



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Skyrizi (ryzankizumab)
w leczeniu aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów
(ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)

Analiza weryfikacyjna

nr OT.4231.40.2022

Data ukończenia: 17.11.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AbbVie 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: (AbbVie 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 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
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)

RCT	randomizowane badania kliniczne
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	system monitorowania programów terapeutycznych
SWIAD	baza świadczeń NFZ
Technologia	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach <i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i> 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>
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	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.)
WBC	liczba leukocytów
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Informacje o wniosku.....	7
2. Przedmiot i historia zlecenia.....	8
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
3. Problem decyzyjny	9
3.1. Technologia wnioskowana.....	9
3.1.1. Informacje podstawowe.....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii.....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	10
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania.....	10
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	10
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność i charakterystyka populacji wnioskowanej	16
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej	16
3.3.2. Liczebność populacji	16
3.3.3. Stosowane opcje terapeutyczne	23
3.3.4. Stosowane opcje terapeutyczne w PL B.35 – analiza schematu leczenia	24
3.3.5. Refundacja u pacjentów – obciążenie budżetu.....	27
3.3.6. Opinie ekspertów klinicznych	32
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne.....	33
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	33
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	41
3.5. Refundowane technologie medyczne	42
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	43
4. Ocena analizy klinicznej.....	44
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	44
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	44
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.....	48
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	50
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	50
4.2.1.1. Wyniki porównania bezpośredniego (KEEPsAKE 1, KEEPsAKE 2)	51
4.2.1.2. Wyniki porównania pośredniego (NMA 2022).....	52

4.2.1.3.	Zestawienie profili bezpieczeństwa na podstawie ChPL	54
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł	54
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	54
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	56
5.	Ocena analizy ekonomicznej	57
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	57
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	57
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	57
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	57
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	57
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	58
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	58
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	59
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	60
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	60
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	60
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	60
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	61
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	61
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	61
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	66
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	66
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	66
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	67
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	68
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	69
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	71
11.	Kluczowe informacje i wnioski	73
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	77
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	78
14.	Źródła	79

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 12.09.2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.858.2022.12.RBO
PLR.4500.859.2022.11.RBO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Skyrizi (ryzankizumab)
-

Wnioskowana technologia:

- Skyrizi, risankizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, wstrzyk., GTIN: 08054083023021,
- Skyrizi, risankizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 2, amp.-strzyk. 0,83 ml + 2 gaziki, GTIN: 8054083019277

w ramach programu lekowego

„Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (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 netto¹:

150 mg/ml, 1, wstrzyk., GTIN: 08054083023021 [redacted]

75 mg, 2, amp.-strzyk. 0,83 ml + 2 gaziki, GTIN: 8054083019277 [redacted]

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:

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Niemcy

Wnioskodawca:

AbbVie Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa
Polska

¹ w trakcie procedowania wniosku, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ obowiązującym od 1 listopada 2022 r., doszło do obniżenia ceny zbytu netto dla produktu Skyrizi do poziomu [redacted]

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 12.09.2022 r., znak PLR.4500.858.2022.12.RBO oraz PLR.4500.859.2022.11.RBO (data wpływu do AOTMiT 12.09.2022 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 produktów leczniczych:

- Skyrizi, risankizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, wstrzyk., kod GTIN: 08054083023021,
- Skyrizi, risankizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 2, amp.-strzyk. 0,83 ml + 2 gaziki, GTIN: 08054083019277

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (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 6 października 2022 roku, znak OT.4231.40.2022.MKS.10. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 27.10.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████, Skyrizi (ryzankizumab) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów. Analiza problem decyzyjnego, wersja 1.1, Warszawa 20.06.2022
- ██████████, Skyrizi (ryzankizumab) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów. Analiza kliniczna, wersja 1.1, Warszawa 20.06.2022
- ██████████, Skyrizi (ryzankizumab) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów. Analiza ekonomiczna, wersja 1.2, Warszawa 24.10.2022
- ██████████, Skyrizi (ryzankizumab) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.2, Warszawa 24.10.2022
- ██████████, Skyrizi (ryzankizumab) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów. Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.1, Warszawa 20.06.2022

