756	912	1 021	1 183	1 256	1 360	57,95	3 111
12	1 610	1 729	1 761	1 862	2 085	2 250	2 333	2 511	56,35	5 724
13	217	234	242	315	347	457	425	586	48,33	1 353
14	227	293	348	354	348	437	430	479	34,08	1 298
15	737	953	1 121	1 200	1 260	1 387	1 340	1 555	44,57	3 946
16	639	710	785	762	762	907	821	861	51,34	2 372
<b>Suma</b>	<b>11 037</b>	<b>12 716</b>	<b>13 644</b>	<b>14 917</b>	<b>15 992</b>	<b>17 777</b>	<b>17 402</b>	<b>19 235</b>	<b>50,51</b>	<b>46 118</b>

Oszacowanie rozpowszechnienia w województwach w oparciu o oddział NFZ przeprowadzono dla populacji pacjentów zidentyfikowanych zgodnie z podejściem opisanym jako Metoda II alt. Oszacowano, że istnieje grupa pacjentów migrująca między oddziałami wojewódzkimi, łącznie było to 9,74% pacjentów ogółem. Najwięcej było diagnozowanych w województwach mazowieckim, śląskim oraz małopolskim. Uwzględniając populację województw, w 2021 roku chorobowość wahała się od 33,1 przypadków / 100 000 mieszkańców w województwie lubuskim do 75,6 przypadków / 100 000 mieszkańców w województwie małopolskim. Ograniczeniem wnioskowania epidemiologicznego jest fakt, że sprawozdawczość dotyczy świadczeniodawców a nie pacjentów, którym świadczenia są udzielone. Mimo tego ograniczenia, zidentyfikowano znaczne różnice we współczynnikach chorobowości pacjentów z powodu łuszczycowego zapalenia stawów w Polsce.

### 3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono uzasadnienie dla metodologii określonej jako Metoda III, charakterystyka opcji zarejestrowanych w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów.

Powołując się na dane z Rejestru Produktów Leczniczych:

- metotreksat jest zarejestrowany i refundowany w leczeniu m.in. pacjentów z ciężką, oporną na leczenie łuszczycą, prowadząca do niepełnosprawności, w której nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na inne rodzaje leczenia, takie jak fototerapia, terapia PUVA i retinoidy oraz ciężkie łuszczycowe zapalenie stawów u dorosłych pacjentów, w związku z czym nie jest możliwe jednoznaczne wskazanie, że refundacja u tych pacjentów wiąże się wyłącznie z łuszczycowym zapaleniem stawów;  
zalecana dawka początkowa wynosi 7,5 mg raz na tydzień, podawana podskórnie. Dawkę można zwiększać, ale nie należy przekraczać tygodniowej dawki 25 mg. Dawki większe niż 20 mg na tydzień mogą być związane ze znaczącym nasileniem działania toksycznego, zwłaszcza z hamowaniem czynności szpiku kostnego. Odpowiedzi na leczenie można spodziewać się po upływie około 2-6 tygodni. Po uzyskaniu efektu terapeutycznego dawkę zmniejszać do najmniejszej skutecznej podtrzymującej.
- Leflunomid jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z czynnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, jako lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby oraz u pacjentów z czynną artropatią łuszczycową;



leczenie rozpoczyna się od dawki nasycającej 100 mg, podawanej raz na dobę przez 3 doby. Zalecana dawka podtrzymująca wynosi 20 mg raz na dobę. Działanie lecznicze rozpoczyna się zazwyczaj po 4 do 6 tygodni, a stan pacjenta może się dalej poprawiać przez 4 do 6 miesięcy.

- Sulfasalazyna zarejestrowana jest w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, opornego na leczenie z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz innych chorób zapalnych jelit. Na podstawie opinii Rady Przejrzystości 355/2018 sulfasalazyna jest refundowana również off-label w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych innych niż określone w ChPL, gdzie wzięto pod uwagę również łuszczykowe zapalenie stawów;

dawkowanie należy dostosować indywidualnie. Zalecane dawkowanie wynosi od 1 do 3 gramów na dobę. Najczęściej stosowaną dawką są 2 tabletki dwa razy na dobę. Zaleca się rozpocząć leczenie od mniejszych dawek i stopniowo je zwiększać zgodnie ze schematem.

- Cyklosporyna m.in. została zarejestrowana poza wskazaniami związanymi z transplantacją w leczeniu ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane; zalecana dawka początkowa w celu wywołania remisji wynosi 2,5 mg/kg mc. na dobę, doustnie, w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli po miesiącu nie ma poprawy, dawkę można stopniowo zwiększać, nie przekraczając 5 mg/kg mc. na dobę. Leczenie należy przerwać, jeżeli po stosowaniu dawki 5 mg/kg mc. na dobę przez 6 tygodni u pacjentów ze zmianami łuszczykowymi nie można osiągnąć wystarczającej skuteczności lub jeżeli dawka skuteczna u danego pacjenta nie jest dawką bezpieczną.

- Azatiopryna w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidami i (lub) innymi lekami oraz zabiegami jest wskazana do stosowania w ciężkich przypadkach u pacjentów, którzy nie tolerują leczenia kortykosteroidami lub którzy są od nich uzależnieni i u których odpowiedź na leczenie jest nieadekwatna pomimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów m.in. w ciężkim aktywnym reumatoidalnym zapaleniu stawów, którego nie można kontrolować za pomocą leków o mniejszej toksyczności;

zwykle dawka początkowa wynosi od 1 do 3 mg/kg masy ciała na dobę. Dawkę należy dostosować w zależności od reakcji klinicznej (która może wystąpić dopiero po tygodniach lub miesiącach leczenia) i tolerancji hematologicznej. Jeśli po 3–6 miesiącach leczenia stan pacjenta nie ulega poprawie, należy rozważyć zaprzestanie stosowania produktu.

- Chlorochina wskazana jest do stosowania m.in. w reumatoidalnym zapaleniu stawów, nie odnaleziono odniesienia się do chorób ze spektrum łuszczycy lub autoagresji ogółem. W sekcji 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania odnaleziono komunikat, o treści: *chlorochina może zaostrzyć przebieg łuszczycy, porfirii, miastenii*. Takie zapisy zamieszczone w ChPL mogą kwestionować zasadność zastosowania w populacji pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów. Ponadto wskazano, że zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA stosowanie chlorochiny wywołuje zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, w tym rzut łuszczycy;

w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów zwykle stosowaną dawką jest 250 mg na dobę. Aby nastąpiła poprawa, lek należy stosować przez kilka tygodni. Aby osiągnąć maksymalne działanie, konieczne jest kilkumiesięczne leczenie. Jeżeli po 6 miesiącach stosowania nie ma poprawy (tj. zmniejszenia obrzęków stawów, poprawy ruchomości), lek należy odstawić. Po odstawieniu leku może nastąpić nawrót choroby. Wskazane jest wówczas wznowienie leczenia chlorochiną, jeżeli nie ma przeciwwskazań okulistycznych.

### 3.3.4. Refundacja u pacjentów – obciążenie budżetu

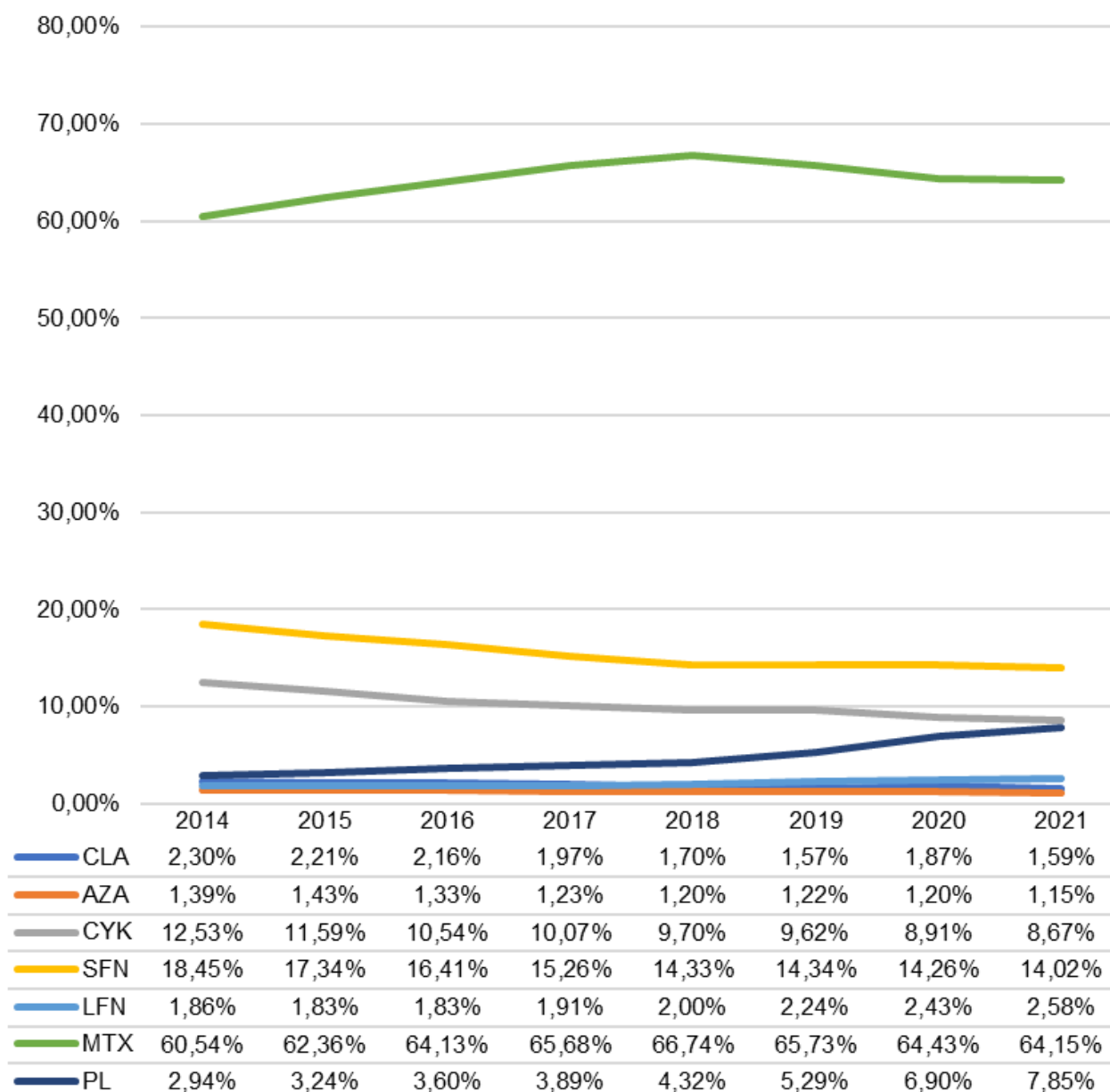
Analicy Agencji zwracają szczególną uwagę dotyczącą wartości sprawozdawanej, ponieważ jest to cena pochodząca z przetargów szpitala, która nie może być wyższa niż cena określona przez obwieszczenie. Nie jest to jednak cena uwzględniająca zawarte RSS. Instrumenty, które są oparte np. o payback nie mają odzwierciedlenia w sprawozdawanej cenie przez NFZ. W związku z powyższym nie należy traktować wartości przetargu jako ceny uwzględniającej RSS.

Tabela 14. Refundacja u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów

Met.		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Suma końcowa
I	I.pts.	255 186	263 584	261 182	258 476	253 625	261 929	229 995	244 636	<b>857 624</b>
	suma*	116,60	125,50	129,87	139,79	148,42	142,67	135,54	200,67	<b>1 139,07</b>
	ref./pts.	456,94	476,13	497,25	540,83	585,20	544,71	589,33	820,28	<b>1 328,17</b>
II	I.pts.	177 317	202 468	208 593	209 830	207 970	212 917	191 833	192 991	<b>466 041</b>
	suma*	109,57	120,27	124,88	134,69	143,49	137,14	131,36	193,86	<b>1 095,25</b>
	ref./pts.	617,96	594,01	598,66	641,91	689,93	644,08	684,76	1 004,49	<b>2 350,12</b>
I alt.	I.pts.	11 893	13 318	14 214	15 559	16 625	18 479	18 124	20 497	<b>51 889</b>
	suma*	46,21	53,40	53,55	59,08	62,44	53,78	56,21	88,22	<b>472,88</b>
	ref./pts.	3 885,10	4 009,84	3 767,34	3 797,20	3 755,89	2 910,07	3 101,18	4 304,23	<b>9 113,39</b>
II alt.	I.pts.	11 037	12 716	13 644	14 917	15 992	17 777	17 402	19 235	<b>46 118</b>
	suma*	45,61	52,94	53,07	58,56	61,89	53,03	55,62	87,03	<b>467,74</b>
	ref./pts.	4 132,62	4 162,93	3 889,52	3 925,89	3 869,78	2 983,30	3 196,14	4 524,37	<b>10 142,32</b>
III	I.pts.	24 473	26 700	28 593	30 679	32 365	33 713	30 446	32 658	<b>96 787</b>
	suma*	11,82	13,61	16,06	18,34	21,24	24,13	23,52	25,58	<b>154,31</b>
	ref./pts.	482,97	509,74	561,70	597,77	656,28	715,87	772,58	783,40	<b>1 594,33</b>
REC	I.pts.	102 749	103 811	100 070	91 640	86 301	82 337	58 174	58 254	<b>347 536</b>
	suma*	22,70	27,26	32,53	35,15	38,82	42,88	40,56	44,18	<b>284,08</b>
	ref./pts.	220,96	262,56	325,06	383,61	449,82	520,83	697,20	758,35	<b>817,42</b>
PL	I.pts.	827	992	1 185	1 368	1 605	2 070	2 454	3 051	<b>3 639</b>
	suma*	30,24	35,87	35,28	39,29	42,30	29,48	36,59	60,05	<b>309,10</b>
	ref./pts.	36 562,33	36 157,08	29 774,60	28 724,20	26 353,84	14 239,90	14 910,48	19 682,28	<b>84 940,35</b>

**I.pts.** – liczba pacjentów dla zadanych kryteriów identyfikacji; **suma\*** - oznacza łączną kwotę refundacji z tytułu świadczeń lub refundacji aptecznej, w tym receptur sporządzanych z przepisu lekarza, wartości podane w mln zł; **ref./pts.** – oznacza średnią wartość refundacji dla zadanych kryteriów w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta; **REC** – populacja pacjentów, u których realizowano recepty na leki recepturowe przygotowane z surowców farmaceutycznych lub z leków gotowych, dla których została wydana decyzja administracyjna o objęciu refundacją,

Łączne obciążenie budżetu płatnika generowane przez pacjentów z rozpoznaniem wskazującym na łuszczycę, włączając w to łuszczycowe zapalenie stawów w ciągu ośmiu lat 2014-2021 generowało sumę 1,1 mld zł całkowitej refundacji z tytułu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej. Średnia wartość refundacji na pacjenta była zróżnicowana, najniższą odnotowano w roku 2014, najwyższą w roku ubiegłym. Uwagę zwraca fakt, że pomimo zastosowania ograniczenia populacji ze względu na liczbę udzielonych świadczeń (Metoda II), które prowadziło do redukcji wielkości populacji o 46%, z kolei suma obciążenia budżetu zmalała o 4%. Można to interpretować w sposób następujący, pacjenci diagnozowani zgodnie z metodą I, którzy pojawili się w systemie jeden lub dwa razy nie generują istotnego obciążenia budżetu. Wprowadzenie alternatywnych scenariuszy do metod w zasadzie nie miało znaczącego wpływu na wyniki dotyczące wielkości udzielonej refundacji. Najbardziej ograniczona populacja, identyfikowana w bazie SWIAD przez metodę II alt. charakteryzowała się średnią kwotą refundacji na poziomie 10 tys. zł. Dodatkowo należy uwzględnić kwotę refundacji pochodzącą z analizy bazy refundacji aptecznej LEK, zgodnie z przyjętą metodą III dodatkowe koszty związane ze stosowaniem produktów leczniczych wskazanych do stosowania w łuszczycowym zapaleniu stawów wyniosły 1,6 tys. zł. Podczas analizy danych bazy LEK szczególną uwagę zwróciła ilość receptur aptecznych sporządzanych na rzecz pacjentów identyfikowanych zgodnie z założeniami Metody I. Populacja pacjentów realizujących receptury zmniejszała się na przestrzeni lat niemal o połowę w porównaniu lat 2021/2014. Pomimo zmniejszającej się populacji, średnia kwota znacznie wzrosła, z poziomu 221 zł do 758 zł. Pozytywną obserwacją jest również wynik analizy realizacji świadczeń w ramach programu lekowego. Wynika, że wzrost aktywnie leczonej populacji powoduje wzrost obciążenia budżetu płatnika, jednak średnie koszty generowane przez pojedynczego pacjenta zmniejszają się.



**CLA** – produkty lecznicze zawierające chlorochinę; **AZA** – produkty lecznicze zawierające azatioprynę; **CYK** – produkty lecznicze zawierające cyklosporynę A; **SFN** – produkty lecznicze zawierające sulfasalazynę; **LFN** – produkty lecznicze zawierające leflunomid; **MTX** – produkty lecznicze zawierające metotreksat; **PL** – udział pacjentów korzystających z leczenia w ramach programu lekowego właściwego do leczenia łuszczycowego zapalenia stawów

**Rysunek 1. Udział technologii wybranych zgodnie z definicją Metody III i Programu lekowego**

Największy udział w populacji pacjentów zidentyfikowanej z wykorzystaniem metody III z uwzględnieniem pacjentów korzystających z programu lekowego miał metotreksat, który w 2021 roku wykorzystywany był u ponad 64% pacjentów. Na drugim miejscu co do rozpowszechnienia była sulfasalazyna, wykorzystywana w leczeniu niespełna 15% pacjentów. Udział pozostałych technologii był na niewykazującym szczególnych trendów zmian poziomie. Zauważalny jest rosnący trend udziału pacjentów w programie lekowym (zmiana udziałów z 3% na 8%).

Ze względu na fakt, że niniejszy wniosek dotyczy włączenia guselkumabu do istniejącego programu leczenia pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, przeprowadzono również pogłębioną analizę tego programu. Zwrócono uwagę na rok wejścia pacjentów do programu, liczebność całkowitą, udziały poszczególnych technologii oraz charakterystykę pacjentów leczonych.

**Tabela 15. Rok wejścia pacjentów leczonych w ramach programu B.35**

PL B.35	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	suma
nowi	845	248	286	298	341	542	463	716	3 739
I.skumul.		1 093	1 379	1 677	2 018	2 560	3 023	3 739	
leczeni aktywnie	836	1 002	1 194	1 390	1 622	2 074	2 454	3 054	-
dynamika	-	19,86%	19,16%	16,42%	16,69%	27,87%	18,32%	24,45%	-

**nowi** – liczba pacjentów, którzy w danym roku sprawozdawczym rozpoczęli leczenie w ramach wybranego programu lekowego; **I.skumul.** - oznacza skumulowaną liczbę włączonych pacjentów do programu na dany rok; **leczeni aktywnie** – oznacza liczbę pacjentów, u których sprawozdano co najmniej jedną jednostkę substancji czynnej dostępnej w ramach wybranego programu lekowego; **dynamika** – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji leczonej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

Najwięcej pacjentów zostało włączonych do programu w 2019 roku, kiedy dynamika wyniosła zwiększenie populacji o 28%. Wyraźne załamanie krzywej włączania pacjentów odnotowano w roku 2020, kiedy w porównaniu z populacją leczoną w roku 2019 zostało odnotowane zwiększenie populacji o 18%. Zwiększa się również różnica pomiędzy skumulowaną liczbą włączonych pacjentów a liczbą pacjentów aktywnie leczonych.

**Tabela 16. Struktura demograficzna pacjentów leczonych w programie B.35**

płeć	I.pts.	% osób	wiek - średnia	wiek - mediana	wiek - min	wiek - max
K	1 834	49,05%	49,08	49	17	85
M	1 905	50,95%	46,85	46	18	86
suma	3 739	-	47,84	47	17	86

Udział płci leczonych w programie był na zbliżonym poziomie, z niewielką przewagą mężczyzn (różnica o 1 pp). Wiek kobiet średnio był wyższy o ponad dwa lata od mężczyzn, średnia wieku pacjenta leczonego wyniosła 47,84 roku życia. Mediana była na zbliżonym poziomie do średniej, w związku z czym można domniemywać, że rozkład wieku pacjentów jest zbliżony do normalnego. Wiek pacjentów leczonych mieścił się w zakresie między 17. a 86. rokiem życia.

W oparciu o zgromadzone dane w bazie SWIAD (aktualne na dzień zakończenia prac nad raportem na dzień 31.12.2021) informacje uzupełniono o bazę zgonów przekazywaną Agencji przez Ministerstwo zdrowia (aktualną na dzień zakończenia prac nad raportem na dzień 31.12.2020). Czas leczenia pacjentów do zgonu w ramach programu B.35 został określony jako różnica pomiędzy datą pierwszego świadczenia lekowego, zdefiniowanego jako technologia medyczna a daty zgonu. Uzyskaną w powyższy sposób liczbę dni przeliczono na liczbę lat przyjmując, że przeciętny rok ma 365,25 dnia.

Przyjęto metodologię określenia czasu do zgonu pacjentów w zależności od technologii stosowanej przyjmując założenie, że całkowity czas przeżycia pacjentów odnosi się do pierwszej sprawozdanej w bazie NFZ technologii lekowej. W związku z czym analitycy Agencji zwracają uwagę na fakt, że poszczególne dane dotyczące zgonów są powielone, jednocześnie wskazują na rzeczywisty czas przeżycia pacjentów. W przypadku stosowania kolejnej linii leczenia czas przeżycia pacjenta niesie ze sobą informację dotyczącą wcześniejszych linii leczenia. Dane przedstawione w rozbiu na technologie medyczne nie są równoznaczne z izolowanym całkowitym czasem przeżycia pacjentów stosujących daną technologię. Należy również wyraźnie zaznaczyć, że raportowanie czasu do zgonu nie jest równoznaczne z przeprowadzeniem analizy przeżycia pacjentów.

Przyjęto również metodologię zliczania aktywnych miesięcy terapii rozumianych jako miesiąc w którym rozliczono u pacjenta co najmniej jedną jednostkę danej substancji czynnej. Należy przez to rozumieć, że w przypadku sytuacji w której pacjent stosuje daną technologię w sposób ciągły liczba aktywnych miesięcy uzależniona jest od schematu dawkowania a większość dostępnych terapii dawkowana jest w ujęciu dziennym lub tygodniowym, przez co spodziewane jest odnotowanie 4 wizyt pacjenta co 3 miesiące a 4 miesiące aktywnej terapii w danym roku sprawozdawczym. Analiz nie przeprowadzono ze względu na rok sprawozdawczy co może wiązać się z ograniczeniem wnioskowania.

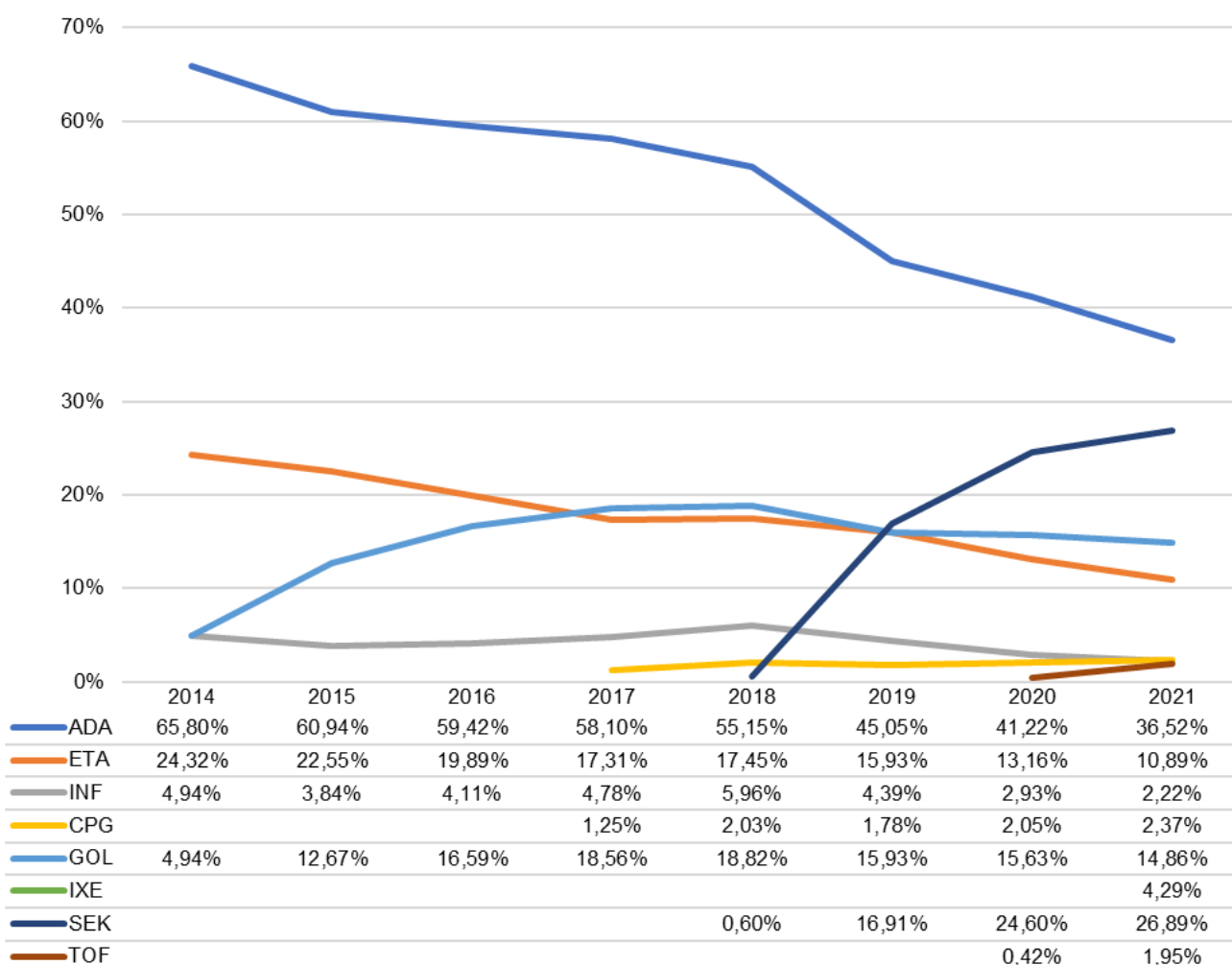
**Tabela 17. Czas przeżycia pacjentów i liczba aktywnych miesięcy terapii w zależności od technologii stosowanej w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów (dane ograniczone do grudnia 2020)**

	I.pts.	I.zgonów	odsetek	czas do zgonu średnia	aktywne mce średnia	aktywne mce SD	aktywne mce mediana	aktywne mce min	aktywne mce max
<b>ADA</b>	1 967	35	1,8%	2,83	19,1	19,0	12	1	91
<b>ETA</b>	630	11	1,7%	4,70	21,2	20,4	14	1	90
<b>INF</b>	179	6	3,4%	2,26	14,0	11,5	10	1	51
<b>CPG</b>	103				9,5	9,2	6	1	42
<b>GOL</b>	718	9	1,3%	2,68	14,5	14,1	9	1	76
<b>IXE</b>	143				2,5	1,5	2	1	10
<b>SEK</b>	1 019	5	0,5%	1,23	7,3	4,8	7	1	25
<b>TOF</b>	68				2,9	1,6	2	1	7
<b>Total</b>	<b>3 708</b>	<b>49</b>	<b>1,3%</b>	<b>-</b>	<b>19,6</b>	<b>18,8</b>	<b>13</b>	<b>1</b>	<b>91</b>

Zgodnie z nazwami produktów jednostkowych przyjęto: **ADA** - 5.08.09.0000001 adalimumabum - inj. 1 mg; **ETA** - 5.08.09.0000018 etanerceptum - inj. 1 mg; **INF** - 5.08.09.0000033 infliximabum - inj. 1 mg; **CPG** - 5.08.09.0000070 certolizumabum pegol - inj. 1 mg; **GOL** - 5.08.09.0000085 golimumabum - inj. 1 mg; **IXE** - 5.08.09.0000153 ixekizumabum - s.c. 1 mg; **SEK** - 5.08.09.0000155 sekukinumab - s.c. 1 mg; **TOF** - 5.08.09.0000168 tofacitinibum - p.o. 1 mg

Wyniki przeprowadzonego badania wskazują, że aktualnie w programie lekowym w ciągu 7 pełnych lat obserwacji odnotowano zgonu u niespełna 1,3% pacjentów. Biorąc pod uwagę o odsetkach wynikających z podziału na poszczególne substancje czynne najwyższy odsetek odnotowano w przypadku infliksymabu (3,4%), nie odnotowano żadnego zgonu wśród pacjentów korzystających z certolizumabu, iksekizumabu oraz tofacytynibu. Przeanalizowano również dane dotyczące aktywnych miesięcy terapii, w których wykazano znaczne różnice pomiędzy oszacowaną średnią a medianą.