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

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – GTIN	Skyrizi (ryzankizumab), roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, wstrzyk., kod GTIN: 08054083023021, Skyrizi (ryzankizumab), roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 2, amp.-strzyk. 0,83 ml + 2 gaziki, GTIN: 08054083019277
Kod ATC	L04AC18, leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin
Substancja czynna	ryzankizumab
Wnioskowane wskazanie	Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)
Dawkowanie	Zalecana dawka to 150 mg podawana we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni (dwa wstrzyknięcia dawki 75 mg w ampułko-strzykawce lub jedno wstrzyknięcie dawki 150 mg we wstrzykiwaczu półautomatycznym napętnionym lub w ampułko-strzykawce). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi po 16 tygodniach leczenia. U niektórych pacjentów z łuszczycą plackowatą z początkową częściową odpowiedzią na leczenie może następnie wystąpić poprawa, gdy leczenie jest kontynuowane dłużej niż przez 16 tygodni.
Droga podania	podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Ryzankizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 1 immunoglobuliny G (IgG1), które z wysokim powinowactwem selektywnie wiąże się z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny interleukiny 23 (IL-23) bez wiązania się z IL-12 i hamuje jej interakcję z kompleksem receptora dla IL-23. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, ryzankizumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.

Źródło: ChPL Skyrizi

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 26.04.2019 r. Nr pozwolenia: EU/1/19/1361/002, EU/1/19/1361/001
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Łuszczycza plackowata</u> Produkt leczniczy Skyrizi jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, które kwalifikują się do leczenia ogólnego. <u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u> Produkt leczniczy Skyrizi w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, u których odpowiedź na jeden lub więcej leków modyfikujących przebieg choroby (ang. disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) jest niewystarczająca lub które nie tolerują takiego leczenia.
Status leku sierocego	nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania. Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków

Źródło: ChPL Skyrizi

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Skyrizi (ryzankizumab) nie był przedmiotem oceny Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	150 mg/ml, 1, wstrzyk., GTIN: 08054083023021 [redacted] ² 75 mg, 2, amp.-strzyk. 0,83 ml + 2 gaziki, GTIN: 8054083019277 [redacted] ²
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	1211.0, Ryzankizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (ICD-10: L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> 1) Podczas pierwszej kwalifikacji do programu oraz gdy jest to wskazane w opisie programu, udział pacjenta w programie wymaga uzyskania akceptacji za pośrednictwem aplikacji SMPT przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do czasu aktualizacji aplikacji SMPT, dopuszcza się udział pacjenta w programie na podstawie akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, uzyskanej w inny sposób niż za pośrednictwem aplikacji SMPT. Ponadto, gdy jest to zaznaczone w opisie programu, udział pacjenta może wymagać uzyskania indywidualnej zgody Zespołu, o którym mowa powyżej. 2) Do programu kwalifikuje się świadczeniobiorców spełniających wszystkie poniższe kryteria: <ol style="list-style-type: none"> a) z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR, b) z aktywną i ciężką postacią choroby, c) z niezadowolającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS. 3) Kryteria klasyfikacyjne CASPAR - co najmniej 3 punkty według systemu punktacji przedstawionego poniżej: <ol style="list-style-type: none"> a) łuszczycy obecnie – 2 pkt a bo dodatni wywiad w kierunku łuszczycy potwierdzony przez lekarza specjalistę – 1 pkt, albo udokumentowany dodatni wywiad rodzinny w kierunku łuszczycy u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia – 1 pkt, b) dactylitis obecnie lub dodatni wywiad w kierunku dactylitis potwierdzony przez reumatologa – 1 pkt, c) brak czynnika reumatoidalnego (z wyłączeniem testu lateksowego) – 1 pkt, d) typowa dystrofia paznokci (liza paznokcia, objaw naporstka, bruzdowanie, hiperkeratoza) – 1 pkt, e) zmiany radiologiczne stawów dłoni lub stóp charakterystyczne dla ŁZS (okolostawowe tworzenie nowej kości z wyłączeniem osteofitów) – 1 pkt. 4) Aktywna i ciężka postać choroby: <ol style="list-style-type: none"> a) w przypadku postaci obwodowej ŁZS (postać z dominującymi objawami zapalnymi ze strony stawów obwodowych oraz przyczepów ścięgniowych) – aktywna i ciężka postać choroby musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postacią obwodową choroby definiuje się jako spełnienie jednego z poniższych alternatywnych kryteriów:

² w trakcie procedowania wniosku, zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ obowiązującym od 1 listopada 2022 r., doszło do obniżenia ceny zbytu netto dla produktu Skyrizi do poziomu [redacted]

	<p>1. wg zmodyfikowanych kryteriów PsARC:</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba obrzękniętych stawów lub zapalnie zmienionych przyczepów ścięgniętych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych) - co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba tkliwych stawów lub przyczepów ścięgniętych (spośród ścięgien Achillesa oraz rozciągnięć podszwowych) - co najmniej 3 łącznie – w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> - ogólna ocena aktywności choroby przez pacjenta odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> - ogólna ocena aktywności choroby przez lekarza prowadzącego odpowiadająca wartości 4 lub 5 w pięciostopniowej skali Likerta <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> - ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm <p>albo</p> <p>2. wg DAS 28:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wartość DAS 28 – większa niż 3,2 <p>albo</p> <p>3. wg DAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wartość DAS – większa niż 2,4. <p>4. u pacjentów z aktywną postacią łuszczyca definiowaną jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PASI większe niż 10 <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> - DLQI większe niż 10 <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> - BSA większe niż 10; <p>program dopuszcza kwalifikację pacjentów z zajęcią mniejszą liczbą stawów lub przyczepów ścięgniętych niż określono w pkt1 ppkt 4;</p> <p>b) w przypadku postaci osiowej ŁZS (postać z dominującym zajęciem stawów osiowych) - pacjenci z zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych stwierdzonym w badaniu RTG, z aktywną i ciężką postacią choroby, która musi być udokumentowana podczas dwóch wizyt lekarskich w odstępie przynajmniej 4 tygodni, przy braku zmian leczenia w tym okresie. Aktywną postacią choroby definiuje się jako spełnienie wszystkich poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wartość BASDAI \geq 4 lub wartość ASDAS \geq 2,1 – określona w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni, - ból kręgosłupa \geq 4 na wizualnej skali od 0 do 10 cm – określony w dwukrotnych pomiarach w odstępie przynajmniej 4 tygodni, - ogólna ocena stanu choroby (aktywności, ciężkości i dalszej prognozy choroby oraz aktywności zawodowej), dokonana przez lekarza prowadzącego oraz drugiego lekarza – eksperta, specjalistę reumatologa, doświadczonego w leczeniu chorób z kręgu spondyloartropatii zapalnych lekami biologicznymi - więcej niż 5 cm na skali od 0 do 10 cm. <p>5) Niezadowolająca odpowiedź na stosowane dotychczas leki definiowana jest jako nieskuteczność leczenia:</p> <p>a) w przypadku postaci obwodowej ŁZS - utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby/leków immunosupresyjnych, takich jak metotreksat, leflunomid, sulfasalazyna oraz cyklosporyna, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami EULAR/GRAPPA, z których każdy zastosowany był przez co najmniej 3 miesiące w monoterapii lub terapii łączonej (w tym po niepowodzeniu terapii metotreksatem w postaci doustnej lub podskórnej). U pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniętych będących podstawą kwalifikacji, dodatkowo po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w maksymalnych rekomendowanych lub tolerowanych dawkach przez co najmniej 4 tygodnie każdym lub po niepowodzeniu co najmniej jednego miejscowego podania gl kortykosteroidów;</p> <p>b) w przypadku postaci osiowej ŁZS - utrzymywanie się aktywnej postaci choroby pomimo zastosowania co najmniej dwóch niesteroidowych leków przeciwzapalnych, z których każdy zastosowany był w maksymalnej rekomendowanej lub tolerowanej przez chorego dawce przez co najmniej 4 tygodnie w monoterapii.</p> <p>6) W przypadkach, w których pacjentowi grozi kalectwo lub zagrożone jest jego życie, decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych, pacjent może być zakwalifikowany do leczenia w przypadku niespełnienia części kryteriów opisanych w programie, jeśli leczenie jest zgodne z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami oraz wiedzą medyczną.</p> <p>7) W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>
--	---

Kryteria wyłączenia z programu	1) Brak uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodnie z pkt 3. 2) Utrata adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzona w trakcie dwóch kolejnych wizyt monitorujących. 3) Wystąpienie działań niepożądanych, które w opinii lekarza prowadzącego oraz zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, są przeciwwskazaniami do leczenia daną substancją czynną.
Określenie czasu leczenia w programie	1) Kryteria kwalifikacji i wyłączenia z programu określają czas leczenia w programie. 2) W przypadku istotnej czasowej przerwy w leczeniu daną substancją czynną, schemat monitorowania ulega modyfikacji z uwzględnieniem okresu przerwy w podawaniu leku. 3) Lekarz prowadzący może zwrócić się do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Chorobach Reumatycznych o wyrażenie zgody na kontynuację leczenia daną substancją czynną w uzasadnionych sytuacjach klinicznych w przypadku nieuzyskania przez chorego niskiej aktywności choroby zgodnie z pkt 3 ppkt 1 dla postaci obwodowej oraz pkt 3 ppkt 2 dla postaci osiowej po 6 miesiącach terapii, szczególnie u pacjentów z wyjściową bardzo dużą aktywnością choroby lub występowaniem czynników złej prognozy. Dalsze leczenie w programie nie jest możliwe bez uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego w przypadku braku uzyskania niskiej aktywności choroby po 6 miesiącach (± 1 miesiąc) terapii w ramach programu.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej oraz poziom odpłatności zasadne. Zważywszy na fakt, że wniosek dotyczy opakowań z ryzankizumabem zawierających 150 mg substancji czynnej, produkt po minimalnej rozliczonej cenie z 2021 roku mógłby kosztować

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 ścięgniowych, choć wyróżniane są także i inne, często nakładające się z wymienionymi, postacie choroby.