Zawężając analizę na adalimumab, ze względu na dominujący udział w analizowanym programie lekowym, zgodnie z zapisami ChPL Hyrimoz u pacjentów dorosłych z czynnym i postępującym łuszczykowym zapaleniem stawów, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki modyfikujące przebieg choroby, okazała się niewystarczająca, dawka wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień. Korzystając z zapisów programu pacjent mógłby otrzymywać dawki nie częściej niż raz w miesiącu, jednak ze względu na drogę podania możliwe jest wydanie pacjentowi wstrzykiwaczy do samodzielnego zastosowania. W modelu opieki co miesięcznej, gdyby analizę zawęzić na pacjentów włączonych w 2014 roku maksymalna liczba aktywnych miesięcy wyniosłaby 96. W bazie odnotowano, że pacjent z maksymalną liczbą aktywnych miesięcy pojawił się na 91 comiesięcznych wizytach. Wizyty comiesięczne, wiążące się z wydaniem dawki na dwa podania (80 mg) stanowiły 48% podań ogółem, wizyty z wydaniem jednej dawki 15%. Jednak istnieje grupa pacjentów, która korzysta z wizyt rzadszych niż raz na miesiąc (wydanie dawki na 2 miesiące – 7%, na 3 miesiące – 21%, 4 miesiące i więcej - 9%).



**ADA** - adalimumabum; **ETA** – etanerceptum; **INF** - infliximabum; **CPG** - certolizumabum pegol; **GOL** - golimumabum; **IXE** - ixekizumabum; **SEK** - sekukinumabum; **TOF** - tofacitinibum

### Rysunek 2. Udziały technologii finansowanych w programie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów

Dynamika zmian udziałów w programie B.35 była znacząca. Początkowo dostępnych było 4 opcje terapeutyczne, aktualnie dostępnych jest drugie tyle. Dominujący udział adalimumabu utrzymał się przez wszystkie lata obserwacji, jednak drugie miejsce w rankingu największego udziału zmieniało się. Drugim pod względem udziałów w latach 2014-2016 był etanercept, następnie w latach 2017-2018 golimumab, od 2019 roku jest to sekukinumab, którego krzywa przejmowania udziałów wskazuje na wysoką preferencję. Aktualnie nie można odnieść się do danych dla iksekinumabu, który pomimo faktu, że jest w programie od 2021 roku już w pierwszym roku zdobył ponad 4% udziałów.

Zważywszy na fakt, że wniosek dotyczy wstrzykiwacza z guselkumabem w dawce 100 mg substancji czynnej, produkt po średniej cenie z 2021 roku mógłby kosztować 6 587,20 zł (

### 3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych

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

Tabela 18. Liczebność populacji według ankietowanego eksperta klinicznego

Łuszczycowe zapalenie stawów			
Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowaną po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<b>prof. Joanna Narbutt KK w dz. dermatologii i wenerologii</b>			
Około 50 000	3,6-7,2/100 000 czyli około 1500-3000/rok	< 1 %	1.Raciborski F et al. Prevalence of psoriatic arthritis and costs generated by treatment of psoriatic arthritis in the public health system – the case of Poland. Reumatologia. 2016; 54 (6): 278-284 2.Scotti L, Franchi M, Marchesoni a Et al. Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: A systematic review and meta analysis. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2018; 48(1): 28-34
<b>prof. Brygida Kwiatkowska KK w dz. reumatologii</b>			
5-30% chorych z łuszczycą, których jest w Polsce ok. 750 tys., a w związku z tym liczba chorych wynosi ok. 40-230 tys.	Brak danych	Dostęp do innowacyjnego leczenia ma w Polsce ok. 1,1% pacjentów z ŁZS, około 20-30% wymaga nowych technologii lekowych ze względu na brak odpowiedzi na dotychczas stosowane [leczenie]	Obarska I, Stajszczyk M. Raport: Wycena świadczeń w programach lekowych istotnym elementem budowy strategii zwiększania dostępu do innowacyjnych terapii w chorobach autoimmunizacyjnych HealthCare System Navigator, Warszawa 2019 (ISBN978-83-955345-0-8)
<b>dr Iwona Dankiewicz-Fares KW w dz. reumatologii</b>			
Według danych NFZw programie leczenia ŁZS było ok. 2500 osób. Obecnie liczba ta może wynosić 3-4 tys.	Ok. 400-500 nowych pacjentów rocznie włączanych do programu lekowego	5-10%	Dane NFZ i szacunki własne

Analitycy Agencji w ramach badania rzeczywistej praktyki klinicznej zweryfikowali szacunki dotyczące obecnej liczby chorych ze wskazaniem określonym jak we wniosku w Polsce.

Ankietowani wskazali zakres między 40-230 tys. pacjentów. Analitycy opracowali różne podejścia metodologiczne zliczania pacjentów, wskazano zakres między 40-50 tys. (podejścia alternatywne dla metody I oraz II ze względu na fakt, że dane refundacji aptecznej obciążone są ryzykiem błędu związanym z niespecyficznym wskazaniem analizowanych grup produktów leczniczych) rzeczywiście chorych na łuszczycowe zapalenie stawów.

Eksperti wskazali również, że rocznie populacja pacjentów z ŁZS może zwiększać się o 400-3 000 nowo zdiagnozowanych pacjentów rocznie. Zgodnie z podejściem Metody I alt. i II alt. Spodziewany jest przyrost około 10% pacjentów rok do roku, w związku z czym patrząc na najbardziej aktualne dane byłby to wzrost o 1 900-2 100 nowodiagnostowanych pacjentów.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>)
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>)
- British Society for Rheumatology (<https://www.rheumatology.org.uk/>)

- American College of Rheumatology (<https://www.rheumatology.org/>)
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) (<https://www.ptderm.pl/>)
- Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (PTR) (<http://www.reumatologia.ptr.net.pl/>)

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *psoriatic arthritis, guidelines, management, recommendations, consensus, statement, treatment*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.06.2021 r.

Odnaleziono 7 rekomendacji odnoszących się do leczenia łuszczykowego zapalenia stawów. Ze względu na zapisy w programie lekowym, przytoczono fragmenty wytycznych dotyczące leczenia po niepowodzeniu (lub w przypadku przeciwwskazań do stosowania) terapii opartych o niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), glikokortykosteroidy (GKS) i klasyczne leki modyfikujące przebieg choroby (kLMPCh, DMARD). W odnalezionych wytycznych nie ma informacji dotyczących stosowania upadacytynibu – został on zarejestrowany po dacie publikacji ostatnich z przytoczonych dokumentów.

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują na konieczność uwzględnienia wszystkich współistniejących chorób oraz stanu pacjenta podczas dobierania terapii. Najważniejsze jest wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia NLPZ, kLMPCh i/lub podawanie miejscowych zastrzyków lub ogólnoustrojowych GKS. W przypadku niepowodzenia (lub przeciwwskazań do stosowania) tych terapii należy rozpocząć terapię lekami biologicznymi. Większość wytycznych wskazuje następującą kolejność stosowania terapii biologicznych: inhibitor TNF, inny inhibitor TNF (jeśli pierwszy był nieskuteczny; jeśli wystąpiły działania niepożądane lub toksyczność należy od razu zmienić lek), inne leki. Na tę kolejność mogą wpływać choroby współistniejące, dlatego też leczenie ŁZS jest mocno zindywidualizowane, w zależności od stanu zdrowia pacjenta.

**Tabela 19. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>EULAR 2019 (Europa)</b></p> <p><i>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. U pacjentów z obwodowym zapaleniem stawów i niedostateczną odpowiedzią na co najmniej jedno csDMARD należy rozpocząć leczenie bDMARD. Jeśli występuje istotne zajęcie skóry, preferowane może być stosowanie inhibitorów IL-17 lub inhibitorów IL-12/23. (poziom dowodów: 1b; stopień rekomendacji: B; poziom zgodności: 9,4 (1,1))</li> <li>2. U pacjentów z zapaleniem stawów obwodowych i niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej jeden bDMARD lub gdy występują przeciwwskazania, należy rozważyć zastosowanie inhibitora JAK. (poziom dowodów: 1b; stopień rekomendacji: B; poziom zgodności: 9.2 (1.3))</li> <li>3. U pacjentów z łagodną chorobą* i niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej jeden csDMARD†, u których występują przeciwwskazania* do stosowania bDMARD i inhibitorów JAK, należy rozważyć zastosowanie inhibitora PDE4. (poziom dowodów: 5* 1b†; stopień rekomendacji: B; poziom zgodności: 8.5 (1.9))</li> <li>4. U pacjentów z wyraźnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych i niewystarczającą odpowiedzią na NLPZ lub miejscowe wstrzyknięcia GKS należy rozważyć leczenie bDMARD. (poziom dowodów: 1b; stopień rekomendacji: B; poziom zgodności: 9.3 (0.9))</li> <li>5. U pacjentów z aktywną dominującą chorobą osiową, którzy nie odpowiadają na NLPZ, należy rozważyć leczenie bDMARD (inhibitor TNF), jeśli występuje istotne zajęcie skóry, preferowane może być stosowanie inhibitorów IL-17. (poziom dowodów: 1b; stopień rekomendacji: B; poziom zgodności: 9.7 (0.6))</li> <li>6. U pacjentów, którzy nie zareagowali na terapię bDMARD lub występują u nich przeciwwskazania do jej stosowania, należy rozważyć zmianę terapii na inny bDMARD lub tsDMARD*, w tym jedną zmianę w obrębie klasy†. (poziom dowodów: 1b* 4†; stopień rekomendacji: C; poziom zgodności: 9.5 (1.2))</li> <li>7. U pacjentów z trwałą remisją można rozważyć ostrożne zmniejszanie dawek DMARD. (poziom dowodów: 4; stopień rekomendacji: C; poziom zgodności: 9.5 (0.9))</li> </ol> <p><i>Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji oparte na klasyfikacji Oxford Evidence Based Medicine:</i></p> <p>1a <i>przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych</i>  1b <i>randomizowane badania kliniczne</i>  3b <i>Badania z kontrolą przypadków</i>  4 <i>Serie przypadków</i>  5 <i>Opinie ekspertów bez oceny krytycznej</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p>A <i>spójne badania poziomu 1</i>  B <i>spójne badania poziomów 2/3 lub ekstrapolacja z badań poziomu 1</i>  C <i>badania poziomu 4 lub ekstrapolacja z badań poziomu 2/3</i>  D <i>badania poziomu 5 lub niepokojąco niespójne/niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie</i></p> <p><i>Średni poziom zgodności ekspertów w skali 0-10 (SD).</i></p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>ACR/NFP 2018</b> <b>(Ameryka Płn.)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Zalecenia dot. leczenia pacjentów z czynną postacią ŁZS pomimo stosowania kLMPCh:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Należy stosować TNFi zamiast innego kLMPCh. (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: średni)</li> <li>2. Należy stosować TNFi zamiast IL-17i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: średni)</li> <li>3. Należy stosować TNFi zamiast IL-12/23i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: średni)</li> <li>4. Należy stosować TNFi zamiast abataceptu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>5. Należy stosować TNFi zamiast tofacytynibu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>6. Należy stosować IL-17i zamiast innego kLMPCh (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>7. Należy stosować IL-17i zamiast IL-12/23i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: średni)</li> <li>8. Należy stosować IL-17i zamiast abataceptu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>9. Należy stosować IL-17i zamiast tofacytyn bu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>10. Należy stosować IL-12/23i zamiast innego kLMPCh (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>11. Należy stosować IL-12/23i zamiast abataceptu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>12. Należy stosować IL-12/23i zamiast tofacytynibu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>13. Należy dodać apremilast do obecnie stosowanego kLMPCh zamiast zmiany na apremilast (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>14. Lepiej zmienić kLMPCh zamiast stosować dwa w skojarzeniu – nie dotyczy apremilastu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>15. Lepiej stosować TNFi w monoterapii zamiast TNFi + MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>16. Lepiej stosować IL-17i w monoterapii zamiast IL-17i + MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> <li>17. Lepiej stosować IL-12/23i w monoterapii zamiast IL-12/23i + MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> </ol> <p><u>Zalecenia dot. leczenia pacjentów z czynną postacią ŁZS pomimo stosowania TNFi:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Należy stosować inny TNFi zamiast IL-17i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>2. Należy stosować inny TNFi zamiast IL-12/23i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>3. Należy stosować inny TNFi zamiast abataceptu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>4. Należy stosować inny TNFi zamiast tofacytynibu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>5. Należy stosować inny TNFi (±MTX) zamiast dodawania MTX do obecnie stosowanego TNFi (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> <li>6. Należy stosować IL-17i zamiast IL-12/23i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>7. Należy stosować IL-17i zamiast abataceptu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>8. Należy stosować IL-17i zamiast tofacytyn bu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>9. Należy stosować IL-12/23i zamiast abataceptu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>10. Należy stosować IL-12/23i zamiast tofacytynibu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski)</li> <li>11. Należy stosować inny TNFi w monoterapii zamiast innego TNFi + MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> <li>12. Należy stosować IL-17i w monoterapii zamiast IL-17i + MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> <li>13. Należy stosować IL-12/23i w monoterapii zamiast IL-12/23i + MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> </ol> <p><u>Zalecenia dot. leczenia pacjentów z czynną postacią ŁZS pomimo stosowania TNFi+MTX:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Należy stosować inny TNFi + MTX zamiast innego TNFi w monoterapii (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> <li>2. Należy stosować IL-17i w monoterapii zamiast IL-17i + MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> <li>3. Należy stosować IL-12/23i w monoterapii zamiast IL-12/23i + MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> </ol> <p><u>Zalecenia dot. leczenia pacjentów z czynną postacią ŁZS pomimo stosowania monoterapii IL-17i:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Należy stosować TNFi zamiast IL-12/23i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> <li>2. Należy stosować TNFi zamiast innego IL-17i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> <li>3. Należy stosować TNFi zamiast IL-17i+MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> <li>4. Należy stosować IL-12/23i zamiast innego IL-17i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> <li>5. Należy stosować IL-12/23i zamiast IL-17i+MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> </ol>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Zalecenia dot. leczenia pacjentów z czynną postacią ŁZS pomimo stosowania monoterapii IL-12/23i:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Należy stosować TNFi zamiast IL-17i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> <li>Należy stosować TNFi zamiast IL-12/23i+MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> <li>Należy stosować IL-17i zamiast IL-12/23i+MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> </ol> <p><u>Zalecenia dot. leczenia pacjentów z czynną postacią ŁZS z łuszczycowym zapaleniem stawów kręgosłupa lub chorobą osiową pomimo stosowania NLPZ:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Należy stosować TNFi zamiast IL-17i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> <li>Należy stosować TNFi zamiast IL-12/23i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> <li>Należy stosować IL-17i zamiast IL-12/23i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski)</li> </ol> <p><i>Na podstawie zmodyfikowanych kryteriów GRADE:</i>  <i>Poziom dowodów naukowych: średni/ niski/ bardzo niski</i>  <i>Siła rekomendacji: silna za/ warunkowa</i></p>
<p><b>Łtustochowicz 2016 (Polska)</b>  Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne opracowano na podstawie wytycznych EULAR 2015</p> <p><u>Leczenie:</u>  Zasady nadrzędne:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ŁZS jest heterogenną i potencjalnie ciężką chorobą, która może wymagać leczenia wielodyscyplinarnego.</li> <li>Leczenie ŁZS powinno zmierzać do zapewnienia możliwie najlepszej opieki i musi być oparte na wspólnej decyzji pacjenta i lekarza reumatologa, z uwzględnieniem skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów.</li> <li>Objawami ze strony układu mięśniowo-szkieletowego powinni się zajmować przede wszystkim reumatolodzy; przy znamienym klinicznie zajęciu skóry, reumatolog i dermatolog powinni ze sobą współpracować w procesie rozpoznawania i leczenia.</li> <li>Głównym celem leczenia chorych na ŁZS jest maksymalizacja jakości zdrowotnej życia poprzez kontrolę objawów, zapobieganie postępowi zmian strukturalnych, normalizację stanu funkcjonalnego i udziału w życiu społecznym; zniesienie zapalenia jest ważnym elementem w osiągnięciu tego celu.</li> <li>W czasie leczenia chorego na ŁZS powinny być wzięte pod uwagę objawy pozastawowe, zespół metaboliczny, choroby sercowo-naczyniowe i inne choroby współistniejące.</li> </ol> <p>Zalecenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Leczenie powinno być ukierunkowane na osiągnięcie celu, jakim jest osiągnięcie remisji lub, alternatywnie, minimalnej/niskiej aktywności choroby poprzez regularne monitorowanie i odpowiednie dostosowywanie terapii.</li> <li>U chorych na ŁZS można stosować NLPZ w celu złagodzenia zmian i objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego.</li> <li>U chorych z zapaleniem stawów obwodowych, szczególnie u tych z wieloma obrzękniętymi stawami, uszkodzeniami strukturalnymi w obecności zapalenia, wysokim OB/CRP i/lub klinicznie istotnymi objawami pozastawowymi, we wczesnym okresie powinno być wzięte pod uwagę leczenie za pomocą ksLMPCh; u chorych z istotnym zajęciem skóry preferowany jest metotreksat.</li> <li>Miejscowe wstrzyknięcia glikokortykosteroidów (GKS) powinny być rozważone jako leczenie uzupełniające w ŁZS; ostrożnie można rozważyć podanie GKS systemowo w najniższej skutecznej dawce.</li> <li>U chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, powinno się wdrożyć leczenie bLMPCh, zwykle inhibitorem TNF.</li> <li>U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, u których inhibitory TNF są nieodpowiednie, należy rozważyć zastosowanie bLMPCh ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 lub IL-17.</li> <li>U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, u których bLMPCh są nieodpowiednie, można rozważyć stosowanie ukierunkowanego syntetycznego LMPCh (usLMPCh), takiego jak inh bitor fosfodiesterazy 4 (PDE-4).</li> <li>U chorych z aktywnym zapaleniem przyczepów ścięgniastych i/lub zapaleniem palców oraz nieadekwatną odpowiedzią na leczenie NLPZ lub miejscowe wstrzyknięcia GKS należy rozważyć leczenie bLMPCh, którym zgodnie z aktualną praktyką jest inh bitor TNF.</li> <li>U chorych z dominującą postacią osiową choroby o dużej aktywności i niewystarczającej odpowiedzi na leczenie NLPZ, należy rozważyć leczenie bLMPCh, którym zgodnie z aktualną praktyką jest inhibitor TNF.</li> <li>U chorych, którzy nie odpowiedzieli adekwatnie na leczenie bLMPCh, powinno się rozważyć zmianę na inny bLMPCh, w tym zmianę na inny inhibitor TNF.</li> </ol>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Faza leczenia:</p> <p>Faza 1. Jeśli rozpoznano aktywne łuszczycowe zapalenie stawów, podać NLPZ, ewentualnie miejscowe wstrzyknięcia GKS. Jeśli nie osiągnięto niskiej aktywności choroby po 3–6 miesiącach leczenia, przejść do fazy 2. Jeśli występują czynniki złego rokowania (z lub bez zmian skórnych), przejść do fazy 2. od razu. Jeśli nasilone są zmiany skórne, skorzystać z pomocy dermatologa (dotyczy to wszystkich faz).</p> <p>Faza 2. Przejść do tej fazy w przypadku, gdy brak jest skuteczności lub wystąpią działania niepożądane leków stosowanych w fazie 1. Podać metotreksat we właściwej dawce. W przypadku przeciwwskazań do stosowania metotreksatu, podać leflunomid lub sulfasalazynę (lub cyklosporynę A). Jeśli osiągnięto niską aktywność choroby po 3–6 miesiącach, leczenie kontynuować. Jeśli nie, przejść do fazy 3. Jeśli stwierdzi się dominujące objawy osiowe lub ciężkie entesitis, przejść bezpośrednio do fazy 3.</p> <p>Faza 3. Przejść do tej fazy w przypadku, gdy brak jest skuteczności lub wystąpią działania niepożądane leków stosowanych w fazie 2. Jeśli u chorego wystąpią czynniki złego rokowania, przejść do leczenia bLMPCh, zwykle iTNF. Jeśli jego stosowanie jest przeciwwskazane, można zastosować inhibitor IL-12/IL-23 lub IL-17, w wybranych przypadkach także usLMPCh (wszystkie z lub bez ksLMPCh). Podobnie postępować, jeśli dominują objawy osiowe i ciężkie entesitis. Jeśli nie ma czynników złego rokowania, rozpocząć leczenie drugim ksLMPCh lub leczenie skojarzone nimi. Jeśli osiągnięto niską aktywność choroby w ciągu 3–6 miesięcy, leczenie kontynuować. Jeśli celu nie osiągnięto, dołączyć bLMPCh, zwykle inhibitor TNF. Jeśli nie osiągnięto zamierzonego efektu, należy przejść do fazy 4.</p> <p>Faza 4. Przejść do tej fazy w przypadku, gdy brak jest skuteczności lub wystąpi toksyczność leków stosowanych w fazie 3. Zamienić nieskuteczny inhibitor TNF na inny lub bLMPCh o innym mechanizmie działania, lub usLMPCh (+ ksLMPCh). Jeśli nie osiągnięto efektu po 3–6 miesiącach, zastosować kolejny bLMPCh.</p> <p><u>Monitorowanie leczenia:</u></p> <p>Częstość wizyt lekarskich zależy od stanu chorego, aktywności choroby, objawów pozastawowych oraz stosowanego leczenia. W aktywnym okresie choroby wizyty powinny być wyznaczane co 1–3 miesiące.</p> <p>U chorych leczonych inhibitorem TNF konieczna jest ocena skuteczności leczenia po 3 miesiącach, a następnie co kolejne 3 miesiące.</p> <p>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</p>
<p><b>SSR 2015 (Hiszpania)</b></p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Zalecenia ogólne:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ŁZS jest przewlekłą zapalną chorobą układu mięśniowo-szkieletowego, której rozpoznaniem, leczeniem i kontrolą ewolucyjną powinni zająć się reumatolodzy. (Rekomendacja: D; stopień zgodności: 100%)</li> <li>2. Obraz kliniczny ŁZS jest bardzo niejednorodny i towarzyszą mu choroby współistniejące, które czasami wymagają leczenia wielodyscyplinarnego. Ważne jest skoordynowane postępowanie z dermatologiem, szczególnie w przypadku pacjentów z umiarkowaną i ciężką łuszczycą. (Rekomendacja: D; stopień zgodności: 100%)</li> <li>3. Celem leczenia ŁZS jest kontrola stanu zapalnego i zachowanie funkcjonalności pacjentów, osiągnięcie remisji klinicznej lub minimalnej/niskiej aktywności choroby zgodnie z różnymi zwalidowanymi wskaźnikami. (Rekomendacja: D; stopień zgodności: 100%)</li> <li>4. Ustalenie celu leczenia i ścisłe monitorowanie są kluczowe dla osiągnięcia optymalnej kontroli aktywności choroby i odpowiedniej odpowiedzi. Po osiągnięciu celu leczenia należy planować wizyty kontrolne co kwartał. (Rekomendacja: D; stopień zgodności: 100%)</li> <li>5. Profil ryzyka sercowo-naczyniowego musi być brany pod uwagę podczas oceny i dobierania leczenia u tych pacjentów. (Rekomendacja: D; stopień zgodności: 100%)</li> <li>6. Decyzje dotyczące leczenia podejmuje specjalista w porozumieniu z pacjentem, w oparciu o dowody naukowe oraz objawy pacjenta i jego choroby współistniejące. (Rekomendacja: D; stopień zgodności: 100%)</li> </ol> <p><u>Zalecenia szczegółowe:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wczesne rozpoczęcie terapii za pomocą DMARD jest zalecane u pacjentów z ŁZS, przede wszystkim z niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi, w celu w celu poprawy objawów, funkcjonalności i jakości życia. (Rekomendacja: D; poziom dowodów: 4; stopień zgodności: 100%)</li> <li>2. DMARD (MTX, LEF, SSZ) są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu aktywnego obwodowego ŁZS. (Rekomendacja: C; poziom dowodów: 2b; stopień zgodności: 100%)</li> <li>3. MTX jest zalecany jako lek pierwszego wyboru, ze względu na jego wpływ na zapalenie stawów i łuszczycę (Rekomendacja: D; poziom dowodów: 4; stopień zgodności: 100%)</li> <li>4. Apremilast jest zalecany w leczeniu zapalenia stawów obwodowych, po niepowodzeniu lub nietolerancji DMARD, jeżeli ocenia się, że jest bardziej odpowiedni niż terapia biologiczna ze względu na profil pacjenta. (Rekomendacja: C; poziom dowodów: 2b; stopień zgodności: 100%)</li> <li>5. Leczenie biologiczne jest zalecane u pacjentów z obwodowym ŁZS opornym na co najmniej jeden DMARD. (Rekomendacja: A; poziom dowodów: 1b; stopień zgodności: 100%)</li> <li>6. Leczenie biologiczne jest zalecane w monoterapii i w połączeniu z DMARD we wszystkich obwodowych objawach ŁZS. Połączenie terapii z MTX może zwiększyć czas stosowania przeciwciał monoklonalnych, zwłaszcza chimerycznych, TNFi. (Rekomendacja: C; poziom dowodów: 2b; stopień zgodności: 100%)</li> <li>7. U pacjentów z obwodowym ŁZS i po niepowodzeniu TNFi zaleca się zmianę na inną terapię biologiczną, albo inny TNFi lub lek o innym mechanizmie działania, taki jak i-IL12/23 lub i-IL17 lub apremilast. (Rekomendacja: B; poziom dowodów: 1b, 2b; stopień zgodności: 100%)</li> </ol>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
	<p>8. Terapia biologiczna lub apremilast są zalecane u pacjentów z ŁZS i zapaleniem przyczepów ścięgien nieodpowiadających na NLPZ i leczenie miejscowe. (Rekomendacja: C; poziom dowodów: 2b; stopień zgodności: 100%)</p> <p>9. Leczenie biologiczne lub apremilast są zalecane u pacjentów z ŁZS i zapaleniem palców nieodpowiadających na NLPZ i miejscowe zastrzyki CS. (Rekomendacja: C; poziom dowodów: 2b; stopień zgodności: 100%)</p> <p>10. Leczenie biologiczne (TNFi lub IL17i) jest zalecane u pacjentów z głównie osiowymi postaciami ŁZS nieodpowiadających na NLPZ (Rekomendacja: D; poziom dowodów: 4; stopień zgodności: 100%)</p> <p>11. DMARD nie są zalecane dla osiowych postaci PsA (Rekomendacja: C; poziom dowodów: 2b; stopień zgodności: 100%)</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji oparte na klasyfikacji Oxford Evidence Based Medicine:</i></p> <p><i>Poziomy dowodów:</i></p> <p>1a <i>przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych</i></p> <p>1b <i>randomizowane badania kliniczne</i></p> <p>3b <i>Badania z kontrolą przypadków</i></p> <p>4 <i>Serie przypadków</i></p> <p>5 <i>Opinie ekspertów bez oceny krytycznej</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p>A <i>spójne badania poziomu 1</i></p> <p>B <i>spójne badania poziomów 2/3 lub ekstrapolacja z badań poziomu 1</i></p> <p>C <i>badania poziomu 4 lub ekstrapolacja z badań poziomu 2/3</i></p> <p>D <i>badania poziomu 5 lub niepokojąco niespójne/niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie</i></p> <p><i>Opinie ekspertów mierzono w skali Likerta, od 1 – całkowicie się nie zgadzam, do 5 – całkowicie się zgadzam. Przedstawiono odsetek dla stopnia zgodności ≥4.</i></p>				
<p><b>SIR 2015 (Włochy)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b>Wskazanie</b></p>	<p><b>Zapalenie stawów obwodowych</b></p>	<p><b>Zapalenie przyczepów ścięgien</b></p>	<p><b>Zapalenie palców</b></p>	<p><b>Łuszczycowe zapalenie stawów kręgosłupa</b></p>
<p>Kryteria włączenia</p>	<p>1. ≥1 stan zapalny stawu</p> <p>2. brak odpowiedzi na NLPZ, miejscowe zastrzyki CS, csDMARDs</p> <p>3. pozytywna opinia eksperta oparta na subiektywnych i obiektywnych pomiarach</p>	<p>1. ≥ stan zapalny przyczepów ścięgien</p> <p>2. brak odpowiedzi na NLPZ lub miejscowe zastrzyki CS</p> <p>3. pozytywna opinia eksperta oparta na ocenie pacjenta</p>	<p>1. ≥ ostre zapalenie palców</p> <p>2. brak odpowiedzi na NLPZ lub miejscowe zastrzyki CS</p> <p>3. pozytywna opinia eksperta oparta na ocenie pacjenta i uszkodzenia stawów</p>	<p>1. aktywne zapalenie stawów kręgosłupa (BASDAI ≥4)</p> <p>2. brak odpowiedzi na 2 NLPZ (po 4 tyg.)</p> <p>3. pozytywna opinia eksperta oparta na subiektywnych i obiektywnych pomiarach</p>	
<p>Leczenie</p>	<p>TNFi, SEC, UST, APR (nie w przypadku choroby erozyjnej)</p>	<p>TNFi, SEC, UST, APR</p>	<p>TNFi, SEC, UST, APR</p>	<p>TNFi, SEC, UST (jeśli nie ma przeciwwskazań)</p>	
<p>Odpowiedź</p>	<p>1. wynik DAPSA≤4; ACR50 lub MDA lub DAPSA≤14</p> <p>2. opinia eksperta</p>	<p>1. brak stanów zapalnych przyczepów ścięgien; VAS bólu ≤15 lub PGA-VAS ≤20 lub HAQ-DI ≤0,5 lub kryteria MDA</p>	<p>1. brak zapalenia palców; VAS bólu ≤15 lub PGA-VAS ≤20 lub HAQ-DI ≤0,5 lub kryteria MDA.</p> <p>2. opinia eksperta</p>	<p>1. remisja (na podstawie oceny klinicznej) lub ≥50% lub ≥2-punktowa poprawa BASDAI</p> <p>2. opinia eksperta</p>	
<p>Po niepowodzeniu terapii</p>	<p>A. brak skuteczności TNFi: zmiana na inny TNFi lub inny lek.</p> <p>B. Kolejna utrata skuteczności TNFi: zmiana na inny lek.</p> <p>C. Zdarzenie niepożądane na TNFi: zmiana na inny TNFi lub inny lek</p> <p>D. bDMARD inne niż TNFi i niepowodzenie APR: zmiana na inny lek</p>	<p>A. brak skuteczności TNFi: zmiana na inny TNFi lub inny lek.</p> <p>B. Kolejna utrata skuteczności TNFi: zmiana na inny lek.</p> <p>C. Zdarzenie niepożądane na TNFi: zmiana na inny TNFi lub inny lek</p> <p>D. bDMARD inne niż TNFi i niepowodzenie APR: zmiana na inny lek</p>	<p>A. brak skuteczności TNFi: zmiana na inny TNFi lub inny lek.</p> <p>B. Kolejna utrata skuteczności TNFi: zmiana na inny lek.</p> <p>C. Zdarzenie niepożądane na TNFi: zmiana na inny TNFi lub inny lek</p> <p>D. bDMARD inne niż TNFi i niepowodzenie APR: zmiana na inny lek</p>	<p>A. brak skuteczności TNFi: zmiana na inny TNFi lub inny lek.</p> <p>B. Kolejna utrata skuteczności TNFi: zmiana na inny lek.</p> <p>C. Zdarzenie niepożądane na TNFi: zmiana na inny TNFi lub inny lek</p> <p>D. niepowodzenie SEC: zmiana na TNFi</p>	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																												
	W przypadku remisji	Remisja $\geq 6$ mies.: zmniejszenie dawki TNFi o 1/3, a następnie po 3 mies. o 1/2 dawki początkowej.	Remisja $\geq 6$ mies.: zmniejszenie dawki o 1/2 dawki początkowej. Odstawienie możliwe po $\geq 3$ mies. od zmniejszenia dawki	Remisja $\geq 6$ mies.: zmniejszenie dawki o 1/2 dawki początkowej. Odstawienie możliwe po $\geq 3$ mies. od zmniejszenia dawki	Remisja $\geq 6$ mies.: ostrożne zmniejszenie dawki																																								
<i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i>																																													
<p><b>GRAPPA 2015 (międzynarodowe)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Ogólne zasady:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Cel terapii pacjentów z PsA: <ol style="list-style-type: none"> <li>Osiągnięcie możliwie najniższego poziomu aktywności choroby we wszystkich ocenianych domenach;</li> <li>Poprawa funkcjonowania, jakości życia, samopoczucia oraz jak największe zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym;</li> <li>Uniknięcie lub minimalizacja powikłań, zarówno nieleczzonej choroby, jak i terapii (profesjoniści: 92,6%, pacjenci: 80%).</li> </ol> </li> <li>Ocena pacjentów z ŁZS wymaga rozważenia wszystkich głównych domen, w tym zapalenia stawów obwodowych, choroby osiowej, zapalenia przyczepów ścięgien, zapalenia palców, łuszczycy plackowatej i paznokci. Należy zbadać wpływ choroby na ból, funkcjonowanie, jakość życia i uszkodzenia strukturalne. Ponadto należy wziąć pod uwagę choroby współistniejące. Najkorzystniejsza jest wielodyscyplinarna i wysokospecjalistyczna ocena i terapia (profesjoniści: 83,7%, pacjenci: 80%).</li> <li>Ocena kliniczna powinna obejmować objawy zgłaszane przez pacjenta, obszerny wywiad, badanie fizykalne, regularnie uzupełniane badaniami laboratoryjnymi i technkami obrazowania (RTG, USG, MRI). W miarę możliwości należy stosować szeroko akceptowane skale oceny zwalidowane dla PsA (profesjoniści: 88,9%, pacjenci: 80%).</li> <li>Należy przeprowadzić dokładną ocenę chorób współistniejących (m.in. otyłości, zespołu metabolicznego, dny moczanowej, cukrzycy, chorób sercowo-naczyniowych, chorób wątroby, depresji, lęku) (profesjoniści: 85,2%, pacjenci: 100%)</li> <li>Decyzje terapeutyczne muszą być zindywidualizowane i podejmowane wspólnie przez pacjenta i lekarza. Leczenie powinno odpowiadać preferencjom pacjenta, którym należy zapewnić najlepsze informacje i dostępne opcje. Na wybór leczenia mogą mieć wpływ równe czynniki, w tym aktywność choroby, uszkodzenia strukturalne, choroby współistniejące i wcześniejsze terapie (profesjoniści: 89,6%, pacjenci: 80%).</li> <li>Najlepsze efekty przynosi wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia, dlatego najlepiej byłoby, gdyby pacjenci szybko trafiali do specjalistów, byli poddawani regularnej ocenie i otrzymywali najlepsze, dobrane indywidualnie leczenie (profesjoniści: 89,6%, pacjenci: 80%)</li> </ol> <p><u>Terapie przypisane do wskazań PsA z informacją o poziomie rekomendacji:</u></p> <table border="1" data-bbox="379 1283 1437 2022"> <thead> <tr> <th>Wskazanie</th> <th>Rekomendacja pozytywna</th> <th>Rekomendacja warunkowa</th> <th>Nie zalecane</th> <th>Brak dowodów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zapalenie stawów obwodowych, DMARD-naïwne</td> <td>DMARD (MTX, SSZ, LEF), TNFi</td> <td>NLPZ, CS (p.o., IA), PDE-4i</td> <td>-</td> <td>IL-12/23i, IL-17i</td> </tr> <tr> <td>Obwodowe zapalenie stawów, niewystarczająca odpowiedź na DMARD</td> <td>TNFi, IL-12/23i, PDE-4i</td> <td>NLPZ, CS (p.o., IA), IL-17i</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Obwodowe zapalenie stawów, niewystarczająca odpowiedź na leczenie biologiczne</td> <td>TNFi</td> <td>NLPZ, CS (p.o., IA), IL-12/23i, PDE-4i, IL-17i</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Osiowe ŁZS, naiwne na leczenie biologiczne</td> <td>NLPZ, prosta analgezja, fizjoterapia, TNFi</td> <td>IL-17i, CS (zastrzyki w staw krzyżowo-biodrowy), bisfosfoniary, IL-12/23i</td> <td>DMARD, IL-6i, CD20i</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Osiowe ŁZS, niewystarczająca odpowiedź na leczenie biologiczne</td> <td>prosta analgezja, fizjoterapia</td> <td>NLPZ, TNFi, IL-12/23i, IL-17i</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Zapaleniem przyczepów ścięgien</td> <td>TNFi, IL-12/23i</td> <td>NLPZ, fizjoterapia, CS (zastrzyki), PDE-4i, IL-17i</td> <td>-</td> <td>DMARD</td> </tr> <tr> <td>Zapalenie palców</td> <td>TNFi (INF, ADA, GOL, CZP)</td> <td>CS (zastrzyki), DMARD (MTX, SSZ, LEF), TNFi</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>					Wskazanie	Rekomendacja pozytywna	Rekomendacja warunkowa	Nie zalecane	Brak dowodów	Zapalenie stawów obwodowych, DMARD-naïwne	DMARD (MTX, SSZ, LEF), TNFi	NLPZ, CS (p.o., IA), PDE-4i	-	IL-12/23i, IL-17i	Obwodowe zapalenie stawów, niewystarczająca odpowiedź na DMARD	TNFi, IL-12/23i, PDE-4i	NLPZ, CS (p.o., IA), IL-17i	-	-	Obwodowe zapalenie stawów, niewystarczająca odpowiedź na leczenie biologiczne	TNFi	NLPZ, CS (p.o., IA), IL-12/23i, PDE-4i, IL-17i	-	-	Osiowe ŁZS, naiwne na leczenie biologiczne	NLPZ, prosta analgezja, fizjoterapia, TNFi	IL-17i, CS (zastrzyki w staw krzyżowo-biodrowy), bisfosfoniary, IL-12/23i	DMARD, IL-6i, CD20i	-	Osiowe ŁZS, niewystarczająca odpowiedź na leczenie biologiczne	prosta analgezja, fizjoterapia	NLPZ, TNFi, IL-12/23i, IL-17i	-	-	Zapaleniem przyczepów ścięgien	TNFi, IL-12/23i	NLPZ, fizjoterapia, CS (zastrzyki), PDE-4i, IL-17i	-	DMARD	Zapalenie palców	TNFi (INF, ADA, GOL, CZP)	CS (zastrzyki), DMARD (MTX, SSZ, LEF), TNFi	-	-
Wskazanie	Rekomendacja pozytywna	Rekomendacja warunkowa	Nie zalecane	Brak dowodów																																									
Zapalenie stawów obwodowych, DMARD-naïwne	DMARD (MTX, SSZ, LEF), TNFi	NLPZ, CS (p.o., IA), PDE-4i	-	IL-12/23i, IL-17i																																									
Obwodowe zapalenie stawów, niewystarczająca odpowiedź na DMARD	TNFi, IL-12/23i, PDE-4i	NLPZ, CS (p.o., IA), IL-17i	-	-																																									
Obwodowe zapalenie stawów, niewystarczająca odpowiedź na leczenie biologiczne	TNFi	NLPZ, CS (p.o., IA), IL-12/23i, PDE-4i, IL-17i	-	-																																									
Osiowe ŁZS, naiwne na leczenie biologiczne	NLPZ, prosta analgezja, fizjoterapia, TNFi	IL-17i, CS (zastrzyki w staw krzyżowo-biodrowy), bisfosfoniary, IL-12/23i	DMARD, IL-6i, CD20i	-																																									
Osiowe ŁZS, niewystarczająca odpowiedź na leczenie biologiczne	prosta analgezja, fizjoterapia	NLPZ, TNFi, IL-12/23i, IL-17i	-	-																																									
Zapaleniem przyczepów ścięgien	TNFi, IL-12/23i	NLPZ, fizjoterapia, CS (zastrzyki), PDE-4i, IL-17i	-	DMARD																																									
Zapalenie palców	TNFi (INF, ADA, GOL, CZP)	CS (zastrzyki), DMARD (MTX, SSZ, LEF), TNFi	-	-																																									