Postaci ŁZS:

1. zapalenie kilku stawów (lub jednego), zwykle niesymetryczne (dotyczy ok. 70% przypadków);
2. zapalenie wielostawowe z symetrycznymi zmianami w stawach, podobne do RZS, jednak nie stwierdza się czynnika reumatoidalnego IgM w surowicy (ok. 15% pacjentów);
3. zapalenie stawów, głównie stawów międzypaliczkowych i dalszych z częstym zajęciem paznokci (ok. 5% pacjentów);
4. zapalenie stawów o bardzo ciężkim przebiegu, gdzie dochodzi do osteolizy kości palców (palce teleskopowe) oraz uogólnionego zeszywnienia stawów (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 łuszczycą plackowatą, która stanowi 90% wszystkich przypadków tej choroby. U 5-26% chorych na łuszczycę plackowatą rozwija się łuszczycowe zapalenie stawów. Łuszczycowe zapalenie stawów dotyka równie często kobiet i mężczyzn, jednak postać z zajęciem stawów kręgosłupa występuje 3 razy częściej u mężczyzn. ŁZS objawia się zwykle między 20. a 50. r.ż. Wyróżnia się również postać młodzieńczą, która występuje między 9. a 12. r.ż.

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

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

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

Etiologia i patogenez

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

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

Obraz kliniczny

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

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

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

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

- postać łagodną,
- umiarkowaną oraz
- ciężką.

Tabela 5. Podtypy ŁZS w zależności od ciężkości choroby

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

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 ścięgniętych, gdy uzyskuje co najmniej 3 punkty w 5 poniższych kategoriach:

- łuszczyca stwierdzona obecnie u chorego (2 pkt.) lub w wywiadzie u chorego (1 pkt.) lub kogoś z rodziny (krewny I lub II stopnia, 1 pkt.);
- typowe zmiany łuszcycowe paznokci – odwarstwianie się płytki paznokcia od jego łożyska, zagłębienia w płytce paznokciowej i nadmierne rogowacenie (1 pkt.);
- ujemny wynik badania na obecność czynnika reumatoidalnego (RF) w surowicy (1 pkt.);
- *dactylitis* (zapalenie palców), definiowane jako obrzęk całego palca (tzw. palec kielbaskowaty) obecnie lub stwierdzony w przeszłości przez reumatologa (1 pkt.);
- cechy radiologiczne przystawowej proliferacji kostnej w postaci niewyraźnie odgraniczonych 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 NPLZ takich jak: choroba nerek, nadciśnienie tętnicze czy choroba wrzodowa oraz możliwych działaniach niepożądanych;

- **glikokortykosteroidy**

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

- **leki modyfikujące działanie układu odpornościowego:**

- **metotreksat**

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

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

- **leki biologiczne**

grupa leków, która zrewolucjonizowała leczenie wielu chorób o podłożu zapalnym; w ŁZS i łuszczycy stosuje się kilka preparatów (m.in.: **etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, 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, odpornej 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, Szczeklik 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 SWIAD³, 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 dostępnymi 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 rozpoznaniami wymienionymi w tytule analizowanego programu. Niska wiarygodność takiego podejścia

³ 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 komun. katu 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/komunikat-swiad/>

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**)
- 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 LEK⁴ 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 6. 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^{5,6}

⁴ 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 komunu katu 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/>

⁵ Roczny k Demograficzny 2021, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2020 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[/rocznik-demograficzny-2021](#)

⁶ 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

Kod L40 opisany jest jako łuszczyca, w jego opis wchodzi typ pospolity, krostkowy, grudkowy, stawów oraz inny i nieokreślony. Kody M07.0-3 należy sprawozdawać z L40.5 w przypadku łuszczykowych 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 łuszczykowe 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%.

Oszacowanie zostało przeprowadzone w oparciu o dane sprawozdawcze NFZ, liczebność została zaprezentowana w rozbiściu 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 łuszczykowe 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 łuszczykowego zapalenia stawów jest znaczna, co potwierdza badanie analityków Agencji.

Tabela 7. 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 ^{5,6}

Wprowadzając alternatywne założenie diagnozy pacjenta zawężonej do tytułowych rozpoznań programu lekowego właściwego do leczenia łuszczykowego 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.