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
			(ETA), IL-12/23i, IL-17i, PDE-4i		
	Łuszczyca plackowata	terapię powierzchniową, fototerapia, DMARD (MTX, LEF, CSA), TNFi, IL-12/23i, IL-17i, PDE-4i	-	-	-
	Łuszczyca paznokci	TNFi, IL-12/23i	terapię powierzchniową, DMARD (CSA, LEF, MTX, ACI), IL-17i, PDE-4i	-	-
<p>terapię zapisane kursywą zostały warunkowo zaakceptowane – odnaleziono niewiele dowód lub nie są to zarejestrowane wskazania</p> <p>Poziom zgodności wśród członków GRAPPA – grupa profesjonalistów i pacjentów, ankieta, odsetek zgodności; Poziom dowodów naukowych i rekomendacje dla terapii na podstawie klasyfikacji GRADE</p>					
<p><b>PSR 2015 (Portugalia)</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Obwodowe zapalenie stawów:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Leczenie biologiczne należy rozważyć u pacjentów, u których <math>\geq 5</math> obrzękniętych stawów występuje w oddzielnych przypadkach w odstępie co najmniej 1 mies. U pacjentów z mono/oligoartrozą (1-4 obrzęknięte stawy) decyzję o leczeniu biologicznym należy podejmować indywidualnie, zgodnie z opinią reumatologa, uwzględniając nasilenie choroby i niekorzystne czynniki prognostyczne. Poziom zgodności: 8,5 (1,6)</li> <li>Leczenie biologiczne jest zalecane u pacjentów, którzy nie zareagowali na co najmniej jeden DMARD (MTX lub LEF) przez co najmniej 3 mies. w standardowej (pełnej) dawce, chyba że wystąpiła nietolerancja, toksyczność lub przeciwwskazania. W przypadku braku niekorzystnych czynników prognostycznych można rozważyć drugi DMARD (MTX, SSZ, LEF, CSA) lub ich skojarzenie, z ponowną oceną po 3 mies. terapii. W przypadku mono/oligoartrozy należy rozważyć IA CS. Poziom zgodności: 8,8 (1,5)</li> <li>Odpowiedź na leczenie powinna być zdefiniowana zgodnie z kryteriami PsARC/ACR. Przy podejmowaniu decyzji o kontynuacji lub przerwaniu leczenia, należy wziąć pod uwagę opinię reumatologa oraz wyniki badań. Odpowiedź należy ocenić po 3, a następnie po 6 mies. od rozpoczęcia terapii biologicznej. U pacjentów z chorobą przypominającą RZS odpowiedź można określić również na podstawie zmian w skali DAS28 (odpowiedź zdefiniowana jako poprawa <math>\geq 0,6</math> jdn po 3 mies. i <math>\geq 1,2</math> jdn po 6 mies.). Kontynuacja leczenia po tym okresie, pomimo braku odpowiedzi, powinna odbywać się zgodnie z opinią reumatologa. Poziom zgodności: 8,6 (1,3)</li> </ol> <p><u>Choroba osiowa:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z ŁZS są klasyfikowani jako cierpiący na chorobę osiową, jeśli spełniają również kryteria klasyfikacji ASAS dla osiowej SpA lub kryteria mNY dla ZZSK. Poziom zgodności: 8,9 (1,7)</li> <li>Do leczenia biologicznego można zakwalifikować chorych z aktywną chorobą, określoną przez BASDAI <math>\geq 4</math> lub ASDAS <math>\geq 2,1</math>, w dwóch niezależnych przypadkach, z co najmniej miesięczną przerwą i pozytywną opinią reumatologa. Poziom zgodności: 8,9 (1,5)</li> <li>Nieprowadzenie definiuje się jako aktywną chorobę pomimo ciągłego stosowania <math>\geq 2</math> NLPZ w ciągu 1-3 mies., w maks. zalecanych lub tolerowanych dawkach (o ile nie ma przeciwwskazań). Poziom zgodności: 8,7 (1,4)</li> <li>Odpowiedź na leczenie należy ocenić po <math>\geq 3</math> mies. ciągłego stosowania terapii biologicznej. Kryteria odpowiedzi to: spadek BASDAI <math>\geq 50\%</math> lub <math>\geq 2</math> jdn (0-10) albo spadek ASDAS <math>\geq 1,1</math> jdn. Poziom zgodności: 8,9 (1,3)</li> </ol> <p><u>Zapalenie przyczepów ścięgien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z ŁZS rozpoznanie zapalenia przyczepów ścięgien należy postawić na podstawie objawów klinicznych (pomocne mogą być PDUS i MRI). Poziom zgodności: 9,0 (1,1)</li> <li>Aktywne zapalenie przyczepów ścięgien należy określić na podstawie objawów klinicznych, stosując zwalidowany wskaźnik zapalenia przyczepów ścięgien oraz opinię reumatologa (pomocne mogą być PDUS i MRI), biorąc pod uwagę wpływ choroby na życie codzienne, sprawność fizyczną i jakość życia pacjenta. Poziom zgodności: 8,8 (1,3)</li> <li>Leczenie biologiczne jest zalecane u pacjentów z utrzymującym się (<math>\geq 3</math> mies) czynnym zapaleniem przyczepów ścięgien, którzy nie zareagowali na NLPZ oraz miejscowe wstrzyknięcia CS. Poziom zgodności: 8,2 (1,7)</li> </ol> <p><u>Zapalenie palców:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z ŁZS rozpoznanie zapalenia palców należy postawić na podstawie objawów klinicznych (pomocne mogą być PDUS i MRI). Poziom zgodności: 9,4 (0,8)</li> <li>Aktywne zapalenie palców należy określić na podstawie objawów klinicznych, zgodnie z opinią reumatologa, uwzględniając obrzęk i tkliwość oraz wpływ choroby na czynności życia codziennego, sprawność fizyczną i jakość życia pacjenta (pomocne mogą być PDUS i MRI). Poziom zgodności: 9,1 (1,1)</li> </ol>				

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>13. Leczenie biologiczne jest zalecane u pacjentów z utrzymującym się (<math>\geq 3</math> mies) aktywną chorobą, którzy nie odpowiedzieli na NLPZ, DMARD i <math>\geq 2</math> wstrzyknięcia CS (jeśli dotyczy). Poziom zgodności: 8,4 (1,7)</p> <p>14. Ocenę odpowiedzi należy przeprowadzić po 3 mies. Reakcja na leczenie jest oceniana po liczbie palców z aktywną chorobą (zmniejszenie liczby zajętych palców i upośledzenia czynnościowego świadczy o reakcji). Decyzja o kontynuacji leczenia powinna być oparta o opinię reumatologa (pomocne mogą być PDUS i MRI). Poziom zgodności: 8,7 (1,3)</p> <p>Poziom dowodów naukowych: nie podano.</p> <p>Rekomendacje w oparciu o ankietę wśród portugalskich reumatologów: rekomendacje oceniano w skali od 1 – nie zgadzam się, do 10 – całkowicie się zgadzam; przedstawiono średni poziom zgodności (SD)</p>

**ACR** – American College of Rheumatology; **ACR50** – American College of Rheumatology 50%; **APR** – apremilast; **ASAS** – Assessment of Spondyloarthritis international Society; **ASDAS** – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; **BASDAI** – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; **bDMARD**, **blMPCh** – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby, np. inhibitory TNF, IL-17, IL-12/23 (ang. biological disease-modifying antirheumatic drugs); **CASPAR** – Classification criteria for Psoriatic Arthritis; **cdMARDs**; **csDMARDs**, **klMPCh**, **ksLMPCh** – klasyczne syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby, np. metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid (ang. conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs); **CRP** – białko C-reaktywne; **CS** – kortykosteroidy (ang. corticosteroids); **CSA** – cyklosporyna A (ang. cyclosporin A); **CZP** – certolizumab pegol; **DAPSA** – disease activity psoriatic arthritis; **DAS28** – Disease Activity Score 28; **DMARD**, **LMPCh** – leki modyfikujące przebieg choroby (ang. disease-modifying antirheumatic drugs); **ETA** – etanercept; **EULAR** – European League Against Rheumatism; **GKS** – glikokortykosteroidy; **GRADE** – Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; **GRAPPA** – Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis; **HAQ-DI** – Health Assessment Questionnaire-Disability Index; **IA** – dostawowo (ang. intraarticular); **IL** – interleukina; **IL-12/23i** – interleukin-12/23 inhibitor; **IL-17i** – interleukin-17 inhibitor; **JAK** – kinaza Janus; **LEF** – leflunomid; **ŁZS** – łuszczycowe zapalenie stawów; **MDA** – minimalna aktywność choroby (ang. minimal disease activity); **mNY** – modified New York criteria; **MRI** – rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging); **MTX** – metotreksat (ang. methotrexate); **NFP** – National Psoriasis Foundation; **NLPZ** – niesteroidowe leki przeciwzapalne; **OB** – odczyn Biernackiego; p.o. – doustnie; **PDE-4i** – phosphodiesterase 4 inhibitor (apremilast); **PDUS** – power Doppler ultrasound; **PGA** – patient global assessment; **PsA** – Psoriatic Arthritis; **PsARC** – Psoriatic Arthritis Response Criteria; **PSR** – Portuguese Society of Rheumatology; **RTG** – zdjęcie rentgenowskie; **RZS** – reumatoidalne zapalenie stawów; **SD** – standard deviation; **SEC** – secukinumab; **SIR** – Italian Society of Rheumatology; **SpA** – spondyloartropatia osiowa; **SSR** – Spanish Society of Rheumatology; **SSZ** – sulfasalazyna; **tDMARD**, **tsDMARD**, **usLMPCh** – ukierunkowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby (ang. targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs); **TNF** – czynnik martwicy nowotworów (ang. tumor necrosis factor); **TNFi** – tumor necrosis factor inhibitor; **USG** – ultrasonografia; **UST** – ustekinumab; **VAS** – Visual Analogue Scale; **ZZSK** – zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 8 ekspertów klinicznych. Otrzymano trzy odpowiedzi.

Tabela 20. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących:		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie
	aktualnie	w przypadku refundacji			
<b>prof. Brygida Kwiatkowska, KK w dz. reumatologii</b>					
<b>ksLMPCh (MTX, LEF, SSA)</b>	Okolo 50%	Okolo 49%	x		Leki biologiczne i inhibitory JAK są rekomendowane po nieskuteczności lub nietolerancji klasycznych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ksLMPCh)
<b>Apremilast</b>	0%	0%			Brak refundacji – stosowany w pierwszej linii leczenia
<b>Inhibitory TNF-alfa</b>	Okolo 60% chorych w programie lekowym	<1% razem z innymi refundowanymi lekami w programie lekowym	x		Najtańsza opcja leczenia w przypadku etanerceptu i adalimumabu ze względu na leki biopodobne
<b>Inhibitory IL-17</b>	Okolo 38% w programie lekowym			x	Duża skuteczność na współistniejąca łuszczycę
<b>Tofacytytib</b>	Okolo 2%				Aktualnie jedyny lek z grupy JAK inhibitorów w programie lekowym leczenia ŁZS
<b>Ustekinumab</b>	Nier refundowany				Wysoka skuteczność w postaci obwodowej ŁZS i na zmiany skórne w przebiegu łuszczycy

Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących:		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie
	aktualnie	w przypadku refundacji			
<b>prof. Joanna Narbutt, KK w dz. dermatologii i wenerologii</b>					
<b>Adalimumab</b>	1 217	Bez zmian/ zmniejszenie			Starsza technologia medyczna
<b>Certolizumab pegol</b>	78	Bez zmian			Kobiety w ciąży
<b>Etanercept</b>	363	Bez zmian/ zmniejszenie			Starsza technologia medyczna
<b>Golimumab</b>	494	Bez zmian/ zmniejszenie			Starsza technologia medyczna
<b>Inflixymab</b>	74	Bez zmian/ zmniejszenie	x		Starsza technologia medyczna
<b>Iksekizumab</b>	142	Zmniejszenie			Najnowocześniejsze technologie
<b>Sekukinumab</b>	896	Zmniejszenie			Najnowocześniejsze technologii
<b>Tofacytyrib</b>	65	Bez zmian			Inny mechanizm działania

Dr Iwona Dankiewicz-Fares, KW w dz. reumatologii, nie odniosła się do analizy zmian technologii aktualnie stosowanych.

Nie jest jasne jak należy interpretować odsetki wskazane przez prof. Kwiatkowską w przypadku refundacji guselkumabu. Nie jest prawdopodobne, że udział grupy inhibitorów TNF spadnie z 60% do mniej niż 1%. Można domniemywać, że wskazano odsetek pacjentów w programie oraz w kolejnym polu odsetek wśród pacjentów z populacji generalnej.

Prof. Narbutt wskazała trendy zmian udziałów technologii finansowanych w ramach programu lekowego B.35. Uwagę zwraca fakt, że w przypadku dwóch technologii wskazanych jako najnowocześniejsze (sekukinumab oraz iksekizumab) ekspert wskazuje zmniejszenie udziałów. Nie jest jasne z czego miałyby wynikać zmniejszenie udziałów tych substancji.

### 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. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022 poz. 64), we wnioskowanym wskazaniu określonym jak w definicji Metody III wybranej przez analityków Agencji (**3.3.2 Liczebność populacji**), obecnie stosowane i finansowane ze środków publicznych w Polsce są substancje czynne w ramach refundacji aptecznej oraz w ramach programu lekowego.

Ze względu na mnogość produktów w wybranych grupach limitowych obecnych na aktualnym obwieszczeniu jak i produktów sfinansowanych poza obwieszczeniem jako odpowiedniki produktów refundowanych nie przedstawiono analizy dla tej grupy produktów. Szczegółowe dane dla kosztu jednostkowego substancji czynnych finansowanych w ramach programu lekowego B.35, właściwego do leczenia łuszczykowego zapalenia stawów przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 21. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Średnia cena za jednostkę substancji (dane za 2021)
adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg Idacio, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	3,93
etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4,19



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Średnia cena za jednostkę substancji (dane za 2021)
infliximabum	Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	2,88
certolizumabum pegol	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.- strz., 200 mg/ml	4,54
golimumabum	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	58,22
ixekizumabum	Taltz, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml	29,35
sekukinumabum	Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	10,34
tofacytynibum	Xeljanz, tabl. powł., 5 mg	7,16

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 22. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
wszystkie leki dostępne w programie B.35, tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab i tofacytynib	Guselkumab będzie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)” z identycznymi zapisami jak inne, obecnie refundowane w tym programie leki. W programie tym populację stanowią pacjenci z niezadawalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi u tych chorych znajdują zastosowanie leki biologiczne z grup TNFi, IL23i, IL-17i, IL-12/23i lub syntetyczne – JAKi. W ramach obowiązującego programu lekowego refundowane są w polskich warunkach następujące leki: anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab), anti-IL-17 (iksekizumab, sekukinumab) oraz JAKi (tofacytynib).	wybór zasadny, brak uwag

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Tremfya, zawierającego guselkumab (ludzkie przeciwciało monoklonalne selektywnie blokujące interleukinę 23) w leczeniu aktywnej postaci 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).

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy klinicznej wnioskodawcy oraz kryteria ich wykluczenia.

Tabela 23. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq</math> 18 lat;</li> <li>rozpoznanie łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) postawione na podstawie kryteriów CASPAR;</li> <li>aktywna i ciężka postać choroby;</li> <li>niezadowolająca odpowiedź na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek &lt; 18 lat</li> <li>brak rozpoznania łuszczycowego zapalenia stawów jako podstawowej jednostki chorobowej stanowiącej kryterium włączenia do badania klinicznego</li> <li>obecność przeciwwskazań określonych w Charakterystykach Produktów Leczniczych, z uwzględnieniem rekomendacji EULAR/GRAPPA/ASAS</li> </ul>	Brak uwag
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>guselkumab w dawce 100 mg podawany podskórnie (s.c.) w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodni.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inna niż zdefiniowana</li> <li>guselkumab w dawce 100 mg podawany podskórnie (s.c.) w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodni (GUS 100 Q4W) - częstsze dawkowanie nie jest dopuszczone w proponowanym programie lekowym, wyniki dla tego dawkowania umieszczono w AKL wnioskodawcy z uwagi na uwzględnienie ich w porównaniu pośrednim</li> </ul>	Brak uwag
Komparatory	<p><u>leki anty-TNF:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>adalimumab w dawce 40 mg podawany podskórnie (s.c.) co 2 tygodnie (ADA 40),</li> <li>etanercept w dawce 25 mg podawany podskórnie (s.c.) 2 razy w tygodniu (ETA 25), lub w dawce 50 mg podawany podskórnie (s.c.) raz w tygodniu (ETA 50),</li> <li>infliksymab w dawce 5 mg/kg m. c. podawany dożylnie (i.v.) w tygodniach 0., 2., i 6., a następnie co 8 tygodni (IFX 5),</li> <li>certolizumab pegol podawany podskórnie (s.c.) w dawce 400 mg w tygodniach 0., 2. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 200 mg co 2 tygodnie (CERT 200) lub 400 mg co 4 tygodnie (CERT 400),</li> <li>golimumab w dawce 50 mg podawany podskórnie (s.c.) raz w miesiącu (GOL 50), lub, w przypadku pacjentów o masie ciała &gt; 100 kg, w dawce 50 mg podawany podskórnie (s.c.) raz w miesiącu,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>inne niż wymienione biologiczne lub syntetyczne DMARDs stosowane w leczeniu ŁZS lub stosowane w innym niż wskazane dawkowaniu lub drodze podania</li> <li>csDMARDs</li> <li>interwencje nefarmakologiczne</li> </ul>	Komparatory wybrane w sposób prawidłowy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>a następnie w dawce 100 mg raz w miesiącu w przypadku braku odpowiedniej odpowiedzi klinicznej po 3 lub 4 dawkach (GOL 100),</p> <p><u>leki anty-IL-17:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ksekizumab podawany podskórną (s.c.) w dawce 160 mg w tygodniu 0., a następnie w dawce 80 mg raz na 4 tygodnie (IXE 80 Q4W), lub, u pacjentów ze współistniejącą łuszczycą plackowatą, podawany podskórną (s.c.) w dawce 160 mg w tygodniu 0., potem w dawce 80 mg w tygodniach 2., 4., 6., 8., 10., 12., a następnie w dawce podtrzymującej 80 mg co 4 tygodnie (IXE 80 Q2W),</li> <li>sekukinumab, u pacjentów z współistniejącą łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego lub u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leki anty-TNF<math>\alpha</math>, w dawce 300 mg podawany podskórną (s.c.) w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 300 mg raz w miesiącu (SEC 300), lub, u pozostałych pacjentów, w dawce 150 mg podawany podskórną (s.c.) w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie w dawce podtrzymującej 150 mg raz w miesiącu, z możliwością zwiększenia dawki do 300 mg w zależności od odpowiedzi klinicznej (SEC 150)</li> </ul> <p><u>JAKI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>tofacytynib w dawce 5 mg podawany doustnie (p.o.) 2 razy dziennie (TOF 5)</li> </ul> <p><u>placebo (PBO)</u> – komparator dodatkowy.</p>		
<p><b>Punkty końcowe</b></p>	<p><u>ocena objawów łuszczycowego zapalenia stawów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź wg kryteriów ACR (American College of Rheumatology) - co najmniej 20%, 50% i 70% poprawa w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów (ACR20, ACR50, ACR70);</li> <li>zapalenie palców (dactylitis) oraz ustąpienie zapalenia palców;</li> <li>zapalenie przyczepów ścięgniętych (enthesitis) – wskaźnik LEI (z ang. Leeds Enthesitis Index) lub SPARCC (z ang. Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Index) oraz ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniętych;</li> <li>odsetek pacjentów z minimalną aktywnością choroby (MDA);</li> <li>wskaźnik klinicznej aktywności łuszczycowego zapalenia stawów PASDAS (z ang. Psoriatic Arthritis Disease Activity Score) oraz odsetek z niską aktywnością choroby/remisją</li> <li>wskaźnik aktywności choroby DAS28 (z ang. Disease Activity Index Score 28) oraz odsetek chorych z odpowiedzią i remisją w DAS28;</li> <li>zmodyfikowany złożony wskaźnik aktywności łuszczycowego zapalenia stawów mCPDAI (z ang. Modified Composite Psoriatic Disease Activity Index);</li> <li>odpowiedź wg kryteriów PsARC (z ang. Psoriatic Arthritis Responder Criteria);</li> <li>odpowiedź wg wskaźnika BASDAI (z ang. Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), obejmująca ocenę objawów związanych z postacią osiową;</li> <li>odpowiedź radiologiczna w zmodyfikowanej skali van der Heijde-Sharp (vdH-S);</li> </ul> <p><u>Ocena objawów łuszczycy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź na leczenie w ogólnej ocenie badacza – IGA (z ang. Investigator's Global Assessment) - całkowite ustąpienie lub minimalne objawy łuszczycy;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena farmokokinetyki/farmoakodynamiki</li> <li>Parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)</li> </ul>	<p>Brak uwag</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>odpowiedź wg kryteriów PASI (z ang. Psoriasis Area and Severity Index) - co najmniej 75%, 90% i 100% poprawa we wskaźnikach nasilenia objawów łuszczycy, łączącym w sobie ocenę rozległości zmian łuszczycowych oraz ich nasilenie;</li> </ul> <p><u>Ocena jakości życia, niepełnosprawności i produktywności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI (z ang. Health Assessment Questionnaire - Disability Index) oraz odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą;</li> <li>ocena zmęczenia za pomocą skali FACIT-F (z ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) oraz odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą;</li> <li>ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 (36-Item Short-form Health Survey), w tym składowa dotycząca zdrowia fizycznego (PCS, ang. Physical Component Summary) i zdrowia psychicznego (MCS, z ang. Mental Component Summary) oraz odsetek pacjentów z klinicznie istotną poprawą w tych podskalach;</li> <li>dermatologiczny wskaźnik jakości życia – DLQI (z ang. Dermatology Life Quality Index) oraz odsetek pacjentów z istotną klinicznie poprawą;</li> <li>ocena produktywności i codziennej aktywności - Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire;</li> <li>ocena jakości życia przy użyciu kwestionariusza EQ-5D.</li> </ul> <p><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (AEs),</li> <li>Częstość występowania jakichkolwiek AEs, AEs związanych z leczeniem, ciężkich (serious) zdarzeń niepożądanych (SAEs), AEs prowadzących do zgonu, AEs o znaczeniu klinicznym (zakażeń, reakcji w miejscu podania, nowotworów, poważnych zdarzeń kardiologicznych, myśli lub zachowań samobójczych) immunogenności oraz zmian parametrów laboratoryjnych.</li> </ul>		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną,</li> <li>Badania bez randomizacji z grupą kontrolną (obserwacyjne, pragmatyczne, postmarketingowe lub na podstawie rejestrów),</li> <li>Opublikowane w formie pełnotekstowej</li> <li>Doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania eksperymentalne wczesnej fazy (I i II), badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne</li> <li>Opisy przypadków, artykuły z opiniami ekspertów, listy</li> <li>Badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej</li> </ul>	Brak uwag
Inne kryteria	włączano publikacje w języku polskim lub angielskim; nie wprowadzono ograniczeń czasowych		Brak uwag

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeszukania w bazach:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE (przez Elsevier)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Wnioskodawca korzystał także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych i nawiązał kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu). Przeszukał również abstrakty z doniesień konferencyjnych medycznych towarzystw naukowych (European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) 2021 Virtual Congress, European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) 2020 E-Congress, American College of Rheumatology (ACR) Convergence – 2020, 2021 oraz American Academy Of Dermatology (AAD) Virtual Meeting Experience (VMX) – 2020, 2021). Jako datę wyszukiwania podano 13 grudnia 2021 r.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji i populacji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone 13 czerwca 2022 r. W wyniku wyszukiwań własnych, analitycy Agencji odnaleźli publikację odnoszącą się do komparatorów, która nie została uwzględniona w AKL wnioskodawcy CHOICE, a także publikacje opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego: analizę post-hoc w podgrupach z badań DISCOVER-1 oraz DISCOVER-2 (Ritchlin 2022), opublikowane w pełnym tekście wyniki badania CHOICE oraz przegląd systematyczny z metaanalizą McInnes 2022. Agencja poprosiła wnioskodawcę o aktualizację analiz w zakresie wyników ww. publikacji. Wnioskodawca informuje, że obliczenia metaanalizy sieciowej wykonywane były przez podmiot zewnętrzny, przez co nie miał możliwości wprowadzenia modyfikacji. Nie jest możliwe ponowne przeliczenie i weryfikacja wyników metaanalizy sieciowej.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca nie odnalazł badań umożliwiających bezpośrednie porównania guselkumabu z żadnym z aktywnych komparatorów. W AKL przedstawiono porównanie pośrednie przez wspólny komparator – placebo.

Do analizy wnioskodawcy włączono łącznie 3 badania RCT, w tym 3 badania porównujące guselkumab z placebo:

- DISCOVER-1 (Deodhar 2020, Ritchlin 2021, Rahman 2021c, Mease 2020, Mease 2021, Rahman 2021 NCT03162796),
- DISCOVER-2 (Mease 2020, McInnes 2021, McInnes 2021a, McGonagle 2021, Rahman 2021, NCT03158285),
- COSMOS (Coates 2021c, NCT03796858).

W niniejszej AWA zostały przedstawione wyniki porównania pośredniego, przeprowadzone przez wnioskodawcę w zakresie odpowiedzi na leczenie według kryteriów ACR (ACR20, ACR 50, ACR70), odpowiedzi na leczenie według wskaźnika PASI (PASI75, PASI90, PASI 100), odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC, jakości życia, odpowiedzi radiologicznej według skali vdH-S oraz oceny bezpieczeństwa.

Obliczenia porównania pośredniego wykonano przy użyciu metod metaanalizy sieciowej, przyjmując podejście bayesowskie przy formułowaniu wniosków z analizy.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano skróconą charakterystykę badań DISCOVER-1, DISCOVER-2 oraz COSMOS. Pogrubioną czcionką wskazano różnice w zakresie kryteriów kwalifikacji do poszczególnych badań. Więcej szczegółów dotyczących wskazanych badań klinicznych można znaleźć w AKL wnioskodawcy na stronach 921-979, a charakterystykę wszystkich badań włączonych do porównania pośredniego, w tym badań dla komparatorów, można znaleźć w AKL wnioskodawcy na stronach 335-413.

**Tabela 24. Skrócowa charakterystyka wybranych badań dla guselkumabu włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>DISCOVER-1</b> <u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development	Badanie kliniczne z randomizacją, III fazy, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (83 ośrodki w 13 krajach, również w Polsce) <u>zaślepienie:</u> tak, zaślepienie pacjentów i całego personelu w ośrodku <u>hipoteza:</u> superiority <u>okres obserwacji:</u> 24 tyg. (z kontrolą placebo), 60 tyg. leczenia aktywnego <u>interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>guselkumab w dawce 100 mg SC w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 4 tygodnie (GUS 100 Q4W)</li> <li>guselkumab w dawce 100 mg SC w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodni (GUS 100 Q8W) (w 12, 20, 28, 36 i 44 tyg.); pacjenci otrzymywali także PBO w celu podtrzymywania zaślepienia (w 8, 16, 24, 32, 40 i 48 tyg.)</li> <li>placebo (PBO) Q4W SC w tygodniach 0-20 (od 24 tyg. u wszystkich chorych z grupy PBO rozpoczynano.</li> </ul>	<u>Kluczowe kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq</math> 18 lat 2</li> <li>wykluczenie ciąży i karmienia piersią i stosowanie antykoncepcji u osób w wieku rozrodczym</li> <li>ŁZS zdiagnozowane w okresie <math>\geq</math> 6 mies. przed pierwszym podaniem ocenianego leku oraz spełnienie kryteriów CASPAR w momencie skryningu</li> <li><b><math>\geq</math> 3 obrzęknięte stawy i <math>\geq</math> 3 tkliwe stawy w trakcie skryningu i w momencie rozpoczęcia badania</b> oraz CRP <math>\geq</math> 0,3 mg/dl w trakcie skryningu potwierdzone przez laboratorium centralne*</li> <li><math>\geq</math> 1 podtyp ŁZS: zajęcie dystalnego stawu międzypalczkowego, wielostawowe zapalenie stawów bez guzków reumatoidalnych, ŁZS okaleczające (arthritis mutilans), asymetryczne zapalenie stawów obwodowych lub zapalenie stawów kręgosłupa z obwodowym zapaleniem stawów</li> <li>aktywna łuszczyca plackowata z <math>\geq</math> 1 zmianą o średnicy <math>\geq</math> 2 cm lub zmianami na paznokciach odpowiadającymi łuszczycy lub udokumentowana historia łuszczycy plackowatej</li> <li>dopuszczalne było przyjmowanie <math>\leq</math> 2 inhibitorów TNF<math>\alpha</math></li> <li><b>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie lub objawy nietolerancji: csDMARDs przez <math>\geq</math> 3 miesiące przed włączeniem, NLPZ przez co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem, apremilast w dawce handlowej zatwierdzonej w kraju, w którym prowadzone było badanie, przez <math>\geq</math> 4 miesiące przed włączeniem</b></li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia związane z jednostką chorobową:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zdiagnozowane inne choroby zapalne, które mogą zakłócać ocenę korzyści z leczenia guselkumabem, w tym m.in. RZS, osiowa spondyloartropatia (nie obejmuje to</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek pacjentów z ACR20 w 24 tyg.;</li> </ul> <u>Główne drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana punktacji kwestionariusza HAQ-DI w 24 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej;</li> <li>Odsetek pacjentów z ACR50 w 24 tyg.;</li> <li>Odsetek pacjentów z odpowiedzią łuszczycy wg oceny badacza w 24 tyg. wśród pacjentów z wyjściowym zajęciem <math>\geq</math> 3% powierzchni ciała (BSA) i IGA <math>\geq</math> 2 (łagodnym);</li> <li>Odsetek pacjentów z ACR20 w 16 tyg.;</li> <li>Zmiana wyniku DAS28 w 24 tyg.;</li> <li>Odsetek pacjentów z ACR70 w 24 tyg.;</li> <li>Odsetek pacjentów z ACR50 (poprawa o 50%) w 16 tyg.;</li> <li>Zmiana punktacji komponenty zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej;</li> <li>Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych w 24. tyg. wśród pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych wyjściowo;</li> <li>Zmiana punktacji LEI oceniającej zapalenie przyczepów ścięgniastych w 24. tyg. wśród pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych wyjściowo;</li> <li>Zmiana punktacji komponenty zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej;</li> <li>Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia palców w 24. tyg. wśród pacjentów z zapaleniem palców wyjściowo;</li> <li>Zmiana punktacji oceniającej zapalenie palców in w 24. tyg. wśród pacjentów z zapaleniem palców wyjściowo</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>pierwotnego rozpoznania ŁZS z zapaleniem stawów kręgosłupa), toczeń rumieniowaty układowy lub boreliozę</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Łuszczycza inna niż plackowata (np. erythrodermia, łuszczycza kropelkowata lub łuszczycza krostkowa)</b></li> <li>• <b>Łuszczycza polekowa (np. nowy początek łuszczycy lub zaostrzenie łuszczycy z powodu β-blokerów, blokerów kanału wapniowego lub litu)</b></li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> GUS 100 Q4W: N=128 GUS 100 Q8W: N=127 PBO: N=126</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Ocena bezpieczeństwa:</u></li> <li>• AEs,</li> <li>• SAEs,</li> <li>• AEs prowadzące do przerwania leczenia,</li> <li>• AESIs: zakażenia, reakcje w miejscu podania, nowotwory, główne zdarzenia sercowo-naczyniowe, myśli lub zachowania samobójcze, zmiany parametrów laboratoryjnych</li> </ul>
<p><b>DISCOVER-2</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research &amp; Development</p>	<p>Badanie kliniczne z randomizacją, III fazy, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (118 ośrodków w 13 krajach, również w Polsce)</p> <p><u>zaślepienie:</u> tak, zaślepienie pacjentów i całego personelu w ośrodku</p> <p><u>hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>okres obserwacji:</u> 24 tyg. (z kontrolą placebo), 60 tyg. leczenia aktywnego</p> <p><u>interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• guselkumab w dawce 100 mg SC w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 4 tygodnie (GUS 100 Q4W) (co 4 tyg. od 0 do 100 tyg.)</li> <li>• guselkumab w dawce 100 mg SC w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodni (GUS 100 Q8W) (w 12, 20, 28, 36, 44, 52, 60, 68, 76, 84, 92 i 100 tyg.) oraz PBO w celu zachowania zaślepienia (w 8, 24, 32, 40, 48, 56, 64, 72, 80, 88 i 96 tyg.)</li> <li>• placebo (PBO) SC w tygodniach 0-20 (od 24 tyg. u wszystkich chorych z grupy PBO rozpoczynano podawanie GUS 100 Q4W, które kontynuowano do 100 tyg.)</li> </ul>	<p><u>Kluczowe kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq</math> 18 lat 2</li> <li>• wykluczenie ciąży i karmienia piersią i stosowanie antykoncepcji u osób w wieku rozrodczym</li> <li>• ŁZS zdiagnozowane w okresie <math>\geq</math> 6 mies. przed pierwszym podaniem ocenianego leku oraz spełnienie kryteriów CASPAR w momencie skryningu</li> <li>• <b><math>\geq</math> 5 obrzękniętych stawów i <math>\geq</math> 5 tkliwych stawów w trakcie skryningu i w momencie rozpoczęcia badania oraz CRP <math>\geq</math> 0,3 mg/dl w trakcie skryningu potwierdzone przez laboratorium centralne*</b></li> <li>• <math>\geq</math> 1 podtyp ŁZS: zajęcie dystalnego stawu międzypaliczkowego, wielostawowe zapalenie stawów bez guzków reumatoidalnych, ŁZS okaleczające (arthritis mutilans), asymetryczne zapalenie stawów obwodowych lub zapalenie stawów kręgosłupa z obwodowym zapaleniem stawów</li> <li>• aktywna łuszczycza plackowata z <math>\geq</math> 1 zmianą o średnicy <math>\geq</math> 2 cm lub zmianami na paznokciach odpowiadającymi łuszczycy lub udokumentowana historia łuszczycy plackowatej</li> <li>• <b>wymagano braku jakiegokolwiek wcześniejszego leczenia biologicznego, w tym m.in. guselkumabem, ustekinumabem, sekukinumabem, inhibitorami TNF<math>\alpha</math> (tj. adalimumab, etanercept, infliksymab, golimumab s.c. lub i.v., certolizumab pegol lub leki biopodobne), tildrakizumabem, iksekizumabem, brodalumabem, risankizumabem lub innym lekiem biologicznym ŁZS lub łuszczycy plackowatej ocenianym w badaniach klinicznych, a także wymagano braku wcześniejszego leczenia tofacytynibem, baricytynibem, filgotynibem,</b></li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów z ACR20 (poprawa o 20% wg American College of Rheumatology) w 24 tyg.;</li> </ul> <p><u>Główne drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana punktacji kwestionariusza HAQ-DI w 24 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej;</li> <li>• Odsetek pacjentów z ACR50 (w 24 tyg.;</li> <li>• Odsetek pacjentów z odpowiedzią łuszczycy wg oceny badacza (w 24 tyg. wśród pacjentów z wyjściowym zajęciem <math>\geq</math> 3% powierzchni ciała (BSA) i IGA <math>\geq</math> 2 (łagodnym);</li> <li>• Odsetek pacjentów z ACR20 w 16 tyg.;</li> <li>• Zmiana wyniku zmodyfikowanej skali van der Hejde-Sharp (vdH-S) w 24 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej;</li> <li>• Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia przyczepów ścięgniastych w 24. tyg. wśród pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych wyjściowo;</li> <li>• Odsetek pacjentów z ustąpieniem zapalenia palców w 24. tyg. wśród pacjentów z zapaleniem palców wyjściowo;</li> <li>• Zmiana punktacji LEI oceniającej zapalenie przyczepów ścięgniastych w 24. tyg. wśród pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych wyjściowo;</li> <li>• Zmiana punktacji oceniającej zapalenie palców in w 24. tyg. wśród pacjentów z zapaleniem palców wyjściowo;</li> <li>• Zmiana punktacji komponenty zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej;</li> <li>• Zmiana wyniku DAS28 w 24 tyg.;</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><b>peficytynibem (ASP015K), decernotynibem (VX-509) lub jakimkolwiek innym inhibitorem kinaz Janus (JAK)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wymagana była nieadekwatna odpowiedź na leczenie lub objawy nietolerancji: csDMARDs przez <math>\geq 3</math> miesiące przed włączeniem, NLPZ przez co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem, apremilast w dawce handlowej zatwierdzonej w kraju, w którym prowadzone było badanie, przez <math>\geq 4</math> miesiące przed włączeniem</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia związane z jednostką chorobową:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zdiagnozowane inne choroby zapalne, które mogą zakłócać ocenę korzyści z leczenia guselkumabem, w tym m.in. RZS, osiowa spondyloartropatia (nie obejmuje to pierwotnego rozpoznania ŁZS z zapaleniem stawów kręgosłupa), toczeń rumieniowaty układowy lub boreliozę</li> <li><b>Łuszczycyca inna niż plackowata (np. erythrodermia, łuszczycyca kropelkowata lub łuszczycyca krostkowa)</b></li> <li><b>Łuszczycyca polekowa (np. nowy początek łuszczycy lub zaostrzenie łuszczycy z powodu <math>\beta</math>-blokerów, blokerów kanału wapniowego lub litu)</b></li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> GUS 100 Q4W: N=245 GUS 100 Q8W: N=248 PBO: N=246</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana punktacji komponenty zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg. w porównaniu do wartości wyjściowej;</li> <li>Odsetek pacjentów z ACR50 w 16 tyg.;</li> <li>Odsetek pacjentów z ACR70 w 24 tyg.;</li> <li><u>Ocena bezpieczeństwa:</u></li> <li>AEs,</li> <li>SAEs,</li> <li>AEs prowadzące do przerwania leczenia,</li> <li>AESIs: zakażenia, reakcje w miejscu podania, nowotwory, główne zdarzenia sercowo-naczyniowe, myśli lub zachowania samobójcze, zmiany parametrów laboratoryjnych</li> </ul>
<p><b>COSMOS</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research &amp; Development</p>	<p>Badanie kliniczne z randomizacją, fazy III b, w układzie równoległym, wieloośrodkowe (84 ośrodki w 13 krajach (również w Polsce).</p> <p><u>zaślepienie:</u> tak, zaślepienie pacjentów i całego personelu w ośrodku</p> <p><u>hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>okres obserwacji:</u> 24 tyg. (z kontrolą placebo), 24 tyg. leczenia aktywnego</p> <p><u>interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>guselkumab w dawce 100 mg podawany podskórnym w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodnie (GUS 100 Q8W) do 44 tygodnia</li> <li>placebo (PBO) podawane podskórnym w tygodniu 0, 4, 12 i 20 –</li> </ul>	<p><u>Kluczowe kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat 2</li> <li>wykluczenie ciąży i karmienia piersią i stosowanie antykoncepcji u osób w wieku rozrodczym</li> <li>ŁZS zdiagnozowane w okresie <math>\geq 6</math> mies. przed pierwszym podaniem ocenianego leku oraz spełnienie kryteriów CASPAR w momencie skryningu</li> <li><b><math>\geq 3</math> obrzęknięte stawy i <math>\geq 3</math> tkliwe stawy w trakcie skryningu i w momencie rozpoczęcia badania</b></li> <li><math>\geq 1</math> podtyp ŁZS: zajęcie dystalnego stawu międzypalcikowego, wielostawowe zapalenie stawów bez guzków reumatoidalnych, ŁZS okaleczające (arthritis mutilans), asymetryczne zapalenie stawów obwodowych lub zapalenie stawów kręgosłupa z obwodowym zapaleniem stawów</li> <li>aktywna łuszczycyca plackowata z <math>\geq 1</math> zmianą o średnicy <math>\geq 2</math> cm lub zmianami na paznokciach odpowiadającymi łuszczycy lub udokumentowana historia łuszczycy plackowatej</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek pacjentów z ACR20 w 24 tyg.;</li> </ul> <p><u>Główne drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana punktacji kwestionariusza HAQ-DI</li> <li>Odsetek pacjentów z ACR50</li> <li>Odsetek chorych z PASI100;</li> <li>Zmiana punktacji składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36;</li> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>następnie w 24 tygodniu u wszystkich chorych z grupy PBO rozpoczynano podawanie GUS 100 Q8W, które kontynuowano w 28, 36 i 44 tygodniu</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wymagano braku skuteczności lub nietolerancji 1-2 inhibitorów TNF<math>\alpha</math>,</li> <li>wymagano braku jakiegokolwiek wcześniejszego leczenia biologicznego (innego niż <math>\leq 2</math> leki anty-TNF<math>\alpha</math>), w tym między innymi ustekinumabem, abataceptem, sekukinumabem, tildrakizumabem, iksekizumabem, brodalumabem, risankizumabem lub innego leczenia biologicznego ocenianego w badaniach klinicznych, a także braku wcześniejszego leczenia tofacytynibem, baricytynibem, filgotynibem, peficytynibem (ASP015K), decernotynibem (VX-509) lub jakimkolwiek innym inhibitorem kinaz Janus (JAK).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia związane z jednostką chorobową:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zdiagnozowane inne choroby zapalne, które mogą zakłócać ocenę korzyści z leczenia guselkumabem, w tym m.in. RZS, osiowa spondyloartropatia (nie obejmuje to pierwotnego rozpoznania ŁZS z zapaleniem stawów kręgosłupa), toczeń rumieniowaty układowy lub boreliozę</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> GUS 100 Q8W: N=189 PBO: N=96</p>	