Liczebność tak wyselekcjonowanej populacji w ciągu 8 lat obserwacji niemal podwoiła się (11 tys. vs 21 tys.). Podobnie jak liczebność bezwzględna zmianom 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 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 8. 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^{5,6}

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 uwagę obraz kliniczny łuszczycowego zapalenia stawów, należy uznać za mało prawdopodobne zdarzenie, że pacjent rzeczywiście cierpiący na tą jednostkę byłby sprawozdany wyłącznie dwa razy.

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 wyniku 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 9. 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^{5,6}

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 przybliża 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. 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 identyfikowanych 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 10. 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^{5,6}

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%.

Tabela 11. 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 12. 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
Suma	11 037	12 716	13 644	14 917	15 992	17 777	17 402	19 235	50,51	46 118

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 podskórną. 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 łuszczycowe 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 łuszczycowymi 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 łuszczycowym zapaleniem stawów. Ponadto

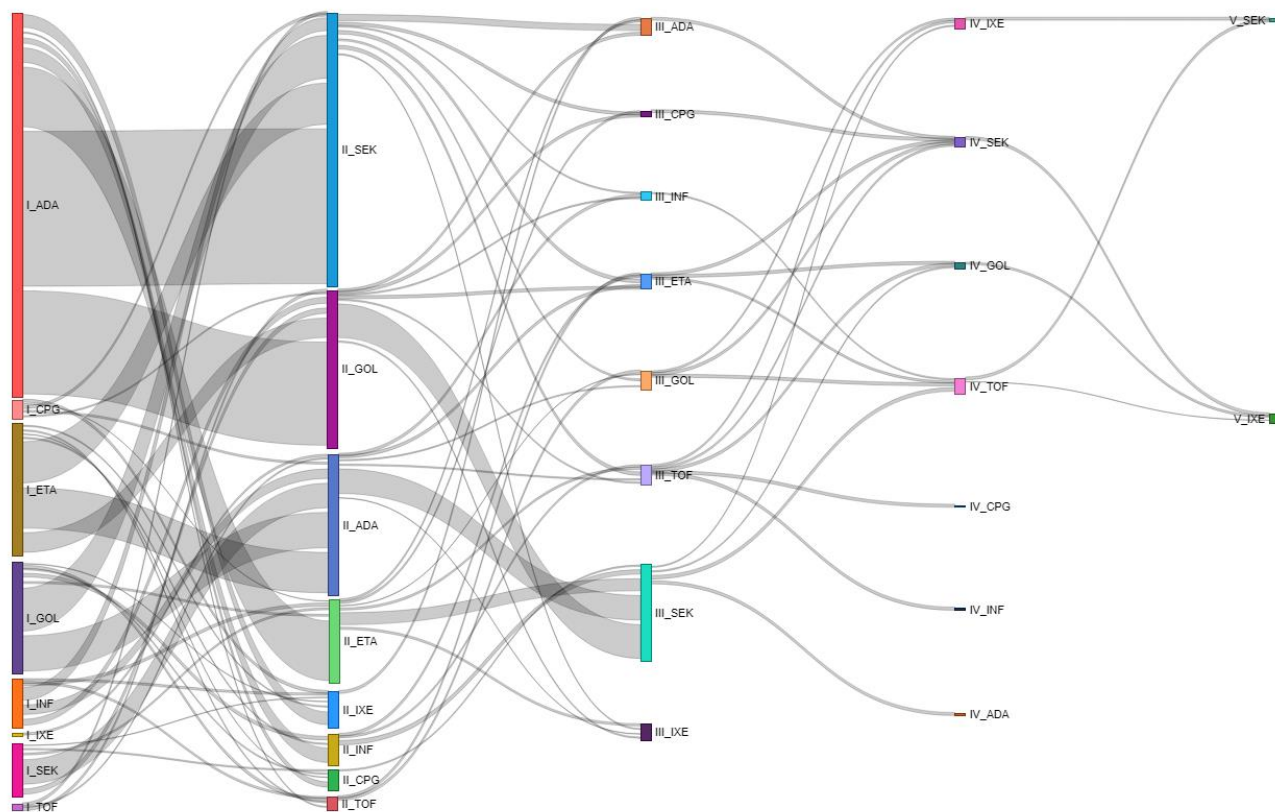
wskazano, że zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA stosowanie chlorochiny wywołuje zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, w tym rzut łuszczycy;

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. Stosowane opcje terapeutyczne w PL B.35 – analiza schematu leczenia