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań włączonych do przeglądu za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad, a ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (bias) za pomocą narzędzia Risk of Bias (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.1 (Sterne 2019, Higgins 2020). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016). Ocenę jakości badań wykonywało dwóch niezależnych analityków, a w przypadku braku zgodności konsensus osiągnęto podczas dyskusji z trzecim, niezależnym analitykiem.

W skali Jadad badania DISCOVER-1 oraz DISCOVER-2 oceniono na 5 (maksymalna liczba) punktów, zaś badanie COSMOS na 3 punkty na 5 możliwych. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w skali ROB2 w badaniach DISCOVERY-1 oraz DISCOVERY-2 wnioskodawca ocenił jako niskie, zaś w badaniu COSMOS jako średnie, widząc ryzyko w procesie randomizacji (brak szczegółów, w jaki sposób przeprowadzono randomizację). W tabeli poniżej przedstawiono wynik oceny ryzyka systematycznego przeprowadzonej przez wnioskodawcę, bardziej szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy na stronach 902-907.

Tabela 25. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach DISCOVER-1, DISCOVER-2 oraz COSMOS przeprowadzona przez wnioskodawcę przy użyciu skali ROB2 (narzędzie Cochrane Collaboration)

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
<b>DISCOVER-1</b>						
Ocena odpowiedzi wg ACR w 24 tyg.	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena odpowiedzi wg PASI w 24 tyg.	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena odpowiedzi wg mPsARC w 24 tyg.	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena niepełnosprawności przy użyciu HAQ-DI w 24 tyg.	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa w 24 tyg.	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>DISCOVER-2</b>						
Ocena odpowiedzi wg ACR w 24 tyg.	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena odpowiedzi wg PASI w 24 tyg.	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena odpowiedzi wg mPsARC w 24 tyg.	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena niepełnosprawności przy użyciu HAQ-DI w 24 tyg.	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena radiologiczna wg vdHS zmodyfikowanej dla ŁZS w 24 tyg.	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Ocena bezpieczeństwa w 24 tyg.	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
<b>COSMOS</b>						
Ocena odpowiedzi wg ACR w 24 tyg.	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Ocena odpowiedzi wg PASI w 24 tyg.	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Ocena odpowiedzi wg mPsARC w 24 tyg.	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Ocena niepełnosprawności przy użyciu HAQ-DI w 24 tyg.	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
Ocena bezpieczeństwa w 24 tyg.	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie

Ocenę jakości badań dla komparatorów w skali Jadad przedstawiono w AKL wnioskodawcy na stronie 335. Większość badań otrzymała 5 (maksymalną liczbę) punktów, jedynie badania SPIRIT-H2H (brak zaślepienia interwencji), ADEPT (brak szczegółów, w jaki sposób utrzymano zaślepienie personelu medycznego), Mease 2004 (brak informacji o sposobie utajnienia randomizacji) oceniono na 3 spośród 5 możliwych punktów.

#### Ograniczenia badań według wnioskodawcy (rozdział 13 AKL wnioskodawcy):

- W badaniu COSMOS część pacjentów (ogółem 20/285 [7,0%], w tym 8/96 [8,3%] w grupie PBO oraz 12/189 [6,3%] w grupie guselkumabu) została poddana nieprawidłowo procedurze „early escape” (w 16 tygodniu pacjenci z <5% poprawą w liczbie bolesnych i obrzękniętych stawów mogli rozpocząć stosowanie guselkumabu Q8W, natomiast ci w grupie guselkumabu kontynuowali przypisane leczenie), choć w rzeczywistości pacjenci ci nie spełnili kryteriów warunkujących zastosowanie tej ścieżki

terapeutycznej – fakt ten mógł wpływać na wyniki badania oraz możliwość porównania z innymi badaniami, w związku z czym autorzy badania oraz podobnie autorzy metaanalizy sieciowej wprowadzili wariant analizy (analiza EE z ang. early escape lub ACEEE, z ang. analysis correcting for early escape error), w którym wprowadzono korektę tego błędu: pacjentów z grupy PBO nieprawidłowo skierowanych na procedurę „early escape” i przerywających dotychczasowe stosowanie placebo (oraz otrzymujących guselkumab w tygodniu 16 i 20) uznano za spełniających kryteria niepowodzenia leczenia z powodu jego zmiany i byli traktowani jako „non-responders”, natomiast chorzy otrzymujący guselkumab, z uwagi na fakt że nie zmienili terapii w wyniku procedury „early escape”, nie byli traktowani jako chorzy z niepowodzeniem leczenia wyniki były uwzględnione wśród innych chorych z grupy guselkumabu (o ile nie spełnili innych kryteriów niepowodzenia leczenia, jak wprowadzenie/zmiana dawki leczenia towarzyszącego).

- Ograniczeniem wszystkich badań uwzględnionych w ocenie skuteczności klinicznej był stosunkowo krótki okres obserwacji z obecną kontrolą placebo (24 tygodnie), co nie pozwalało prowadzić wiarygodnego wnioskowania odnośnie efektywności leczenia przez dłuższy czas, zwłaszcza, że ŁZS jest schorzeniem trwającym całe życie, które wymaga terapii przewlekłej; niemniej jednak dane długookresowe wykazały, że w przypadku oceny skuteczności odnotowane w 24 tyg. odsetki chorych z poszczególnymi punktami końcowymi, jak i poprawy ich punktacji wśród pacjentów otrzymujących GUS 100 Q8W w 48 tyg. w próbie COSMOS i w 52 tyg. zarówno w badaniu DISCOVER-1, jak i DISCOVER-2 oraz w 100 tyg. w badaniu DISCOVER-2 utrzymały się na podobnym poziomie lub zwiększyły (w przypadku oceny odsetka chorych z nowozdiagnozowanym zapaleniem przyczepów ścięgniastych – zmniejszyły), natomiast u pacjentów, którzy w 24 tyg. przeszli na leczenie GUS 100 Q4W z PBO s 52 tyg. i 100 tyg. stwierdzono wzrost odsetka chorych z poszczególnymi punktami końcowymi (spadek w przypadku oceny pojawienia się nowozdiagnozowanego zapalenia przyczepów ścięgniastych), jak i zwiększenie poprawy ich punktacji; podobnie było w ramach oceny bezpieczeństwa – profil bezpieczeństwa stosowania guselkumabu był w dłuższym okresie obserwacji podobny do tego, odnotowanego do 24 tyg.
- Opiswane badania różniły się wcześniejszym zastosowaniem terapii biologicznych – w badaniu DISCOVER-2 pacjenci nie mogli wcale otrzymać takiego leczenia, w próbie DISCOVER-1 nie dopuszczone było u chorych stosowanie więcej niż 2 inhibitorów TNF $\alpha$ , a w badaniu COSMOS włączono tylko pacjentów, u których stwierdzono brak skuteczności bądź też nietolerancję na 1-2 inhibitory TNF $\alpha$  (COSMOS); jednakże przeprowadzone analizy wrażliwości w ramach wykonanych metaanaliz, które uwzględniały zestawienie danych z populacji ogólnej z badania DISCOVER-2 i podgrupy chorych niestosujących wcześniej inhibitorów TNF z badania DISCOVER-1, a także chorych stosujących wcześniej inhibitory TNF z badania DISCOVER-1 oraz populacji ogólnej próby COSMOS, wykazały, że ich wyniki były podobne do rezultatów otrzymanych z uwzględnieniem populacji ogólnych włączonych prób.
- Część danych z badań DISCOVER-1 i DISCOVER-2 pochodziła z doniesień konferencyjnych, strony [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz dokumentu EPAR 2020 zamiast z recenzowanych publikacji pełnotekstowych (dotyczy to np. oceny składowych ACR20, analizy radiograficznej progresji, złożonych punktów końcowych, wskaźnika mCPDAI czy oceny jakości życia, w tym dermatologicznego wskaźnika jakości życia czy oceny produktywności i codziennej aktywności); dodatkowo czasem zdarzały się niespójności między wynikami prezentowanymi w publikacjach pełnotekstowych w porównaniu do doniesień konferencyjnych, co odpowiednio zaznaczono.

#### 4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wnioskodawca wskazał na następujące ograniczenia analizy klinicznej:

- W wyniku przeglądu systematycznego dla guselkumabu odnaleziono 3 wiarygodne badania III fazy z randomizacją, podwójnym zaślepieniem i kontrolą placebo, ale nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednio porównanie z innymi lekami refundowanym w programie lekowym. Z tego względu konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego. Ze względu na bardzo szeroki zakres porównań, punktów końcowych i komparatorów nie wykonywano samodzielnie obliczeń, ale przedstawiono metaanalizę sieciową (NMA, ang. network meta-analysis), która została wykonana przez podmiot niezależny od Wnioskodawcy i dostarczona w formie gotowych obliczeń i wyników, dopasowanych do warunków wniosku refundacyjnego w polskich warunkach. Informacje odnośnie przeprowadzonego wyszukiwania oraz metaanalizy sieciowej zaczerpnięto z dokumentów prezentujących techniczny opis metaanalizy sieciowej i opis przeglądu systematycznego (Janssen 2021, Janssen 2022), natomiast wyniki metaanalizy sieciowej opracowano na podstawie dostarczonej

prezentacji programu Power Point (Janssen 2022a). Metodyka i wyniki pierwotnej metaanalizy sieciowej zostały opublikowane pełnotekstowo – Mease 2021c;

- nie odnaleziono badań przedstawiających ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa guselkumabu w ramach rutynowej praktyki klinicznej, co może ograniczać wnioskowanie na temat rzeczywistej efektywności leczenia guselkumabem;
- w ramach prowadzonej metaanalizy sieciowej odnotowano stosunkowo dużą zmienność ocenianych efektów w ramach grup placebo, co wskazywało na możliwość wystąpienia większej heterogeniczności w ocenianej sieci porównań – efekt ten był w znacznym stopniu korygowany przez wprowadzenie modelu metaregresji, uwzględniającego różnice w efekcie grupy placebo, niemniej jednak obserwowane różnice stanowiły ograniczenie dla prowadzonych obliczeń.

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych ograniczeń AKL. Najważniejszym ograniczeniem wpływającym na wiarygodność przeprowadzonej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje, a także brak możliwości ponowne przeliczenie i weryfikacji wyników metaanalizy sieciowej. Metodyka i wyniki pierwotnej metaanalizy pochodzą z publikacji pełnotekstowej Mease 2021c, natomiast pierwotna analiza według deklaracji wnioskodawcy została dostosowana do warunków polskiego systemu refundacji – poszczególne zmiany, metodologia obliczeń i wyniki nie zostały opublikowane, co znacznie obniża wiarygodność uzyskanych wyników. Wątpliwości Agencji budziło m.in. pominięcie niektórych badań pierwotnych dla komparatorów, co zostało podniesione w piśmie o niespełnieniu wymagań minimalnych przez złożone analizy HTA.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił wyniki porównania bezpośredniego guselkumabu z placebo na podstawie randomizowanych badań klinicznych DISCOVER-1, DISCOVER-2 oraz COSMOS, a także wyniki porównania pośredniego z aktywnymi komparatorami na podstawie przeprowadzonej meta-analizy. W niniejszym raporcie uwzględniono wybrane wyniki, przedstawione dla populacji ogólnej z włączonych badań.

Poniżej omówiono wybrane skale i kwestionariusze wykorzystane w badaniach.

#### Skale i kwestionariusze wykorzystane w badaniach:

- ACR 20/50/70 (ang. American College of Rheumatology criteria) – odpowiedź na leczenie oceniana jako zmniejszenie o co najmniej 20%, 50% lub 70% liczby bolesnych i obrzękniętych stawów oraz zmniejszenie o co najmniej 20%, 50% lub 70% wartości 3 spośród 5 parametrów: ogólnej aktywności choroby w ocenie chorego lub lekarza, natężenia bólu w ocenie chorego, stopnia niepełnosprawności, stężenia wskaźników CRP lub OB. Wyższy odsetek chorych, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie wg ACR20, ACR50 i ACR70 świadczy o większej skuteczności leczenia.
- PASI 75/90/100 (ang. Psoriasis Area and Severity Index) – skala jest wskaźnikiem uwzględniającym rozległość i nasilenie zmian skórnych. Określa rumień, grubość wykwitów i nawarstwienie łuski w skali od 0 (brak zmian) do 4 (bardzo mocno nasilone zmiany) oraz zajęta powierzchnię w czterech lokalizacjach – głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne w zakresach od 0 (< 10%) do 6 (90–100%). Maksymalny wynik skali wynosi 72 punkty. Im wyższy wynik, tym nasilenie łuszczycy jest większe. W badaniach klinicznych stosuje się wskaźnik PASI 75 oraz PASI 90, co oznacza odpowiednio 75-procentową i 90-procentową redukcję zmian po zastosowanym leczeniu.
- Skala Psoriatic Arthritis Response Criteria (PSARC) - złożony wskaźnik odpowiedzi klinicznej, oceniany na podstawie liczby tkliwych lub obrzękniętych stawów (oceniane jest łącznie odpowiednio 68 i 66 stawów) oraz ocenie ogólnego stanu chorego przez pacjenta oraz lekarza w 5-stopniowej skali Likerta (niższy wynik w skali oznacza lepszy stan pacjenta). Osiągnięcie odpowiedzi klinicznej stwierdza się, gdy spełnione są co najmniej 2 z 4 poniższych warunków (w tym co najmniej 1 spośród tych oceniających liczbę tkliwych lub obrzękniętych stawów): obniżenie liczby tkliwych stawów o co najmniej 30%, obniżenie liczby obrzękniętych stawów o co najmniej 30%, poprawa wyniku oceny stanu chorego przez lekarza o co najmniej 1, poprawa wyniku samooceny stanu chorego o co najmniej 1. Dodatkowym warunkiem stwierdzenia odpowiedzi klinicznej jest brak pogorszenia w zakresie wszystkich wymienionych parametrów.

- Skala oceny niepełnosprawności HAQ-DI (ang. Health Assessment Questionnaire-Disability Index) obejmuje ocenę czynności drobnego ruchu kończyn górnych, czynności ruchowe kończyn dolnych i czynności, które dotyczą zarówno kończyn górnych, jak i dolnych. Kwestionariusz przedstawia 20 czynności, które pacjent ocenia w 4-stopniowej skali pod względem trudności jaką sprawia choremu wykonanie opisanego działania. Wskaźnik niepełnosprawności od 0 (brak niepełnosprawności) do 3 (bardzo poważna niepełnosprawność). Wyższy wynik oznacza większe nasilenie choroby.
- skala odpowiedzi radiologicznej vdH-S (skala Sharpa z modyfikacją van der Heijdego) – ocena zmiany wartości wyjściowej; wyższy wynik w tej skali oznacza większe nasilenie zmian chorobowych, więc ujemna zmiana wskazywała na poprawę zajęcia stawów w obrazie radiologicznym.
- Kwestionariusz SF-36 (ang. the Short Form (36) Health Survey) ocenia jakość życia w chorobie. Ankieta SF-36 zawiera 36 pytań podzielonych na 8 kategorii, które oceniają ból, funkcjonowanie fizyczne, ogólny stan zdrowia, zmęczenie/witalność, zdrowie psychiczne, funkcjonowanie społeczne i ograniczenia spowodowane problemami natury fizycznej lub psychicznej. SF-36 jest miarą ogólną, w której możliwe są porównania różnych chorób. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.
- Kwestionariusz EQ-5D-5L to ogólny kwestionariusz jakości życia, obejmujący zebranie odpowiedzi w 5 domenach: mobilność, samoopiekę, zwykłe czynności, ból/dyskomfort i lęk/depresję. Każda domena ma 5 poziomów: brak problemów, drobne problemy, umiarkowane problemy, poważne problemy i ekstremalne problemy. Pacjent proszony jest o wskazanie swojego stanu zdrowia poprzez zaznaczenie pola obok najbardziej odpowiedniego stwierdzenia w każdym z pięciu wymiarów. Ta decyzja skutkuje jednocyfrową liczbą, która wyraża poziom wybrany dla tego wymiaru. Cyfry dla pięciu wymiarów można połączyć w 5-cyfrową liczbę opisującą stan zdrowia pacjenta. Odmianą kwestionariusza EQ-5D jest EQ-5D VAS, który rejestruje samoocenę stanu zdrowia pacjenta na pionowej wizualnej skali analogowej, gdzie punkty końcowe są oznaczone jako „Najlepsze zdrowie, jakie możesz sobie wyobrazić” i „Najgorsze zdrowie, jakie możesz sobie wyobrazić”. Skala VAS może być wykorzystana jako ilościowa miara stanu zdrowia, która odzwierciedla własną ocenę pacjenta.
- Kwestionariusz DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index) jest często używany do oceny wpływu problemów skórnych na codzienne życie pacjenta. Kwestionariusz DLQI zawiera 10 pozycji z czterema wariantami odpowiedzi na temat dolegliwości występujących w ostatnim tygodniu. Suma wyniku DLQI mieści się w zakresie od 0 do 30, przy czym niższe wyniki wskazują na mniejszy wpływ łuszczycy na codzienne życie pacjentów. Określono, że dla zmian o charakterze dermatologicznym w tej skali zmiana o 5 punktów jest uznawana za znaczącą.
- Skala FACIT-F (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) – miara oceniająca zgłaszane przez pacjenta zmęczenie oraz jego wpływ na codzienne funkcjonowanie, skalę tę można stosować niezależnie od rozważanej choroby. Kwestionariusz zawiera 13 pytań punktowanych w skali od 0 do 4. Maksymalny wynik w skali FACIT-F to 52 punkty. Kwestionariusz powinien być wypełniany przez pacjenta podczas wizyty przed wykonaniem zabiegów/procedur. Różnica istotna klinicznie – 4 punkty. Im wyższy wynik tym lepszy stan zdrowia pacjenta.
- Skala PROMIS-29 (ang. Patient-Reported Outcomes Measurement Information Systems) jest skierowana do osób dorosłych, stanowi zbiór krótkich formularzy zawierający po 4 pozycje dla każdej z siedmiu kategorii (depresja, lęk, funkcjonowanie fizyczne, wpływ bólu na funkcjonowanie, zmęczenie, zaburzenia snu i zdolności do uczestniczenia w rolach i działaniach społecznych). PROMIS-29 zawiera również dodatkową numeryczną skalę oceny natężenia bólu NRS (0-10). Jest to skala uniwersalna dla wielu chorób. Wszystkie aspekty poza funkcjonowaniem fizycznym są oceniane w trakcie ostatnich siedmiu dni. Surowy wynik dla każdej kategorii jest przeliczany na wynik standaryzowany ze średnią 50 i odchyleniem standardowym 10. Standaryzowany wynik T-Score jest podawany jako wynik końcowy dla każdego pacjenta. Intensywność bólu jest pokazywana w formie surowych odpowiedzi (0-10). Wyższy wynik T-score oznacza „więcej” pojęcia ocenianego w danej domenie, tj. wyższy wynik dla funkcjonowania fizycznego oznacza pełniejsze i lepsze funkcjonowanie, a wyższy wynik dla depresji oznacza większe jej nasilenie. Wartości odcięcia minimalnej istotnej różnicy (MID, z ang. minimal important difference) dla poszczególnych kategorii nie zostały określone dla populacji chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów.

### **Wynik porównania bezpośredniego z placebo w zakresie skuteczności klinicznej**

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wybranych wyników uzyskanych dla ocenianej interwencji w porównaniu z placebo, w zakresie wybranych punktów końcowych.

Guselkumab okazał się IS lepszy niż placebo w zakresie ACR20/50/70, odsetka pacjentów z mPsARC, odsetka pacjentów z PASI 75/90/100. Więcej szczegółów dotyczących porównania bezpośredniego guselkumabu z placebo w zakresie skuteczności klinicznej (m.in. dodatkowe punkty końcowe, wyniki uzyskane w podgrupach, wyniki dla innych okresów obserwacji) można znaleźć w rozdziale 5.4 AKL wnioskodawcy.