Zweryfikowano jaki jest udział pacjentów, u których sprawozdano wykorzystanie więcej niż jednej substancji czynnej (ang. *treatment switching*). W oparciu o pozyskane dane przeprowadzono kategoryzację pacjentów ze względu na zmianę stosowanej technologii. Przyjęto metodologicznie kilka kluczowych założeń:

- konserwatywne przyjęcie interpretacji, że w przypadku wystąpienia czasowej dyskontynuacji, wystąpienia istotnych działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania danej substancji czynnej informacja ta jest równa hipotetycznej dalszej terapii. Oznacza to, że pacjent stosujący adalimumab w 2018 roku przez trzy miesiące a następnie w 2021 roku stosujący iksekizumab interpretowany jest w identyczny sposób jak pacjent stosujący do 2021 roku adalimumab w sposób ciągły, a następnie iksekizumab. Analitycy Agencji są świadomi ograniczeń dotyczących wnioskowania, jednakże z uwagi na brak innych danych oraz sposób raportowania założenie zostało oparte na zasadzie najlepszego rozwiązania z możliwych.
- Wprowadzono również założenie eliminujące błędy związane prawdopodobnie z prowadzeniem bazy danych, w których identyfikowano pacjenta zmieniającego technologię w postaci pojedynczego podania. Identyfikacja tego typu sytuacji skutkowałą wprowadzeniem założenia, że linia leczenia będzie obejmowała okres podawania nie krótszy niż 3 miesiące. Założenie jest zgodne z zapisami programu lekowego, w którym monitorowanie skuteczności prowadzi się nie rzadziej niż raz a 3 miesiące (por. załącznik B.35 do aktualnego na dzień sporządzenia niniejszej analizy obwieszczenia MZ ws. wykazu refundowanych leków (...)).



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

Rysunek 1. Wykres Sankeya - analiza przepływów pacjentów – linie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów w warunkach rzeczywistej praktyki

Przejęcie na drugą linię leczenia odnotowano u 867 z 3 639 analizowanych pacjentów, trzecią u 203, czwartą u 39, z kolei piąta linia leczenia dotyczyła 10 pacjentów w bazie. Grubość połączeń symbolizuje wielkość strumienia przepływu, jednak z uwagi na istotne różnice liczebności pacjentów zmieniających pierwszą linię na drugą w porównaniu do pojedynczych pacjentów zmieniających piątą na szóstą interpretacja wizualna przedstawionych danych pozostaje ograniczona.

Zgodnie z przyjętą, w badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzonym przez analityków Agencji, definicją linii leczenia zidentyfikowano, że u pacjentów **stosowano do 5 linii leczenia**, w ciągu analizowanego okresu obserwacji. Analiza przepływów pacjentów, w przypadku których odnotowano więcej niż jedną linię leczenia wskazuje na wysoką niejednorodność postępowania z pacjentami z łuszczycowym zapaleniem stawów. Nie zidentyfikowano typowego tak jak dla innych jednostek chorobowych, standardu postępowania. Dla każdej z technologii odnotowano liczne możliwości dalszych przepływów pacjentów. Największy strumień odnotowano dla przejścia między pierwszą linią leczenia adalimumabem (inhibitorem TNF-alfa) a sekukinumabem (inhibitorem interleukiny 17). W ramach przejścia między drugą a trzecią linią leczenia wyróżniający się był strumień zmiany z adalimumabu i golimumabu na sekukinumab. Z uwagi na fakt, że wysokość słupka zależna jest od liczby pacjentów, odnotowano, że w przypadku zastosowania sekukinumabu utrzymywana jest wysoka skuteczność i niski strumień przejścia na dalsze technologie.

Przeanalizowano również jaki odsetek pacjentów pozostaje na danej technologii – pozorna skuteczność terapeutyczna. Określona jako stosunek liczby pacjentów, u których nie odnotowano po danej linii na danej substancji przejścia na następną linię leczenia. Dane analizowano dla każdej linii rozłącznie.

Tabela 13. Szacunkowy odsetek skuteczności technologii w zależności od linii leczenia - dane rzeczywistej praktyki

TECHNOLOGIA	%SKUT.	TECHNOLOGIA	%SKUT.	TECHNOLOGIA	%SKUT.
I_ADA	74,17%	II_ADA	69,75%	III_ADA	93,75%
I_CPG	77,03%	II_CPG	85,71%	III_CPG	75,00%
I_ETA	70,10%	II_ETA	67,71%	III_ETA	69,23%
I_GOL	74,60%	II_GOL	68,85%	III_GOL	77,78%
I_INF	60,15%	II_INF	61,76%	III_INF	57,14%
I_IXE	97,26%	II_IXE	97,30%	III_IXE	100,00%
I_SEK	89,79%	II_SEK	85,40%	III_SEK	82,88%
I_TOF	77,27%	II_TOF	83,33%	III_TOF	63,16%