**Tabela 26. Wyniki porównania bezpośredniego guselkumabu 100 mg podawanym w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodni z placebo w zakresie skuteczności klinicznej**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	GUS 100 Q8W	PLC	GUS 100 Q8W vs PBO		
					RB (95% CI), p*	Wynik metaanalizy RB (95% CI), p	RD (95% CI), p*
ACR20 metoda NRI (ang. non-responder imputation)	DISCOVER-1	24 tyg.	66/127 (52%; 95% CI: 43%; 61%)	28/126 (22%; 95% CI: 15%; 30%)	2,34 (1,62; 3,38) p < 0,0001	2,08 (1,77; 2,46) NNT = 4 (3; 5); p < 0,0001	0,30 (0,18; 0,41) p < 0,0001
	DISCOVER-2		159/248 (63,7%; 95% CI: 58%; 70%)	81/246 (32,9%; 95% CI: 27%; 39%)	1,95 (1,59; 2,38) p < 0,0001		0,31 (0,23; 0,40) p < 0,0001
	COSMOS		84/189 (44,4%)	19/96 (19,8%)	2,25 (1,46; 3,46) p = 0,0003		0,25 (0,14; 0,35) p < 0,0001
ACR50 metoda NRI (ang. non-responder imputation)	DISCOVER-1	24 tyg.	38/127 (30%)	11/126 (9%)	3,43 (1,84; 6,40) p = 0,0001	2,66 (1,98; 3,57) NNT = 6 (5; 8); p < 0,0001	0,21 (0,12; 0,31) p < 0,0001
	DISCOVER-2		78/248 (31%)	35/246 (14%)	2,21 (1,55; 3,16) p < 0,0001		0,17 (0,10; 0,24) p < 0,0001
	COSMOS		37/189 (19,6%)	5/96 (5,2%)	3,76 (1,53; 9,25) p = 0,0040		0,14 (0,07; 0,22) p < 0,0001
ACR70 metoda NRI (ang. non-responder imputation)	DISCOVER-1	24 tyg.	15/127 (12%)	7/126 (6%)	2,13 (0,90; 5,04) p = 0,0866	3,85 (2,32; 6,39) NNT = 10 (8; 15); p < 0,0001	0,06 (-0,01; 0,13) p = 0,0753
	DISCOVER-2		46/248 (19%)	10/246 (4%)	4,56 (2,36; 8,83) p < 0,0001		0,14 (0,09; 0,20) p < 0,0001
	COSMOS		15/189 (7,9%)	1/96 (1,0%)	7,62 (1,02; 56,82) p = 0,0476		0,07 (0,03; 0,11) NNT = 15 (9; 40) p = 0,0019
Odsetek pacjentów z mPsARC	DISCOVER-1	24 tyg.	76/127 (59,8%)	39/126 (31,0%)	1,93 (1,44; 2,60) p < 0,0001	1,64 (1,42; 1,89) NNT = 4 (4; 6); p < 0,0001	0,29 (0,17; 0,41) p < 0,0001
	DISCOVER-2		170/248 (68,6%)	110/246 (44,7%)	1,53 (1,30; 1,80) p < 0,0001		0,24 (0,15; 0,32) p < 0,0001
Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI75	DISCOVER-1	24 tyg.	62/82 (76%)	11/78 (14%)	5,36 (3,06; 9,40) p < 0,0001	4,15 (3,24; 5,30) NNT = 2 (2; 3); p < 0,0001	0,62 (0,49; 0,74) p < 0,0001
	DISCOVER-2		139/176 (79%)	42/183 (23%)	3,44 (2,61; 4,54) p < 0,0001		0,56 (0,47; 0,65) p < 0,0001
	COSMOS		79/133 (59,4%)	5/53 (9,4%)	6,30 (2,70; 14,67) p < 0,0001		0,50 (0,38; 0,61) p < 0,0001

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	GUS 100 Q8W	PLC	GUS 100 Q8W vs PBO		
					RB (95% CI), p*	Wynik metaanalizy RB (95% CI), p	RD (95% CI), p*
Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI90	DISCOVER-1	24 tyg.	41/82 (50%)	9/78 (12%)	4,33 (2,26; 8,31) p < 0,0001	6,20 (4,38; 8,79) NNT = 2 (2; 3); p < 0,0001	0,38 (0,26; 0,51) p < 0,0001
	DISCOVER-2		121/176 (79%)	18/183 (23%)	6,99 (4,46; 10,96) p < 0,0001		0,59 (0,51; 0,67) p < 0,0001
	COSMOS		68/133 (51,1%)	4/53 (7,5%)	6,77 (2,60; 17,64) p < 0,0001		0,44 (0,33; 0,55) p < 0,0001
Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI100	DISCOVER-1	24 tyg.	21/82 (26%)	5/78 (6%)	4,00 (1,58; 10,07) p = 0,0033	8,23 (3,17; 21,33) NNT = 4 (3; 7); p < 0,0001	0,19 (0,08; 0,30) p = 0,0006
	DISCOVER-2		80/176 (45,5%)	5/183 (2,7%)	16,64 (6,90; 40,09) p < 0,0001		0,43 (0,35; 0,50) p < 0,0001
	COSMOS		41*/133 (30,8%)	2*/53 (3,8%)	8,17 (2,05; 32,57) p = 0,0029		0,27 (0,18; 0,36) p < 0,0001

### Wybrane wyniki w zakresie jakości życia

Wnioskodawca dokonał m.in. porównania oceny jakości życia u pacjentów leczonych guselkumabem w porównaniu do pacjentów leczonych placebo za pomocą kwestionariusza SF-36 (składowe: dotycząca fizycznego i dotycząca zdrowia psychicznego), kwestionariusza EQ-5D-5L, kwestionariusza specyficznego dla zmian dermatologicznych DLQI a także oceny zmęczenia za pomocą skali FACIT-F, pomiaru objawów przez pacjenta za pomocą instrumentu PROMIS-29, oceny niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI oraz oceny produktywności i codziennej aktywności za pomocą kwestionariusza Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire.

Guselkumab w ocenianym schemacie dawkowania okazał się IS lepszy niż placebo w zakresie następujących punktów końcowych:

- poprawa punktacji składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36: WMD = 3,99 (95% CI: 3,17; 4,81), p < 0,0001 (wynik metaanalizy badań DISCOVER-1, DISCOVER-2 oraz COSMOS);
- odsetek pacjentów z ≥ 5-punktową poprawą składowej zdrowia fizycznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg.: RB = 1,81 (95% CI: 1,35; 2,44), p < 0,0001, NNT = 5 (95% CI: 4, 6) (wynik metaanalizy badań DISCOVER-1, DISCOVER-2 oraz COSMOS);
- poprawa punktacji składowej zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 była znamienne większa podczas terapii GUS 100 Q8W w porównaniu do placebo, WMD = 1,63 (95% CI: 0,64; 2,62), p = 0,0013 (wynik metaanalizy badań DISCOVER-1, DISCOVER-2 oraz COSMOS);
- odsetek pacjentów z ≥ 5-punktową poprawą składowej zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 w 24 tyg.: RB = 1,39 (95% CI: 1,14; 1,68), p = 0,0009, NNT = 11 (95% CI: 7, 24) (wynik metaanalizy badań DISCOVER-1, DISCOVER-2 oraz COSMOS);
- zmiana punktacji skali EQ-5D-5L (EQ-VAS) w 24 tyg.: MD = 11,58 (95% CI: 8,06; 15,10), p < 0,0001 (wynik w badaniu DISCOVER-2);
- zmiana punktacji wskaźnika EQ-5D w 24 tyg.: MD = 0,06 (95% CI: 0,04; 0,08), p < 0,0001 (wynik w badaniu DISCOVER-2);
- zmiana punktacji w skali FACIT-F w 24 tyg.: LSM = 3,91 (95% CI: 2,98; 5,15), p < 0,0001 (wynik metaanalizy badań DISCOVER-1 oraz DISCOVER-2);
- odsetek pacjentów istotną klinicznie poprawą w skali FACIT-F w 24 tyg.: RB = 1,48 (95% CI: 1,29; 1,71), p < 0,0001, NNT = 6 (95% CI: 5; 9) (wynik metaanalizy badań DISCOVER-1, DISCOVER-2 oraz COSMOS);



- zmiana punktacji ogólnej kwestionariusza DLQI w 24 tyg.: MD = -6,82 (-7,85; -5,79),  $p < 0,0001$ , a także zmiana punktacji wszystkich podskal kwestionariusza DLQI (wyniki w badaniu DISCOVER-2);
- odsetek pacjentów z  $\geq 5$ -punktowej poprawy punktacji kwestionariusza DLQI w 24 tyg. (wynik istotny klinicznie): RB = 2,21 (95% CI: 1,76; 2,76),  $p < 0,0001$ , NNT = 3 (95% CI: 2; 3) (wynik w badaniu DISCOVER-2);
- poprawa wszystkich analizowanych domen kwestionariusza PROMIS-29 (poprawa była istotna klinicznie dla wszystkich domen, z wyjątkiem domeny oceniającej lęk);
- poprawa punktacji HAQ-DI: WMD = -0,22 (95% CI: -0,28; -0,16),  $p < 0,0001$  (wynik metaanalizy badań DISCOVER-1, DISCOVER-2 oraz COSMOS), zmiana była istotna klinicznie;
- ocena produktywności i codziennej aktywności za pomocą kwestionariusza Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire w 24 tyg. w badaniu DISCOVER-2: w domenach: prezenteizm – pogorszenie jakości pracy, ogólne pogorszenie produktywności (absenteizm + prezenteizm), pogorszenie dziennej aktywności.

Nie odnotowano IS różnic pomiędzy ocenianą interwencją a placebo w zakresie oceny domeny związanej z lękiem w kwestionariuszu DLQI oraz w zakresie domeny oceniającej absenteizm - opuszczony czas w pracy w kwestionariuszu Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire.

Szczegółowe informacje na temat porównania jakości życia u pacjentów leczonych guselkumabem i pacjentów leczonych placebo znajdują się w rozdziale 5.1.4.3. AKL wnioskodawcy.

### Wyniki porównania bezpośredniego z placebo w zakresie bezpieczeństwa

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wybranych wyników uzyskanych dla ocenianej interwencji w porównaniu z placebo, w zakresie wybranych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

Wyniki przeprowadzonego porównania wskazują na brak IS różnic pomiędzy guselkumabem a placebo w zakresie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, a także poważnych zdarzeń niepożądanych.

Dodatkowo, wyniki porównania wskazują na brak IS różnic pomiędzy guselkumabem a placebo w zakresie częstości występowania większości ocenianych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem:

- zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej, której ryzyko wystąpienia było IS częstsze podczas terapii GUS 100 Q8W, RR = 2,54 (95% CI: 1,19; 5,41),  $p = 0,0160$ , NNH = 27 (95% CI: 16; 121) (wynik metaanalizy badań DISCOVER-1, DISCOVER-2 oraz COSMOS)
- łuszczyca, która IS rzadziej występowała u pacjentów leczonych guselkumabem: RR = 0,08 (95% CI: 0,01; 0,63),  $p = 0,0163$ , NNT = 34 (95% CI: 21; 92) (wynik metaanalizy badań DISCOVER-1 oraz DISCOVER-2);

Więcej szczegółów znajduje się w rozdziale 5.5. AKL wnioskodawcy.

**Tabela 27. Wyniki porównania bezpośredniego guselkumabu 100 mg podawanym w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 8 tygodni z placebo w zakresie skuteczności klinicznej**

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	GUS 100 Q8W	PLC	GUS 100 Q8W vs PBO		
					RR (95% CI), p*	Wynik metaanalizy RB (95% CI), p	RD (95% CI), p*
Jakiegokolwiek AEs	DISCOVER-1	24 tyg.	68/127 (54%)	75/126 (60%)	0,90 (0,72; 1,12) $p = 0,3383$	0,99 (0,87; 1,13) $p = 0,9212$	-0,06 (-0,18; 0,06) $p = 0,3364$
	DISCOVER-2		114/248 (46%)	100/246 (41%)	1,13 (0,92; 1,38) $p = 0,2341$		0,05 (-0,03; 0,14) $p = 0,2324$
	COSMOS		80/189 (42,3%)	46/96 (47,9%)	0,88 (0,68; 1,15) $p = 0,3623$		-0,06 (-0,18; 0,07) $p = 0,3703$

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	GUS 100 Q8W	PLC	GUS 100 Q8W vs PBO		
					RR (95% CI), p*	Wynik metaanalizy RB (95% CI), p	RD (95% CI), p*
Ciężkie (serious) AEs	DISCOVER-1	24 tyg.	4/127 (3%)**	5/126 (4%)^	0,79 (0,22; 2,89) p = 0,7259	0,73 (0,35; 1,54) p = 0,4070	-0,01 (-0,05; 0,04) p = 0,7253
	DISCOVER-2		3/248 (1%)#	7/246 (3%)##	0,43 (0,11; 1,63) p = 0,2112		-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1967
	COSMOS		7/189 (3,7%)***	3/96 (3,1%)^^	1,19 (0,31; 4,48) p = 0,8023		0,01 (-0,04; 0,05) p = 0,7966
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	DISCOVER-1	24 tyg.	3/127 (2%) <sup>1</sup>	3/126 (2%) <sup>2</sup>	0,99 (0,20; 4,82) p = 0,9922	0,79 (0,31; 2,03) p = 0,6278	0,00 (-0,04; 0,04) p = 0,9922
	DISCOVER-2		2/248 (1%) <sup>3</sup>	4/246 (2%) <sup>4</sup>	0,50 (0,09; 2,68) p = 0,4156		-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4060
	COSMOS		4/189 (2,1%) <sup>5</sup>	2/96 (2,1%) <sup>6</sup>	1,02 (0,19; 5,45) p = 0,9853		0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,9853
Poważne (severe) AEs	DISCOVER-1 i DISCOVER-2^^	24 tyg.	3/375 (0,8%)	6/372 (1,6%)	<b>0,50</b> <b>(0,12; 1,97)</b> <b>p = 0,3188</b>	nie dotyczy	<b>-0,01 (-0,02; 0,01)</b> <b>p = 0,3089</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* po 1 pacjencie z dysplazją szyjki macicy, niedrożnością jelit, szpiczakiem plazmocytowym i arytmii nadkomorowej;

\*\*\* po 1 pacjencie z zaburzeniem konwersji, depresją, zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej, wypadnięciem dysku międzyżebrowego, radikulopatią lędźwiowo-krzyżową, zapaleniem płuc i rakiem prostaty;

^ po 1 pacjencie z niewydolnością serca, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, ropniem kończyny, bólem i zakażeniem górnych dróg oddechowych;

^^ po 1 pacjencie z wypadnięciem dysku międzyżebrowego, przepukliną pępkową i wymiotami;

^^^ dane z dokumentu *EPAR 2020*;

# po 1 pacjencie ze złamaniem kostki, chorobą wieńcową i gorączką;

## po 1 pacjencie z rakiem jasnomórkowym nerki, uszkodzeniem wątroby wywołanym przez izoniazyd, nieswoistym zapaleniem jelit (podejrzewanym), otyłością, przetoką pozabiegową, cewkowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek i niestabilną dusznicą bolesną;

1 po 1 pacjencie z zapaleniem oskrzeli, szpiczakiem plazmocytowym i pogorszeniem artropatii łuszcycowej;

2 1 pacjent z niewydolnością serca i 2 pacjentów z pogorszeniem łuszczy;

3 po 1 pacjencie z wysypką i czerniakiem złośliwym *in situ*;

4 po 1 pacjencie z rakiem jasnomórkowym nerki, uszkodzeniem wątroby spowodowanym izoniazydem, nieswoistym zapaleniem jelit (podejrzewanym) i cewkowo-śródmiąższowym zapaleniem nerek;

5 po 1 pacjencie ze zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej, choroby grypopodobnej, raka prostaty i pokrzywki;

6 po 1 pacjencie z bólem stawów i wymiotami.

**Wyniki porównania pośredniego (metaanalizy sieciowej) z aktywnymi komparatorami w zakresie skuteczności klinicznej**



Tabela 28.

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



**Tabela 29.**

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

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

###### Wybrane informacje na podstawie ChPL Tremfya

###### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym były zakażenia dróg oddechowych.

Poniżej przedstawiono częste oraz bardzo częste działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania na podstawie ChPL Tremfya. Przyjęto następujące kategorie częstości: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ).

**Tabela 30. Działania niepożądane guselkumabu na podstawie ChPL Tremfya**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenie i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg oddechowych	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunki	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	Często

**Opis wybranych działań niepożądanych na podstawie ChPL Tremfya**

- Zwiększenie aktywności aminotransferaz

W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów, w fazie kontrolowanej placebo, zgłaszano jako zdarzenia niepożądane zwiększone aktywności aminotransferaz (obejmujące zwiększenie aktywności AIAT, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności aminotransferaz, nieprawidłowy wynik testu czynnościowego wątroby, hipertransaminazemia) częściej w grupach otrzymujących produkt Tremfya (8,6% w grupie q4w i 8,3% w grupie q8w) niż w grupie placebo (4,6%). W ciągu 1 roku zdarzenia niepożądane w postaci zwiększenia aktywności aminotransferaz (jak wyżej) odnotowano u 12,9% pacjentów w grupie q4w i u 11,7% pacjentów w grupie q8w. Na podstawie ocen laboratoryjnych stwierdzono, że większość wzrostów aktywności aminotransferaz (AIAT i AspAT) była  $\leq 3$  x górna granica normy (GGN). Wzrosty aktywności aminotransferaz  $>3$  do  $\leq 5$  x GGN i  $>5$  x GGN były rzadkie i występowały częściej w grupie Tremfya q4w niż w grupie Tremfya q8w. Podobny schemat częstości występowania w zależności od stopnia nasilenia zmian i grupy leczenia obserwowano do końca 2-letniego badania klinicznego 3. fazy, dotyczącego łuszczycowego zapalenia stawów.

W badaniach klinicznych łuszczycy, w ciągu 1 roku, częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz (AIAT i AspAT) przy stosowaniu produktu leczniczego Tremfya w grupie q8w była podobna do obserwowanej podczas stosowania produktu leczniczego Tremfya w grupie q8w w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów. W ciągu 5 lat, częstość występowania podwyższonej aktywności aminotransferaz nie zwiększała się w poszczególnych latach leczenia guselkumabem. Większość wzrostów aktywności transaminaz wynosiła  $\leq 3$  x GGN. W większości przypadków podwyższona aktywność aminotransferaz była przemijająca i nie prowadziła do przerwania leczenia.

- Zapalenie żołądka i jelit

W dwóch badaniach nad łuszczycą fazy 3. w okresie z kontrolą placebo, zapalenie żołądka i jelit występowało częściej w grupie leczonej produktem Tremfya (1,1%) niż w grupie otrzymującej placebo (0,7%). Do tygodnia 264., 5,8% z wszystkich leczonych produktem Tremfya pacjentów zgłosiło zapalenie żołądka i jelit. Zapalenie żołądka i jelit nie było ciężkie i nie prowadziło do przerwania stosowania produktu Tremfya do tygodnia 264. Częstość występowania zapalenia żołądka i jelit, obserwowana w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów w okresie kontrolowanym placebo, była podobna do obserwowanej w badaniach klinicznych łuszczycy.

- Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

W dwóch badaniach nad łuszczycą fazy 3. do tygodnia 48. reakcje w miejscu podania towarzyszyły 0,7% wstrzyknięć produktu Tremfya i 0,3% wstrzyknięć placebo. Do tygodnia 264., 0,4% wstrzyknięciom produktu Tremfya towarzyszyły reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały zwykle łagodne lub umiarkowane nasilenie: żadna z tych reakcji nie była ciężka, żadna nie prowadziła do zaprzestania stosowania produktu Tremfya.

W dwóch badaniach klinicznych fazy 3. łuszczycowego zapalenia stawów do 24 tygodnia, liczba osób, które zgłosiły 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia była mała i nieco wyższa w grupach Tremfya niż w grupie placebo; 5 (1,3%) osób w grupie Tremfya q8w, 4 (1,1%) osoby w grupie Tremfya q4w i 1 (0,3%) osoba w grupie placebo. U jednej z badanych osób przerwano stosowanie produktu Tremfya z powodu reakcji w miejscu wstrzyknięcia w okresie kontrolowanym placebo w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów. W ciągu 1 roku odsetek uczestników zgłaszających 1 lub więcej reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił 1,6% i 2,4% odpowiednio w grupach otrzymujących produkt Tremfya q8w i q4w. Ogólnie, częstość reakcji w miejscu wstrzyknięcia stwierdzonych w badaniach klinicznych łuszczycowego zapalenia stawów w okresie kontrolowanym placebo była podobna do częstości obserwowanej w badaniach klinicznych łuszczycy.

### Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Przeszukanie w bazie VigiAccess wykonano w dniu 06.07.2022 r. Dotychczas zgłoszono 10 435 raportów dla substancji czynnej guselkumab. Najwięcej zgłoszeń pochodziło z obu Ameryk (75%) oraz z Europy (23% wszystkich zgłoszeń). Połowa zgłoszeń pochodziła od kobiet, 39% od mężczyzn, dla pozostałych raportów nie określono płci pacjenta. Prawie połowa (43%) zgłoszeń nie zawierała wieku pacjenta, 29% raportów dotyczyło pacjentów w wieku 45-64 lata, zaś 19% od pacjentów w wieku 18-44 lata.

Największa liczba zgłoszeń dotyczyła problemów związanych z pominięciem dawki (2 578 zgłoszeń), wśród najczęściej wymienianych znalazły się nieprawidłowe działanie urządzenia, problemy z igłą/ z urządzeniem, przypadkowe narażenie na produkt oraz brak skuteczności leku.

Duża liczba zgłoszeń dotyczyła zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (2 216 zgłoszeń, w tym 1 138 przypadków łuszczycy), a także zakażeń i zarażeń.

**Tabela 31. Zestawienie wybranych działań niepożądanych po zastosowaniu leku Tremfya wg WHO**

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych (odsetek wszystkich zdarzeń niepożądanych)
<b>Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne</b>		<b>3 959 (23%)</b>
	Problemy związane z pominięciem dawki produktu	2 578
	Przypadkowe narażenie na produkt	812
	Użycie poza zarejestrowanymi wskazaniami (ang. off-label)	490
<b>Ogólne zaburzenia i stany w miejscu podania</b>		<b>2 956 (17%)</b>
	Lek nieskuteczny	828
	Pogorszenie stanu	236
	Ból	190
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		<b>2 216 (13%)</b>
	Łuszczyca	1 138
	Świąd	259
	Wysypka	224
<b>Kwestie związane z produktem</b>		<b>1 848 (11%)</b>
	Nieprawidłowe działanie urządzenia	546
	Problemy związane z igłą	327
	Problemy z urządzeniem	315
<b>Zakażenia i zarażenia</b>		<b>1 314 (8%)</b>
	COVID-19	182
	Zapalenie nosogardzieli	140
	Zapalenie płuc	105

Źródło: baza VigiAccess (<http://www.vigiaccess.org/>)

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

Na stronach URPL oraz EMA nie odnaleziono komunikatów skierowanych do personelu medycznego. Na stronie FDA odnaleziono informację o potencjalnym sygnale bezpieczeństwa związanym z błędem dotyczącym urządzenia do podawania leku skutkującym ominięciem dawki lub podaniem mniejszej dawki leku niż zamierzona, datowaną na styczeń-marzeń 2021<sup>13</sup>.

<sup>13</sup> <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse>, data odczytu: 06.07.2022 r.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

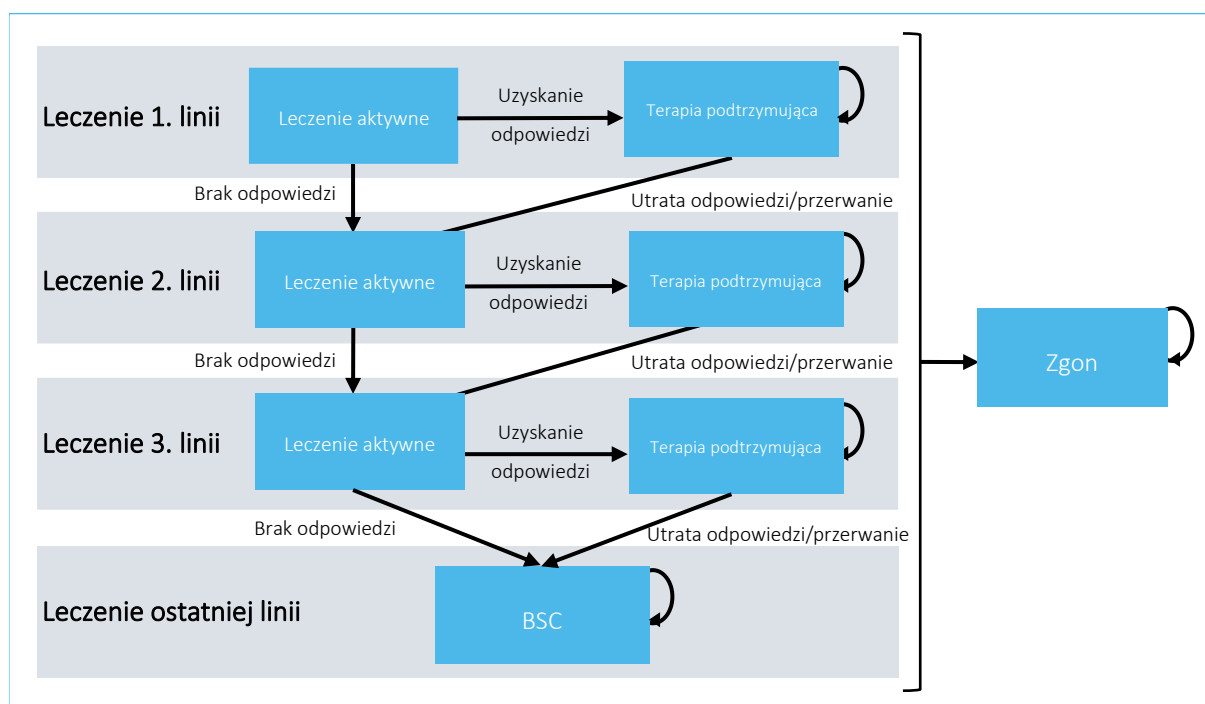
Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelem wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena kosztów użyteczności produktu Tremfya (guselkumab) w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby.

Stosowanie guselkumabu porównano w analizie użyteczności kosztów ze wszystkimi lekami dostępnymi w programie B.35, tj. adalimumabem, certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem, iksekizumabem, sekukinumabem i tofacytynibem. Perspektywa NFZ (tożsama ze wspólną), horyzont dożywności (40-letni). Wnioskodawca przedstawił model Markowa obejmujący trzy linie leczenia (w każdej linii dwa stany – leczenie aktywne i terapia podtrzymująca), BSC jako leczenie ostatniej linii oraz stan zgon. Szczegółową konstrukcję modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 3. Schemat modelu wnioskodawcy

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna na podstawie przedstawionej w ramach analizy klinicznej metaanalizy sieciowej. W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, kwalifikacji do programu lekowego, diagnostyki i monitorowania, leczenia towarzyszącego metotreksatem oraz leczenia działań niepożądanych. Użyteczności stanów zdrowia na podstawie algorytmu York (parametry wejściowe za Rodgers 2011).



## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ

Strategia leczenia	Wyniki łączne		Wyniki inkrementalne (guselkumab vs komparator)		ICER [zł/QALY] (guselkumab vs komparator)
	Koszty [zł]	QALY	Koszty [zł]	QALY	
<b>Z RSS</b>					
guselkumab		8,162	-	-	-
adalimumab	310 469	7,246		0,917	
certolizumab	352 833	7,455		0,707	
etanercept	323 771	7,238		0,925	
golimumab	383 444	7,581		0,581	
infl ksymab	323 207	7,494		0,669	
iksekizumab	383 713	7,720		0,442	
sekukinumab	371 852	7,628		0,535	
tofacytynib	355 048	7,373		0,789	
<b>Bez RSS</b>					
guselkumab		8,162	-	-	-
adalimumab	310 469	7,246		0,917	
certolizumab	352 833	7,455		0,707	
etanercept	323 771	7,238		0,925	
golimumab	383 444	7,581		0,581	
infl ksymab	323 207	7,494		0,669	
iksekizumab	383 713	7,720		0,442	
sekukinumab	371 852	7,628		0,535	
tofacytynib	355 048	7,373		0,789	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie guselkumabu w miejsce leków z programu B.35 jest [redacted]. Oszacowane wartości należy porównać z aktualnie obowiązującym progiem opłacalności w wysokości 166 758 zł. Należy zwrócić uwagę, że powyższe oszacowania mogą nie uwzględniać niektórych RSS dla komparatorów.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W tabeli poniżej zaprezentowano oszacowane przez wnioskodawcę wartości progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu<sup>14</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

**Tabela 33. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy – progowe ceny zbytu netto leku Tremfya [zł]**

Komparator	Perspektywa NFZ
adalimumab	██████████
certolizumab	██████████
etanercept	██████████
golimumab	██████████
infliksymab	██████████
iksekizumab	██████████
sekukinumab	██████████
tofacytynib	██████████

Z uwagi na brak badań RCT dowodzących bezpośrednio przewagi guselkumabu nad refundowanymi komparatorami **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Na podstawie rankingu CUR wnioskodawca stwierdził, że komparatorem o najniższym stosunku kosztów do efektów zdrowotnych jest certolizumab. Urzędowa cena zbytu leku Tremfya, przy której roczny koszt jego stosowania nie jest wyższy niż roczny koszt stosowania certolizumabu, wynosi ██████████

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. W analizie deterministycznej przetestowano takie parametry jak horyzont czasowy, prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie czy inni sposób szacowania użyteczności (łącznie 51 scenariuszy). Analizy wrażliwości prawidłowe.