I_ xxx, II_ xxx, III_ xxx – umowne oznaczenie linii leczenia, dane ograniczone do trzech z uwagi na liczbę obserwacji

%SKUT. – odsetek utrzymania leczenia na danej technologii medycznej stosowanej w leczeniu ŁZS

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

Dla każdej linii najlepszym okazał się iksekizumab (>97%), z kolei najmniej skutecznym był infliksymab (<62%). Nie zidentyfikowano, żeby zastosowanie którejs z technologii na późniejszym etapie (linii) wiązało się z poprawą lub pogorszeniem skuteczności. Jedynie w przypadku sekukinumabu można odnotować, że wraz ze wzrostem zaawansowania choroby, rozumianego jako zastosowanie kolejnej opcji terapeutycznej notowane jest zmniejszenie skuteczności pozornej, czyli wzrasta ryzyko zastosowania kolejnej opcji.

Tabela 14. Szacunkowy czas stosowania technologii w zależności od linii leczenia - dane rzeczywistej praktyki

	I_ADA	I_CPG	I_ETA	I_GOL	I_INF	I_IXE	I_SEK	I_TOF	I_LINIA
n	1 754	74	505	500	133	73	578	22	3 639
średnia	1170,34	608,54	1258,16	943,58	1044,38	72,4	429,44	175,23	989,62
SD	996,68	517,83	1023,75	774,39	840,47	72,8	303,09	110,47	922,89
	II_ADA	II_CPG	II_ETA	II_GOL	II_INF	II_IXE	II_SEK	II_TOF	II_LINIA
n	162	21	96	183	34	37	322	12	867
średnia	677,06	362,9	758,95	893,01	845,82	120	456,44	156	617,80
SD	646,04	411,88	763,17	704,25	644,58	86,77	302,61	124,93	587,91
	III_ADA	III_CPG	III_ETA	III_GOL	III_INF	III_IXE	III_SEK	III_TOF	III_LINIA
n	16	4	13	18	7	15	111	19	203
średnia	386,94	1001,5	366,15	268,06	483,71	92,8	532,94	128,05	424,38
SD	280,68	531,18	341,92	321,53	499,89	110,48	332,39	71,35	355,94
	IV_ADA	IV_CPG		IV_GOL	IV_INF	IV_IXE	IV_SEK	IV_TOF	IV_LINIA
n	1	1		5	1	10	6	15	39
średnia	413,00	89,00		337,60	98,00	84,40	469,67	127,73	201,69
SD	-	-		172,29	-	66,30	395,96	98,02	222,88
						V_IXE	V_SEK		V_LINIA
n						8	2		10
średnia						99,50	70,00		93,60
SD						73,94	26,87		66,99

I_ xxx, II_ xxx, III_ xxx – umowne oznaczenie linii leczenia, dane ograniczone do trzech z uwagi na liczbę obserwacji

n – liczba obserwacji, średnia – średnia arytmetyczna [dni], SD – odchylenie standardowe [dni]

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

Ogółem w programie średni czas leczenia pacjentów wyniósł 1163 dni, co można przeliczyć na 3,2 roku kalendarzowego. Dla 172 pacjentów nie odnotowano kolejnej dawki jakiegokolwiek substancji czynnej dostępnej

w analizowanym programie lekowym, przez co czas ich obserwacji wyniósł 0 dni. Maksymalna wartość odnotowana dla pacjenta w programie B.35 wyniosła 2913 dni leczenia, czyli prawie 8 lat. Połowa pacjentów (mediana) była leczona przez okres 874 dni (2,4 roku). W ramach wyłącznie pierwszej linii leczenia odnotowano średni czas na poziomie 990 dni, przy czym dla poszczególnych opcji wahań były znaczące. W pierwszej linii leczenia najkrócej przebywali pacjenci, u których wykorzystano iksekizumab – 72,4 dnia, z kolei opcją o najdłuższym średnim czasie stosowania był etanercept – 1258 dni. W drugiej linii leczenia iksekizumab okazał się opcją również stosowaną przez najkrótszy średni czas (120 dni), najdłużej stosowanym był golimumab z wynikiem 893 dni. Iksekizumab był również najkrócej stosowaną substancją czynną w trzeciej linii leczenia, gdzie najdłużej podawano certolizumab pegol – 1002 dni, jednak należy mieć na uwadze, że od trzeciej linii wzwyż notowano jedynie pojedyncze obserwacje.

3.3.5. Refundacja u pacjentów – obciążenie budżetu

Analicyści 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.