<sup>14</sup> 166 758 zł

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (40-letni)
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 (3,5% dla efektów i 5% dla kosztów)
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przedstawiono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Technika analityczna, typ i struktura modelu, wybór komparatorów oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe. Wnioskodawca zwraca uwagę, że jednym z ograniczeń wykorzystanego modelu jest uwzględnienie trzech linii aktywnego leczenia, podczas gdy program B.35 dopuszcza stosowanie większej liczby leków.

#### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Analizy Agencji wprowadzili do modelu ceny komparatorów na podstawie danych NFZ (patrz rozdział 3.5 *Refundowane technologie medyczne*). Różnice w wynikach były pomijalne, za wyjątkiem porównania z tofacytynibem. Cena tofacytynibu wykorzystana przez wnioskodawcę pochodzi z przetargów szpitalnych, jednak jest znacznie niższa od średniej ceny na podstawie danych NFZ (7,16 vs 17,03 zł za mg). Podejście wnioskodawcy można uznać za konserwatywne, tj. prowadzące do ewentualnego zawyżenia ICUR.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej. Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca nie odnalazł badań długoterminowych umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

Wnioskodawca odnalazł 4 analizy ekonomiczne dot. guselkumabu we wnioskowanym wskazaniu, z czego w dwóch przypadkach przeprowadzono analizę użyteczności kosztów. W jednej analizie, SMC 2021, przedstawiono szczegółowe wyniki modelowania (subpopulacja nieleczona wcześniej lekami biologicznymi) – 8,402 QALY dla guselkumabu, 7,395 QALY dla adalimumabu i 7,730 QALY dla sekukinumabu, co przekłada się na wyniki inkrementalne 1,006 i 0,671 QALY. Oszacowania te są zbliżone, jednak większe w każdym przypadku niż oszacowania wnioskodawcy, co może mieć związek z innymi stopami dyskontowanymi. Opis modelu wskazuje, że w SMC 2021 mógł zostać wykorzystany ten sam model, co w analizie wnioskodawcy.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii guselkumabem w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź jest niewystarczająca lub występuje nietolerancja wcześniejszej terapii lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Wnioskodawca wykonał analizę z perspektywy płatnika publicznego. Wykazano nieistotny udział kosztów ponoszonych przez świadczeniobiorcę. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Analiza uwzględnia scenariusz istniejący, w którym leczenie pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów odbywa się w programie B.35 z wykorzystaniem finansowanych technologii. Przyjęty przez wnioskodawcę scenariusz nowy dotyczy włączenia do refundacji guselkumabu w ramach istniejącego programu lekowego, co spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych, wynikające z zastąpienia przez terapię guselkumabem technologii opcjonalnych aktualnie stosowanych

Warianty analizy opisane jako minimalny i maksymalny skonstruowano w oparciu o alternatywne założenia dotyczące tempa penetracji rynkowej przez wnioskowaną terapię. Wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla parametrów populacji docelowej, kosztowych oraz epidemiologicznych.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o dane z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych. Przyjęto, że terapię guselkumabem będą mogli rozpocząć nie tylko nowo włączani pacjenci z ciężką postacią ŁZS, ale także pacjenci już objęci programem lekowym B.35. Z tego względu w oszacowaniu liczebności populacji docelowej zbadano populację występującą, interpretowaną w kategoriach chorobowości, zamiast typowej oceny populacji wchodzącej (zapadalność).

W analizie wnioskodawcy przedstawiono Tabelę 4. nazwaną jako *Liczby pacjentów pozostających na leczeniu w programie B.35*. Nie jest jasne jaką metodologią zliczano pacjentów pozostających na leczeniu, jednak dane te wykazują zupełną niespójność z danymi NFZ. Biorąc pod uwagę wyłącznie rok 2021, porównanie dla tych dwóch źródeł informacji przedstawiono poniżej.

**Tabela 35. Porównanie danych wejściowych do oszacowań wielkości populacji**

	Dane podane w analizie wnioskodawcy	Dane NFZ pacjenci aktywnie leczeni w danym miesiącu
styczeń	2 816	894
luty	2 867	956
marzec	2 918	1 030
kwiecień	3 005	969
maj	3 044	1 020
czerwiec	-	1 066
lipiec	3 130	1 044
sierpień	3 181	1 023

	Dane podane w analizie wnioskodawcy	Dane NFZ pacjenci aktywnie leczeni w danym miesiącu
wrzesień	3 292	1 123
październik	3 344	1 119
listopad	3 401	1 175
grudzień	3 441*	1 189

\* wartość z ostatniego dostępnego protokołu ZKSLB, przy czym dane z ostatnich 4 protokołów są niekompletne, a brakujące wartości oszacowano na drodze ekstrapolacji liniowej danych od początku 2021 r.

Domniemuje się, że różnica w danych sprawozdawczych może być związana ze stosowaniem technologii w różnym reżimie czasowym (aktywne miesiące terapii), jednak przyjmując najwyższy jak dotąd odnotowany odsetek dynamiki przyrostu populacji niespodziewane jest przekroczenie w pierwszym roku analizy liczby 4 tys. aktywnie leczonych pacjentów. Wnioskodawca w oparciu o prognozy ze sprawozdań przyjmuje 4 435 pacjentów w I roku analizy oraz 4 952 pacjentów w roku kolejnym. W związku z powyższym oraz wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej należy uznać oszacowania wnioskodawcy jako zawyżone.

### Udziały

Udziały wnioskowanej technologii określono na podstawie badania syndykatowego przeprowadzonego przez PEXPharmaSequence. Z odpowiedzi ankietowanych ekspertów wynika, [redacted]. Należy zaznaczyć, że nie przedstawiono żadnego uzasadnienia dla takich zmian udziałów.

Tabela 36. Porównanie danych wejściowych do oszacowań udziałów technologii

	2021 – dane NFZ; udziały i tendencja		I rok AWB wnioskodawcy	II rok AWB wnioskodawcy
ADA	36,52%	↓	[redacted]	[redacted]
ETA	10,89%	↓	[redacted]	[redacted]
INF	2,22%	↓	[redacted]	[redacted]
CPG	2,37%	↑	[redacted]	[redacted]
GOL	14,86%	↓	[redacted]	[redacted]
IXE	4,29%	?	[redacted]	[redacted]
SEK	26,89%	↑	[redacted]	[redacted]
TOF	1,95%	↑	[redacted]	[redacted]
GLK	-	-	[redacted]	[redacted]

W odpowiedziach ekspertów biorących udział w badaniu PEX zachowano większość zidentyfikowanych przez analityków Agencji tendencji zmian udziałów poszczególnych technologii, analiza danych rzeczywistych wskazuje na rosnący udział sekukinumabu, brak uzasadnienia dla odwrócenia tego trendu. Rozbieżności odnośnie udziałów zidentyfikowano w przypadku iksekizumabu oraz tofacytynibu (prawdopodobnie zawyżono udział w analizie).

### Koszty

W ramach analiz uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych: koszty interwencji, podania leków, kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania leczenia. Uwzględniono również koszty leczenia towarzyszącego (metotreksat) oraz leczenia działań niepożądanych. Poziom kosztów przyjęto zgodnie z obliczeniami wykonanymi w ramach analizy ekonomicznej.

Koszty leków w analizie wnioskodawcy przyjęto na podstawie komunikatów DGL oraz platformy zakupowej – dane z przetargów. Należy wskazać, że koszty jednostkowe w niektórych przypadkach były niespójne z danymi NFZ, które zaraportowano w rozdziale 3.5.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	4 435	4 952
Pacjenci u których będzie stosowany guselkumab – udział (min – max)	[redacted]	[redacted]

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

wariant	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
	scenariusz istniejący			
oszacowanie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	scenariusz nowy			
minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	koszty guselkumabu			
minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	koszty inkrementalne			
minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
prawdopodobny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z szacunkiem wnioskodawcy populacja 4 435 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów określonym jak w istniejącym programie lekowym B.35, z uwzględnieniem stosowania leczenia dodatkowego oraz leczenia działań nieporządkanych generuje koszty scenariusza istniejącego w wysokości [redacted] ([redacted] w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta). Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej średnioroczny koszt leczenia pacjentów we wspomnianym programie lekowym z pełnych sprawozdanych lat 2014-2021 wyniósł **84 940,35** zł, a średnioroczny koszt dla 2021 roku wyniósł 19,6 tys. zł. Należy więc uznać, że model wnioskodawcy predysponuje do przeszacowania wyników.

Objęcie refundacją produktu Tremfya w ramach programu lekowego B.35, spowoduje wzrost wydatków w wariantcie uwzględniającym propozycję instrumentu podziału ryzyka [redacted] odpowiednio w pierwszym i kolejnym roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę ocenianej technologii, wynosi [redacted].

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 39. 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?	NIE	wnioskodawca liczebność populacji oszacował wyłącznie posługując się protokołami Zespołu Koordynacyjnego właściwego do kontroli programu B.35 nie odnaleziono informacji na temat możliwości przejścia populacji dotychczas nie włączanej do leczenia w ramach programu, należy również wskazać, że nie posiłkowano się innym, alternatywnym źródłem danych zidentyfikowano znaczące różnice w liczbie pacjentów aktywnie leczonych sprawozdawanych przez NFZ oraz rozumianych jako takich przez Zespół Koordynacyjny
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	poza wymaganym dwuletnim horyzontem, przedstawiono również oszacowania na kolejne dwa lata (łącznie 4), jednak z uwagi na wysoką niepewność danych ekstrapolowanych na tak odległy horyzont czasowy nie zostały zawarte w niniejszej AWA
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?	NIE	Niektóre technologie finansowane w ramach B.35 zostały przyjęte na poziomie niezgodnym z rzeczywistymi danymi sprawozdawczyni NFZ, szczegóły cen produktów jednostkowych w grudniu 2021 przedstawiono w rozdziale 3.5 <i>Refundowane technologie medyczne</i>
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca zlecił wykonanie badania syndykatowego przez firmę PexPharmaSequence, w przekazanej dokumentacji nie przekazano wystarczająco danych na podstawie których skonstruowano scenariusz udziałów ocenianych technologii, niektóre udziały zostały zawyżone (sekukinumab, tofacytynib); z uwagi na krótki okres obserwacji refundacji pełnej gamy ośmiu technologii oraz ze względu na wysoką dynamikę zmian, prognoza udziałów wiąże się z wysoką niepewnością oszacowań
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?	NIE	analiza danych udostępnianych w bazie prowadzonej przez NFZ wykazuje, że przyszła sprzedaż produktu Tremfya prawdopodobnie będzie niższa od oszacowanej
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	aczkolwiek analiza przeprowadzona w wariancie podstawowym wskazuje na zużycie większe o 20 opakowań w stosunku do deklarowanego poziomu dostaw w pierwszym roku refundacji oraz o 54 opakowania w roku drugim, nie odnaleziono odniesienia się do rozbieżności
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	przeprowadzono analizę wrażliwości szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2 <i>Wyniki analiz wrażliwości</i> przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów były ograniczone, szczególnie że nie przetestowano innego źródła danych na oszacowanie wielkości populacji docelowej, mającej kluczowe znaczenie na uzyskiwane wyn ki



### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzono również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

Wnioskodawca słusznie wskazuje, że obecnie w systemie refundacyjnym dostępne jest szerokie spektrum technologii, których moment udostępnienia dla pacjentów jest bardzo zróżnicowany – od kilku lat (np. adalimumab) do kilku miesięcy (iksekizumab). Z tego względu trudno jest mówić o równowadze rynkowej i stabilizacji udziałów poszczególnych terapii – obecnie, ale także w najbliższej przyszłości, objętej horyzontem czasowym niniejszej analizy. W tej sytuacji prognozowanie dotyczące udziałów poszczególnych terapii ŁZS jest szczególnie utrudnione.

Błędnym jest rozumowanie wnioskodawcy przedstawione w ograniczeniach, w których wskazano, że objęcie refundacją produktów Tremfya wygeneruje dodatkowe wydatki dla budżetu refundacyjnego NFZ, co przede wszystkim wynika z zastępowania przez GLK, starszych i tańszych, ale mniej skutecznych terapii. Wnioskodawca przy analizie przyszłych udziałów oraz jedna z ankietowanych ekspertów prof. Narbutt wskazali, że to udziały nie najtańszych i mniej skutecznych technologii będą zmieniać się znacząco a najnowocześniejszych, charakteryzujących się najwyższą skutecznością, dostępnych od niedawna – sekukinumabu, iksekizumabu. Nie odniesiono się do tych niespójności wewnętrznej analizy.

W opinii analityków Agencji podstawowym ograniczeniem wnioskowania jest przeprowadzenie analizy wyłącznie odnoszącej się do programu lekowego, pominięto koszty generowane przez populację pacjentów, z pewnych bliżej nieokreślonych przyczyn niekwalifikowanych do leczenia w ramach programu. Ponadto przeprowadzone szacunki w oparciu o protokoły Zespołu Koordynacyjnego wydają się być zawyżone względem rzeczywistej sytuacji w systemie płatnika publicznego. Przyjęte udziały na podstawie przeprowadzonego przez PEXPharmaSequence badania syndykatowego nie są spójne z aktualnymi danymi rozpowszechnienia udziału technologii w programie B.35. Uwagę zwraca również fakt dynamicznie zmieniających się udziałów w analizowanym programie do czego wnioskodawca odniósł się w ograniczony sposób.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono oszacowania uwzględniające alternatywne scenariusze dla:

- ceny guselkumabu;
- schematu dawkowania;
- ceny komparatorów;
- alternatywnych kosztów podania;
- uwzględnienia kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, stosowania metotreksatu;
- przepływu pacjentów (udziały technologii);
- sposobu szacowania przyrostu populacji.

W żadnym ze scenariuszy nie doszło do zmiany kierunku wyniku inkrementalnego. Najbardziej zauważalne zmniejszenie inkrementalnych wydatków płatnika publicznego zanotowano w wariacie, w którym guselkumab zastępował wyłącznie nowe terapie biologiczne (CER, GOL, IKS oraz SEK). Odwrotnie, w przypadku założenia o zastępowaniu przez guselkumab wyłącznie starszych terapii biologicznych (ADA, ETA, INF) oraz tofacytynibu.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała ograniczenia, które w sposób istotny dla wnioskowania mogą wpływać na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Przeprowadzono obliczenia uwzględniające zmodyfikowaną liczebność populacji, zmodyfikowane ceny jednostkowe technologii stosowanych w programie oraz inną propozycję rozpowszechnienia komparatorów.

## Populacja

Analiza dotychczasowego obciążenia budżetu w zakresie wykorzystania zasobów wskazuje, że średnia dynamika zmian populacji leczonej w programie wskazuje na wzrost o 20,40% dla porównań rok do roku. Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki w 2021 roku aktywnie leczonych pacjentów w programie było 3 051. Zakładając utrzymanie średniego trendu w I roku AWB przyjęto liczebność populacji na poziomie 3 673, w roku kolejnym 4 423.

## Udziały

Tabela 40. Dane wejściowe do obliczeń własnych Agencji - udziały technologii

TECHNOLOGIA	2021	I rok AWB	II rok AWB
ADA	36,52%	28,02%	24,14%
ETA	10,89%	8,44%	6,79%
INF	2,22%	2,50%	2,25%
CPG	2,37%	2,22%	1,95%
GOL	14,86%	13,69%	14,37%
IXE	4,29%	5,36%	6,41%
SEK	26,89%	31,99%	33,32%
TOF	1,95%	3,01%	4,28%
GLK	-	4,75%	6,49%

## Koszty

Przyjęto ceny zaraportowane w rozdziale 3.5 *Refundowane technologie medyczne*.

## Wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 41. Wyniki analiz wnioskodawcy w zestawieniu z wynikami analityków Agencji

	Analiza wnioskodawcy z RSS, war. prawd.		Obliczenia własne Agencji, z RSS, war. prawd.	
	I rok	II rok	I rok	II rok
sc. Istniejący				
sc. nowy				
koszty guselkumabu				
inkrement				

Wprowadzenie wszystkich modyfikacji zgłoszonych przez analityków skutkowało zmniejszeniem wyników inkrementalnych o 39% w pierwszym roku analizy i 42% w roku kolejnym.

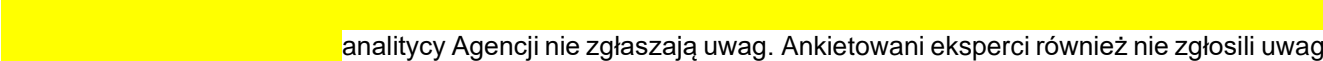
## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Tremfya spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

Proponowany mechanizm polega na

Wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Tremfya, kolejno o [redacted] w pierwszych dwóch latach refundacji w rozważanym wskazaniu.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

 analitycy Agencji nie zgłaszają uwag. Ankietowani eksperci również nie zgłosili uwag do programu lekowego.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Tremfya (guselkumab) w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.07.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „guselkumab”, „Tremfya”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji, wśród których dwie były pozytywne (G-BA 2021, HAS 2021). Należy jednak podkreślić, że w dokumencie przygotowanym przez G-BA 2021 nie stwierdzono dodatkowej korzyści ze stosowania guselkumabu w porównaniu z odpowiednim komparatorem (adalimumabem) oraz w przypadku porównania pośredniego. Jedna negatywna rekomendacja irlandzka (NCPE 2021) wynikała z zaproponowanej ceny leku, jednak zaznaczono, że HSE (Health Service Executive) zatwierdził zwrot kosztów po poufnych negocjacjach cenowych w październiku 2021 r. Pozostałe rekomendacje refundacyjne były pozytywne warunkowo (NICE 2021, PBAC 2020, SMC 2021) biorąc pod uwagę schemat wcześniejszego leczenia i charakterystykę choroby oraz konieczność minimalizacji kosztów.

Szczegóły odnalezionych rekomendacji przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne dla Tremfya (guselkumab) we wnioskowanym wskazaniu**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2021 (Wielka Brytania)	w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów u osób dorosłych po niewystarczającej odpowiedzi na DMARDs	<b>Decyzja pozytywna warunkowo</b> Komitet uznał potrzebę dalszych opcji leczenia biologicznego dla osób z czynnym łuszczykowym zapaleniem stawów. Uwzględniono wszystkie instrumenty podziału ryzyka dla guselkumabu oraz dla innych terapii w ścieżce leczenia. Stwierdzono, że najbardziej prawdopodobne wartości ICER mieściły się w granicach tego, co NICE zazwyczaj uznaje za efektywne kosztowo wykorzystując zasoby NHS dla jednej podgrupy. W związku z tym guselkumab został <b>zalecony wyłącznie</b> dla osób z łuszczykowym zapaleniem stawów, u których stosowano dwa konwencjonalne DMARD i co najmniej jeden biologiczny DMARD i mają oni umiarkowaną lub ciężką łuszczycę. Dowody kliniczne wskazują, że guselkumab jest skuteczny w leczeniu czynnego łuszczykowego zapalenia stawów w porównaniu z placebo. Guselkumab nie był porównywany bezpośrednio z innymi biologicznymi lekami przeciwdepresyjnymi stosowanymi w łuszczykowym zapaleniu stawów. Jednak wyniki porównania pośredniego sugerują, że guselkumab jest równie skuteczny jak biologiczne DMARD (secukinumab i ixekizumab) w odniesieniu do wyników uwzględnionych w porównaniu, a zwłaszcza w odniesieniu do objawów skórnych.
PBAC 2020 (Australia)	leczenie dorosłych pacjentów z ciężkim łuszczykowym zapaleniem stawów, u których odpowiedź na metotreksat i sulfasalazynę lub leflunomid była niewystarczająca	<b>Decyzja pozytywna warunkowo</b> PBAC <b>pozytywnie rekomenduje</b> finansowanie guselkumabu <b>pod warunkiem</b> minimalizacji kosztów w porównaniu z najtańszym biologicznym lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (bDMARD) w przypadku ciężkiego ŁZS. Wydając to zalecenie, PBAC uznał, że którykolwiek bDMARDs stosowany w ciężkim ŁZS może być terapią alternatywną dla guselkumabu. W związku z tym guselkumab musi być tańszy niż bDMARD „wyższego poziomu” (m.in.: adalimumab) i nie może być droższy niż którykolwiek z bDMARD „niższego poziomu” (m.in.: ustekinumab, certolizumab pegol, sekukinumab, tofacytynib). W momencie rozpatrywania wniosku na liście leków refundowanych znajduje się dziewięć alternatywnych bDMARDs w leczeniu ŁZS. PBAC uznał, że chociaż kliniczna potrzeba dodatkowego leczenia jest niewielka, dodanie innej opcji może być przydatne dla niektórych pacjentów.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2021 (Szkocja)	w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych po niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji DMARDs	<p><b>Decyzja pozytywna warunkowo</b></p> <p>Eksperci kliniczni konsultowani przez SMC uważali, że wprowadzenie guselkumabu zapewni pacjentom kolejną skuteczną opcję leczenia o nowym mechanizmie działania w stosunku do innych obecnie dostępnych biologicznych DMARD. Ich zdaniem guselkumab będzie najprawdopodobniej stosowany po leczeniu innymi biologicznymi DMARDs. Eksperci kliniczni wskazali również, że inh bitory TNF (głównie adalimumab) lub secukinumab są stosowane jako leki biologiczne pierwszego rzutu, a następnie secukinumab (jeśli dotychczas nie był stosowany) i ixekizumab oraz inne leki biologiczne.</p> <p>SMC rozważył również analizę minimalizacji kosztów, w której założono równoważną skuteczność guselkumabu i komparatorów w populacji leczonej biologicznymi DMARD. Wyniki tej analizy z uwzględnieniem PAS wskazały, że guse kumab był efektywną kosztowo opcją leczenia.</p> <p><u>Wskazane ograniczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją dwóch poprzednich terapii konwencjonalnymi DMARD, którzy nie otrzymywali terapii biologicznymi DMARD; lub pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na konwencjonalne DMARD i jeden lub więcej inhibitorów TNF; oraz pacjenci, u których inhibitory TNF są przeciwwskazane lub nie są tolerowane.</li> <li>• trzy badania III fazy wykazały wyższość guselkumabu w porównaniu z placebo w zmniejszaniu oznak i objawów łuszczycowego zapalenia stawów u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leków z inh bitorami TNF oraz u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją inhibitorów TNF.</li> <li>• porada ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego porozumienia w ramach programu dostępu pacjentów (PAS) w NHSScotland, zapewniającego wyn ki efektywności kosztowej, na których oparto decyzję, lub równoważną lub niższą cenę w ramach PAS/cenę katalogową.</li> </ul>
HAS 2021 (Francja)	w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze terapie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD),	<p><b>Decyzja pozytywna</b></p> <p><u>Rola produktu leczniczego w ścieżce terapeutycznej:</u></p> <p>Komitet uważa, że produkt leczniczy TREMFYA (guselkumab) należy stosować po niepowodzeniu co najmniej jednego inh bitora TNF (tj. jako terapia trzeciej i późniejszej linii).</p> <p><u>Specjalne zalecenia:</u></p> <p>Biorąc pod uwagę rzadkie, ale poważne potencjalne ryzyko wystąpienia reakcji ogólnoustrojowych po wstrzyknięciu, w tym reakcji anafilaktycznych po podskórnym podaniu guselkumabu, ale także innych biologicznych leków modyfikujących przebieg choroby, Komisja zaleca, aby pierwsze podskórne wstrzyknięcie tego leku zostało wykonane przez fachowy personel medyczny.</p> <p><u>Rzeczywista korzyść kliniczna:</u></p> <p>Komitet uważa, że korzyści kliniczne ze stosowania produktu TREMFYA 100 mg (guselkumab) roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce i wstrzykiwaczu są umiarkowane. Komitet wydaje <b>pozytywną opinię</b> w sprawie włączenia do refundacji powyższego leku przeciwreumatycznego w nowym wskazaniu.</p> <p>Rekomendowana stawka zwrotu: 65%.</p> <p><u>Kliniczna wartość dodana</u></p> <p>Brak klinicznej wartości dodanej w strategii terapeutycznej, z uwagi na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wykazaną wyższość guselkumabu w porównaniu z placebo pod względem I-rzędowego i II-rzędowego punktu końcowego z umiarkowanym lub nawet niewie kim efektem,</li> <li>• wykazany efekt strukturalny w porównaniu z placebo jako priorytetowy drugorzędowy punkt końcowy, tylko u pacjentów nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi i tylko dla schematu podawania co 4 tygodnie,</li> <li>• profil bezpieczeństwa zgodny z profilem znanym w łuszczycy plackowatej, charakteryzujący się głównie zakażeniami, ale także uwzględniający specyficzne ryzyko częstego wzrostu aktywności aminotransferaz u pacjentów leczonych z powodu łuszczycowego zapalenia stawów oraz długoterminowe zagrożenia immunogenne i rakotwórcze, które nie zostały ocenione</li> <li>• brak porównania z aktywnym leczeniem w szczególności inh bitorem TNF, co mogło być możliwe do przeprowadzenia.</li> </ul>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2021	w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejsze terapie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD)	<p><b>Decyzja pozytywna</b></p> <p><u>W rozważanym wskazaniu terapeutycznym G-BA wyróżniło dwie grupy pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejszą terapię lekiem przeciwreumatycznym modyfikującym przebieg choroby (DMARD).</li> </ul> <p>Odpowiednia terapia porównawcza: antagoniści TNF-alfa (adalimumab/ certolizumab pegol/ etanercept/ golimumab/ infliksymab) lub inhibitory interleukiny (ixekizumab/ sekukinumab/ ustekinumab), jeśli to konieczne w połączeniu z metotreksatem.</p> <p>Dla tej grupy pacjentów firma farmaceutyczna przedstawia RCT VOYAGE 1 i VOYAGE 2. W obu badaniach guselkumab porównywano z adalimumabem w populacji dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą. Obecność łuszczycowego zapalenia stawów nie była warunkiem wstępnym włączenia pacjentów do badania. Niemniej jednak do badań włączono pacjentów, u których oprócz łuszczycy plackowatej występowały również łuszczycowe zapalenie stawów. Na początku badania nie zebrano jednak żadnych informacji na temat charakterystyki łuszczycowego zapalenia stawów, w związku z czym brakuje informacji na temat ciężkości choroby oraz liczby i uszkodzeń zajętych stawów.</p> <p>Na podstawie przedstawionych danych nie można wysnuć żadnych stwierdzeń dotyczących dodatkowej korzyści ze stosowania guselkumabu w porównaniu z adalimumabem we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów.</p> <p><b>Dodatkowa korzyść nie została udowodniona.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci z czynnym łuszczycowym zapaleniem stawów, którzy mieli niewystarczającą odpowiedź lub nie tolerowali wcześniejszego biologicznego leku przeciwreumatycznego modyfikującego przebieg choroby (bDMARD).</li> </ul> <p>Odpowiednia terapia porównawcza: zmiana na inny biologiczny lek przeciwreumatyczny modyfikujący przebieg choroby (adalimumab/certolizumab pegol/etanercept/golimumab/infl ksymbab/iksekizumab/sekukinumab/ustekinumab), jeśli to konieczne w połączeniu z metotreksatem.</p> <p>Firma farmaceutyczna przedstawiła porównanie pośrednie guselkumabu z ustekinumabem ze względu na brak bezpośrednich danych za pomocą których można byłoby porównać guselkumab z substancją czynną uznaną za odpowiednią terapię porównawczą. Ze względu na ograniczenia metodologiczne, przedstawione porównanie pośrednie nie nadaje się do uzyskania dodatkowej korzyści. <b>Dodatkowa korzyść nie została udowodniona.</b></p>
NCPE 2021 (Irlandia)	w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych po niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji DMARDs	<p><b>Decyzja negatywna</b></p> <p>Dostępna informacja na stronie: Pełna ocena HTA nie jest zalecana. NCPE nie rekomenduje refundacji guselkumabu przy zaproponowanej cenie. Zalecenie to należy wziąć pod uwagę uwzględniając jednocześnie kryteria określone w ustawie o ochronie zdrowia (Pricing and Supply of Medical Goods Act 2013). Jednocześnie zaznaczono, że HSE (Health Service Executive) zatwierdził zwrot kosztów po poufnych negocjacjach cenowych w październiku 2021 r.</p>

**bDMARD** – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby; **DMARD** – leki modyfikujące przebieg choroby; **G-BA** – Der Gemeinsame Bundesausschuss; **HAS** - Haute Autorité de Santé; **inhibitory TNF** – inhibitory czynnika martwicy nowotworów; **NCPE** - National Centre for Pharmacoeconomics; **NHS** - National Health Service; **NICE** - National Institute for Health and Care Excellence; **PAS** - program dostępu pacjentów w NHSScotland; **PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; **SMC** - The Scottish Medicines Consortium

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

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

Państwo	Refundacja	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	■		
Włochy	■		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Tremfya jest finansowany [redacted]. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli powyżej.



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 16.05.2022 r., znak PLR.4500.3830.2021.15.RBO (data wpływu do AOTMiT 19.05.2022 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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Tremfya (guselkumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, wstrzykiwacz 1 ml, GTIN 05413868116687,

w ramach programu lekowego „Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁSZ) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”.

Analizy załączone do wniosków nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15.06.2022 r., znak OT.4231.26.2022.MRd.10. Wnioskodawca przekazała uzupełnienia w dniu 8.07.2022 r.

### Problem zdrowotny

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

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

ŁZS charakteryzuje się zróżnicowanym przebiegiem, który w większości przypadków jest postępujący, a u 20% pacjentów ciężki. Objawy rozwijają się stopniowo, przez co początek choroby jest trudny do wychwycenia. U większości pacjentów (75%) objawy skórne poprzedzają objawy stawowe, 10-15% chorych zaczyna odczuwać objawy jednocześnie na skórze i w stawach, zaś w pozostałych przypadkach pierwsze pojawiają się objawy stawowe.

ŁZS może towarzyszyć wszystkim typom łuszczycy skóry, a częstość występowania jednocześnie zmian skórnych i stawowych zwiększa się w kolejnych rzutach choroby. Najbardziej typowymi miejscami dla zmian skórnych są okolice narażone na ucisk, zaś same zmiany mogą mieć postać łuszczycy pospolitej, krostkowej, wysiękowej, kroplistej lub erytrodemii łuszczycowej, choć aż u 56% pacjentów jedynym objawem dermatologicznym są zmiany w wyglądzie paznokci.

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

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

### Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem dla ocenianej interwencji zgodnie z założeniem wnioskodawcy są wszystkie leki dostępne w programie B.35, tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab i tofacytynib. Wybór zasadny.

## Wyniki badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Określenie liczebności populacji przeprowadzono w kilku podejściach: przedstawienie liczby wszystkich unikalnych identyfikatorów pacjenta kiedykolwiek rozpoznanego w kodach związanych z łuszczycą w tym łuszczycowym zapaleniem stawów, niezależnie od zaszeregowania (główne lub współistniejące); przedstawienie liczby pacjentów, w zależności od liczby sprawozdanych świadczeń sfinansowanych przez NFZ – co najmniej trzy, z rozpoznaniem j.w. niezależnie od zaszeregowania; liczba pacjentów z rozpoznaniem j.w., leczonych wyselekcjonowanymi opcjami terapeutycznymi.

Zidentyfikowano odpowiednio 857 624; 466 041 oraz 96 787 pacjentów. Dla dwóch pierwszych oszacowań przeprowadzono również alternatywne, uwzględniające zaszeregowanie rozpoznań zamieszczonych w tytule programu jako główne, uzyskując liczby 51 889 oraz 46 118 pacjentów.

Przeprowadzono zestawienie charakterystyk opisowych zidentyfikowanych populacji pacjentów. Występowały rozbieżności w charakterystyce pacjentów w zależności od przyjętej metodologii, znaczne w przypadku odsetka zgonów, liczby udzielonych świadczeń oraz struktury demograficznej. Udział kobiet został przyjęty jako wyróżnik struktury, wyższe o około 7 punktów procentowych wartości notowano w przypadku alternatywnych scenariuszy dla metod I oraz II. Zwraca uwagę odwrócona struktura pacjentów leczonych w ramach programu lekowego, w którym to mimo faktu, że alternatywne scenariusze zbliżają do określenia rzeczywistej liczby pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, większość stanowili mężczyźni. W zakresie średniego wieku pacjentów, można uznać że populacje były zbliżone najbardziej, z tym że w programie lekowym byli pacjenci młodszy o około 3 lata w porównaniu do wartości szacowanych w alternatywnych scenariuszach dla metod. Odchylenie w przypadku programu lekowego cechowało się najniższą wartością, bardziej rozproszone wyniki były w populacjach bez zawężeń scenariuszem alternatywnym. Średnia liczba świadczeń przypadająca na pacjenta z łuszczycą mieściła się w zakresie między 79 a 176, zauważalnie pacjenci w zależności od stopnia zawężenia korzystali ze zdecydowanie większej liczby świadczeń. Największy odsetek zgonów odnotowano w populacji o najbardziej szerokich kryteriach identyfikacji, najniższy oszacowano w przypadku pacjentów leczonych w ramach programu lekowego. Z uwagi na niski odsetek zgonów, czas do zgonu był wysoką wartością, we wszystkich przypadkach przekraczającą 4 lata.

Największy udział w populacji pacjentów zidentyfikowanej z wykorzystaniem metody III z uwzględnieniem pacjentów korzystających z programu lekowego miał metotreksat, który w 2021 roku wykorzystywany był u ponad 64% pacjentów. Na drugim miejscu co do rozpowszechnienia była sulfasalazyna, wykorzystywana w leczeniu niespełna 15% pacjentów. Udział pozostałych technologii był na niewykazującym szczególnych trendów poziomie. Zauważalny jest rosnący trend udziału pacjentów w programie lekowym (zmiana udziałów z 3% na 8%).

Dynamika zmian udziałów w programie B.35 była znacząca. Początkowo dostępnych było 4 opcje terapeutyczne, aktualnie dostępnych jest drugie tyle. Dominujący udział adalimumabu utrzymał się przez wszystkie lata obserwacji, jednak drugie miejsce w rankingu największego udziału zmieniało się. Drugim pod względem udziałów w latach 2014-2016 był etanercept, następnie w latach 2017 -2018 golimumab, od 2019 roku jest to sekukinumab, którego krzywa przejmowania udziałów wskazuje na wysoką preferencję. Aktualnie nie można odnieść się do danych dla iksekimumabu, który pomimo faktu, że jest w programie od 2021 roku już w pierwszym roku zdobył ponad 4% udziałów.

Najbardziej ograniczona populacja, identyfikowana w bazie SWIAD przez metodę II alt. charakteryzowała się średnią kwotą refundacji na poziomie 10 tys. zł. Dodatkowo należy uwzględnić kwotę refundacji pochodzącą z analizy bazy refundacji aptecznej LEK, zgodnie z przyjętą metodą III dodatkowe koszty związane ze stosowaniem produktów leczniczych wskazanych do stosowania w łuszczycowym zapaleniu stawów wyniosły 1,6 tys. zł. Podczas analizy danych bazy LEK szczególną uwagę zwróciła ilość receptur aptecznych sporządzanych na rzecz pacjentów identyfikowanych zgodnie z założeniami Metody I. Populacja pacjentów realizujących receptury zmniejszyła się na przestrzeni lat niemal o połowę w porównaniu lat 2021/2014. Pomimo zmniejszającej się populacji, średnia kwota znacznie wzrosła, z poziomu 221 zł do 758 zł. Pozytywną obserwacją jest również wynik analizy realizacji świadczeń w ramach programu lekowego. Wynika, że wzrost aktywnie leczonej populacji powoduje wzrost obciążenia budżetu płatnika, jednak średnie koszty generowane przez pojedynczego pacjenta zmniejszają się.

## Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy wnioskodawcy włączono łącznie 3 badania RCT, w tym 3 badania dla guselkumabu: DISCOVER-1, DISCOVER-2 oraz COSMOS. Wyniki oceny skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie porównania bezpośredniego guselkumabu z placebo, a także porównania pośredniego (metanalizy sieciowej) z aktywnymi komparatorami: adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem, certolizumabem pegol, golimumabem, iksekizumabem, sekukinumabem oraz tofacytynibem (wszystkie leki aktualnie refundowane w ramach programu

lekowego B.35. Leczenie aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)".

Wyniki bezpośredniego porównania z placebo wskazują na IS wyższość guselkumabu m.in. w zakresie ACR20/50/70, odsetka pacjentów z mPsARC, odsetka pacjentów z PASI 75/90/100. Ponadto, guselkumab okazał się IS lepszy niż placebo w zakresie prawie wszystkich punktów końcowych dotyczących jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36 (składowe: dotycząca fizycznego i dotycząca zdrowia psychicznego), kwestionariusza EQ-5D-5L, kwestionariusza specyficznego dla zmian dermatologicznych DLQI a także oceny zmęczenia za pomocą skali FACIT-F, pomiaru objawów przez pacjenta za pomocą instrumentu PROMIS-29, oceny niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI oraz oceny produktywności i codziennej aktywności za pomocą kwestionariusza Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, za wyjątkiem oceny domeny związanej z lękiem w kwestionariuszu DLQI oraz w zakresie domeny oceniającej absenteizm - opuszczony czas w pracy w kwestionariuszu Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire.

Najważniejszym ograniczeniem wpływającym na wiarygodność przeprowadzonej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje, a także brak możliwości ponowne przeliczenie i weryfikacji wyników metaanalizy sieciowej.

### Analiza bezpieczeństwa

Wyniki bezpośredniego porównania guselkumabu z placebo wskazują na brak IS w zakresie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, a także poważnych zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo, nie odnotowano IS różnic w zakresie częstości występowania większości ocenianych zdarzeń niepożądanych, z wyjątkiem zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej (w grupie guselkumabu IS częściej niż w grupie placebo) oraz łuszczycy (w grupie guselkumabu IS rzadziej niż w grupie placebo).

ChPL Tremfya podaje, że najczęściej występującym działaniem niepożądanym były zakażenia dróg oddechowych (występujące bardzo często, u  $\geq 1/10$  pacjentów).

Największa liczba zgłoszeń w bazie VigiAccess dotyczyła problemów związanych z pominięciem dawki, wśród najczęściej wymienianych znalazły się nieprawidłowe działanie urządzenia, problemy z igłą/ z urządzeniem, przypadkowe narażenie na produkt oraz brak skuteczności leku. Duża liczba zgłoszeń dotyczyła zaburzeń skóry i tkanki podskórnej, a także zakażeń i zarażeń.

Na stronach URPL oraz EMA nie odnaleziono komunikatów skierowanych do personelu medycznego. Na stronie FDA odnaleziono informację o potencjalnym sygnale bezpieczeństwa związanym z błędem dotyczącym urządzenia do podawania leku skutkującym ominięciem dawki lub podaniem mniejszej dawki leku niż zamierzona.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie guselkumabu w miejsce leków z programu B.35 jest . Oszacowane wartości należy porównać z aktualnie obowiązującym progiem opłacalności w wysokości 166 758 zł. Należy zwrócić uwagę, że powyższe oszacowania mogą nie uwzględniać niektórych RSS dla komparatorów.

Z uwagi na brak badań RCT dowodzących bezpośrednio przewagi guselkumabu nad refundowanymi komparatorami **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**. Na podstawie rankingu CUR wnioskodawca stwierdził, że komparatorem o najniższym stosunku kosztów do efektów zdrowotnych jest

certolizumab. Urzędowa cena zbytu leku Tremfya, przy której roczny koszt jego stosowania nie jest wyższy niż roczny koszt stosowania certolizumabu, wynosi [REDACTED].

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z szacunkiem wnioskodawcy populacja 4 435 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów określonym jak w istniejącym programie lekowym B.35, z uwzględnieniem stosowania leczenia dodatkowego oraz leczenia działań nieporządaných generuje koszty scenariusza istniejącego w wysokości [REDACTED] ([REDACTED] w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta). Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej średnioroczny koszt leczenia pacjentów we wspomnianym programie lekowym z pełnych sprawozdanych lat 2014-2021 wyniósł **84 940,35** zł, a średnioroczny koszt dla 2021 roku wyniósł 19,6 tys. zł. Należy więc uznać, że model wnioskodawcy predysponuje do przeszacowania wyników.

Objęcie refundacją produktu Tremfya w ramach programu lekowego B.35, spowoduje wzrost wydatków w wariantcie uwzględniającym propozycję instrumentu podziału ryzyka [REDACTED] odpowiednio w pierwszym i kolejnym roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę ocenianej technologii, wynosi [REDACTED].

W opinii analityków Agencji podstawowym ograniczeniem wnioskowania jest przeprowadzenie analizy wyłącznie odnoszącej się do programu lekowego, pominięto koszty generowane przez populację pacjentów, z pewnych bliżej nieokreślonych przyczyn niekwalifikowanych do leczenia w ramach programu. Ponadto przeprowadzone szacunki w oparciu o protokoły Zespołu Koordynacyjnego wydają się być zawyżone względem rzeczywistej sytuacji w systemie płatnika publicznego. Przyjęte udziały na podstawie przeprowadzonego przez PEXPharmaSequence badania syndykatowego nie są spójne z aktualnymi danymi rozpowszechnienia udziału technologii w programie B.35. Uwagę zwraca również fakt dynamicznie zmieniających się udziałów w analizowanym programie do czego wnioskodawca odniósł się w ograniczony sposób.

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała ograniczenia, które w sposób istotny dla wnioskowania mogą wpływać na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Przeprowadzono obliczenia uwzględniające zmodyfikowaną liczebność populacji, zmodyfikowane ceny jednostkowe technologii stosowanych w programie oraz inną propozycję rozpowszechnienia komparatorów. Wprowadzenie wszystkich modyfikacji zgłoszonych przez analityków skutkowało zmniejszeniem wyników inkrementalnych o 39% w pierwszym roku analizy i 42% w roku kolejnym.

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 6 rekomendacji, wśród których dwie były pozytywne (G-BA 2021, HAS 2021). Należy jednak podkreślić, że w dokumencie przygotowanym przez G-BA 2021 nie stwierdzono dodatkowej korzyści ze stosowania guselkumabu w porównaniu z odpowiednim komparatorem (adalimumabem) oraz w przypadku porównania pośredniego. Jedna negatywna rekomendacja irlandzka (NCPE 2021) wynikała z zaproponowanej ceny leku, jednak zaznaczono, że HSE (Health Service Executive) zatwierdził zwrot kosztów po poufnych negocjacjach cenowych w październiku 2021 r. Pozostałe rekomendacje refundacyjne były pozytywne warunkowo (NICE 2021, PBAC 2020, SMC 2021) biorąc pod uwagę schemat wcześniejszego leczenia i charakterystykę choroby oraz konieczność minimalizacji kosztów.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Ze względu na odnalezione badanie CHOICE<sup>15</sup>, dostępne przed złożeniem wniosku w postaci doniesień konferencyjnych a opublikowane w pełnym tekście w czasie procedowania wniosku (15 kwietnia 2022 r.), metaanaliza sieciowa będąca rdzeniem analizy klinicznej powinna być zasilona wynikami tego badania. Analiza wnioskodawcy nie wypełnia zapisu **§ 2 Rozporządzenia**, mówiącego o aktualności informacji przedstawionych w analizach. Wnioskodawca informuje, że obliczenia metaanalizy sieciowej wykonywane były przez podmiot zewnętrzny, a wnioskodawca nie miał możliwości wprowadzenia modyfikacji. Nie jest możliwe ponowne przeliczenie i weryfikacja wyników metaanalizy sieciowej.

Uwagę zwraca również fakt, że głównym źródłem danych wejściowych do konstrukcji modelu analizy wpływu na budżet były wyniki przedstawione w raporcie końcowym z badania ilościowego dla firmy Janssen przeprowadzonego przez PEXPharmaSequence (PEX 2021). Raport stanowił informacje dotyczące prognozowanej struktury rynku, mające przełożenie zarówno na wynik scenariusza istniejącego, nowego oraz wynik analizy w postaci inkrementu dla płatnika publicznego. W odpowiedzi, wnioskodawca przedstawił stanowisko zgodne z którym badanie to nie zostało wykonane na zlecenie firmy Janssen, ale zostało zakupione jako badanie syndykatowe<sup>16</sup> przez firmę Janssen. Zatem firma Janssen nie jest w posiadaniu szczegółowych danych dot. uczestników badania i informacje te nie zostały firmie Janssen udostępnione z uwagi na syndykatowy charakter badania. W związku z tym należy uznać za niespełnienie **§ 8 pkt. 2 Rozporządzenia**, w którym za niezbędne uznano wskazanie imion i nazwisk wykorzystanych opinii.

---

<sup>15</sup> Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Secukinumab 300 mg and 150 mg in Adult Patients With Active Psoriatic Arthritis (PsA) After 16 Weeks of Treatment Compared to Placebo

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02798211?term=NCT02798211&draw=2&rank=1>

<sup>16</sup> realizowane z inicjatywy agencji badawczej i przez nią sfinansowane, przedmiotem jest zazwyczaj wybrana branża przemysłowa, rynek produktów lub usług, ich wartość, wielkość, liczba działających podmiotów itp. Raporty z badań syndykatowych są następnie oferowane firmom, które mogą być zainteresowane jego tematyką. Cena raportu ska kulowana jest w taki sposób, aby jego zakupu dokonało jak najwięcej firm, co pozwala agencji na zwrot kosztów i uzyskanie zysku z badania. Cena jest niższa, niż koszty, które musiałaby ponieść firma, gdyby chciała na własną rękę zrealizować podobne badanie. Badania syndykatowe mogą być również podejmowane z inicjatywy kilku lub większej liczby firm działających w tej samej branży, które zgadzają się wspólnie dzielić koszty projektu, aby uzyskać interesujące ich dane rynkowe.

## **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA były zgodne z wytycznymi HTA AOTMiT 2016 r.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Coates 2021c (COSMOS)** Coates LC, Gossec L, Theander E, Bergmans P, Neuhold M, Karyekar CS, Shawi M, Noël W, Schett G, McInnes IB. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who are inadequate responders to tumour necrosis factor inhibitors: results through one year of a phase IIIb, randomised, controlled study (COSMOS). *Ann Rheum Dis* 2021.
- Deodhar 2020 (DISCOVER-1)** Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF $\alpha$  inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;395(10230):1115-1125. doi:10.1016/S0140-6736(20)30265-8
- McGonagle 2021 (DISCOVER-1 & 2)** McGonagle D, McInnes IB, Deodhar A, et al. Resolution of enthesitis by guselkumab and relationships to disease burden: 1-year results of two phase 3 psoriatic arthritis studies. *Rheumatology*. 2021;60(11):5337-5350. doi:10.1093/rheumatology/keab285
- McInnes 2021 (DISCOVER-2)** McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, an Interleukin-23p19-Specific Monoclonal Antibody, Through One Year in Biologic-Naïve Patients With Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(4):604-616. doi:10.1002/art.41553
- McInnes 2021a (DISCOVER-2)** McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Long-term Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19 Subunit of Interleukin-23, Through 2 Years: Results from a Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Conducted in Biologic-naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Nov 1. doi: 10.1002/art.42010.
- Mease 2020 (DISCOVER-2)** Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;395(10230):1126-1136. doi:10.1016/S0140-6736(20)30263-4
- Mease 2021 (DISCOVER-1 & 2)** Mease PJ, Helliwell PS, Gladman DD, et al. Efficacy of guselkumab on axial involvement in patients with active psoriatic arthritis and sacroiliitis: a post-hoc analysis of the phase 3 DISCOVER-1 and DISCOVER-2 studies. *The Lancet Rheumatology*. 2021;3(10):e715-e723. doi:10.1016/S2665-9913(21)00105-3
- Rahman 2021 (DISCOVER-1 & 2)** Rahman P, Mease PJ, Helliwell PS, et al. Guselkumab demonstrated an independent treatment effect in reducing fatigue after adjustment for clinical response—results from two phase 3 clinical trials of 1120 patients with active psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):190. doi:10.1186/s13075-021-02554-3
- Rahman 2021c (DISCOVER-1 & 2)** Rahman P, Ritchlin CT, Helliwell PS, Boehncke WH, Mease PJ, Gottlieb AB, Kafka S, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, Shawi M, Sheng S, Agarwal P, Zhou B, Ramachandran P, Zhuang Y, McInnes IB. Pooled Safety Results Through 1 Year of 2 Phase III Trials of Guselkumab in Patients With Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2021; 48(12):1815-1823
- Ritchlin 2021 (DISCOVER-1)** Ritchlin CT, Helliwell PS, Boehncke WH, et al. Guselkumab, an inhibitor of the IL-23p19 subunit, provides sustained improvement in signs and symptoms of active psoriatic arthritis: 1 year results of a phase III randomised study of patients who were biologic-naïve or TNF $\alpha$  inhibitor-experienced. *RMD Open*. 2021;7(1):e001457. doi:10.1136/rmdopen-2020-001457

### Wytoczne kliniczne

- ACR/NPF 2018** Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*. 2019;4(1):31-58. doi:10.1177/2475530318812244
- EULAR 2019** Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):700-712. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159. PMID: 32434812; PMCID: PMC7286048.
- GRAPPA 2015** Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 May;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23. PMID: 26749174.
- PSR 2015** Vieira-Sousa E, Machado PM, Costa J, et al. PORTUGUESE RECOMMENDATIONS FOR THE USE OF BIOLOGICAL THERAPIES IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS--2015 UPDATE. *Acta Reumatol Port*. 2015 Jul-Sep;40(3):275-90. PMID: 26610694.
- SIR 2017** Marchesoni A, Olivieri I, Salvarani C, et al. Recommendations for the use of biologics and other novel drugs in the treatment of psoriatic arthritis: 2017 update from the Italian Society of Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Nov-Dec;35(6):991-1010. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29185959.
- SSR 2018** Torre Alonso JC, Díaz Del Campo Fontecha P, Almodóvar R, et al. Recommendations of the Spanish Society of Rheumatology on treatment and use of systemic biological and non-biological therapies in psoriatic arthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2018 Sep-Oct;14(5):254-268. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2017.08.007. Epub 2017 Oct 28. PMID: 29111261.
- Tłustochowicz 2016** Tłustochowicz W, Świerkot J, Stanisławska-Biernat E. Psoriatic arthritis. *Reumatologia/Rheumatology Supplements*. 2016;22-25. doi:10.5114/reum.2016.59995.

**Rekomendacje refundacyjne**

- G-BA 2021:** Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive (AM-RL): Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Guselkumab (New Therapeutic Indication: Psoriatic Arthritis) of 20 May 2021. <https://www.gba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/626/#english> [dostęp: 18.07.2022 r.]
- HAS 2021** Haute Autorité de santé (HAS). TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 19 MAY 2021, guselkumab TREMFYA 100 mg solution for injection in pre-filled syringe and in pre-filled pen New indication. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3271021/fr/tremfya-guse-kumab-rhumatisme-psoriasique](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3271021/fr/tremfya-guse-kumab-rhumatisme-psoriasique) [dostęp: 18.07.2022 r.]
- NCPE 2021** National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Guse kumab (Tremfya®) for psoriatic arthritis. HTA ID 20059. February 2021. <https://www.ncpe.ie/drugs/guselkumab-tremfya-for-psoriatic-arthritis-hta-id-20059/> [dostęp: 18.07.2022 r.]
- NICE 2021** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal guidance. Guselkumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. June 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta711/resources/guselkumab-for-treating-active-psoriatic-arthritis-after-inadequate-response-to-dmards-pdf-82611128533957> [dostęp: 18.07.2022 r.]
- PBAC 2020** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – November 2020. GUSELKUMAB, Injection 100 mg in 1 mL single use pre-filled syringe, Injection 100 mg in 1 mL single use pre-filled pen, Tremfya®, <https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/168.html> [dostęp: 18.07.2022 r.]

**Pozostałe publikacje**

- ChPL Tremfya** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya
- Rodgers 2011** Rodgers M, Epstein D, Bojke L, et al. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2011;15(10). doi:10.3310/hta15100