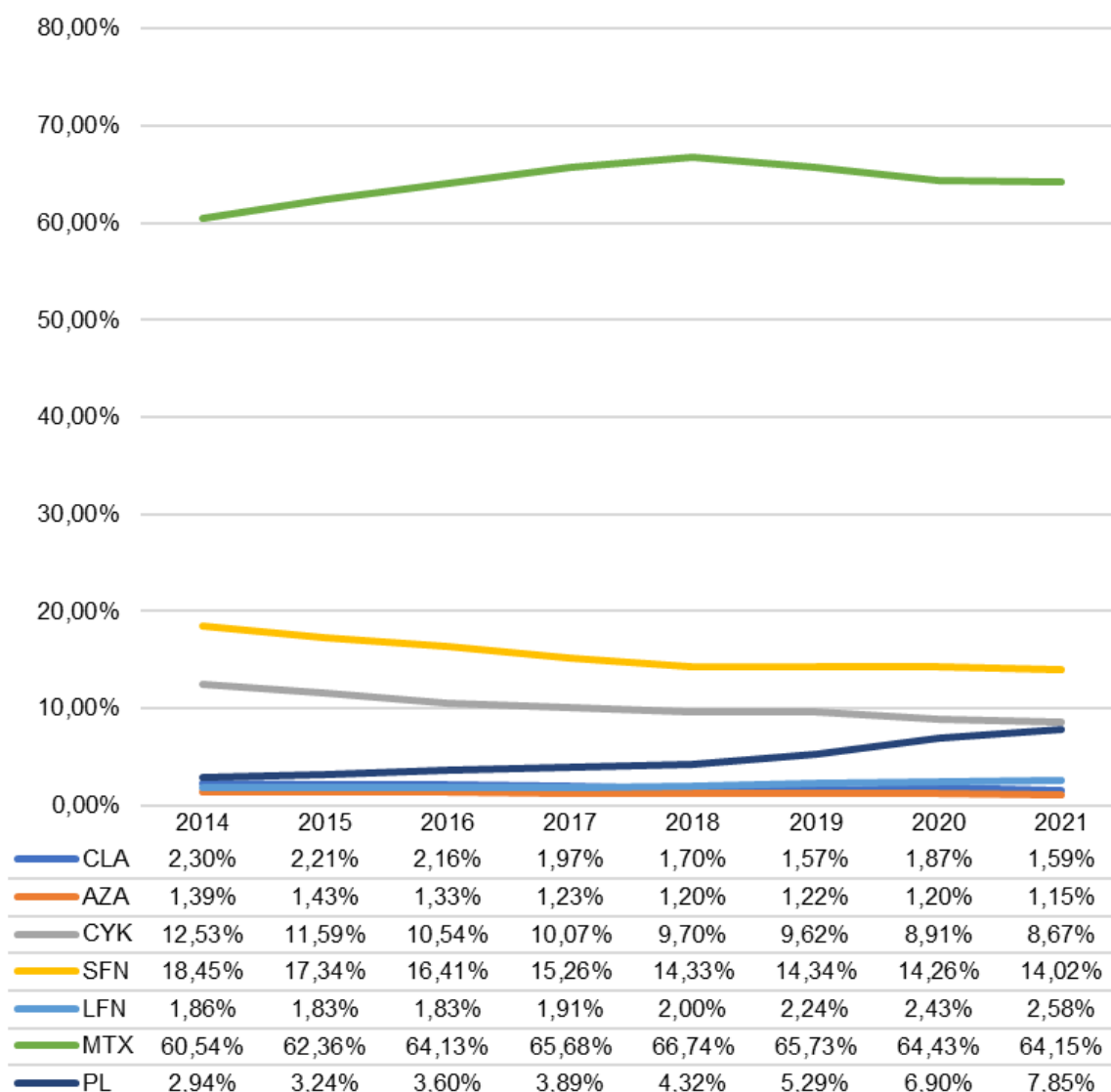
Tabela 15. Refundacja u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów

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

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 2. 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 ryzankizumabu do istniejącego programu leczenia pacjentów z łuszczykowym 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 16. 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	3 639
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 17. Struktura demograficzna pacjentów leczonych w programie B.35

pleć	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 rozbiciu 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 → większość dostępnych terapii dawkowana jest w ujęciu dziennym lub tygodniowym, przez co spodziewane jest odnotowanie 4 wizyt pacjenta co 3 miesiące tj. 4 miesiące aktywnej terapii w danym

roku sprawozdawczym. Analiz nie przeprowadzono ze względu na rok sprawozdawczy co może wiązać się z ograniczeniem wniosku.

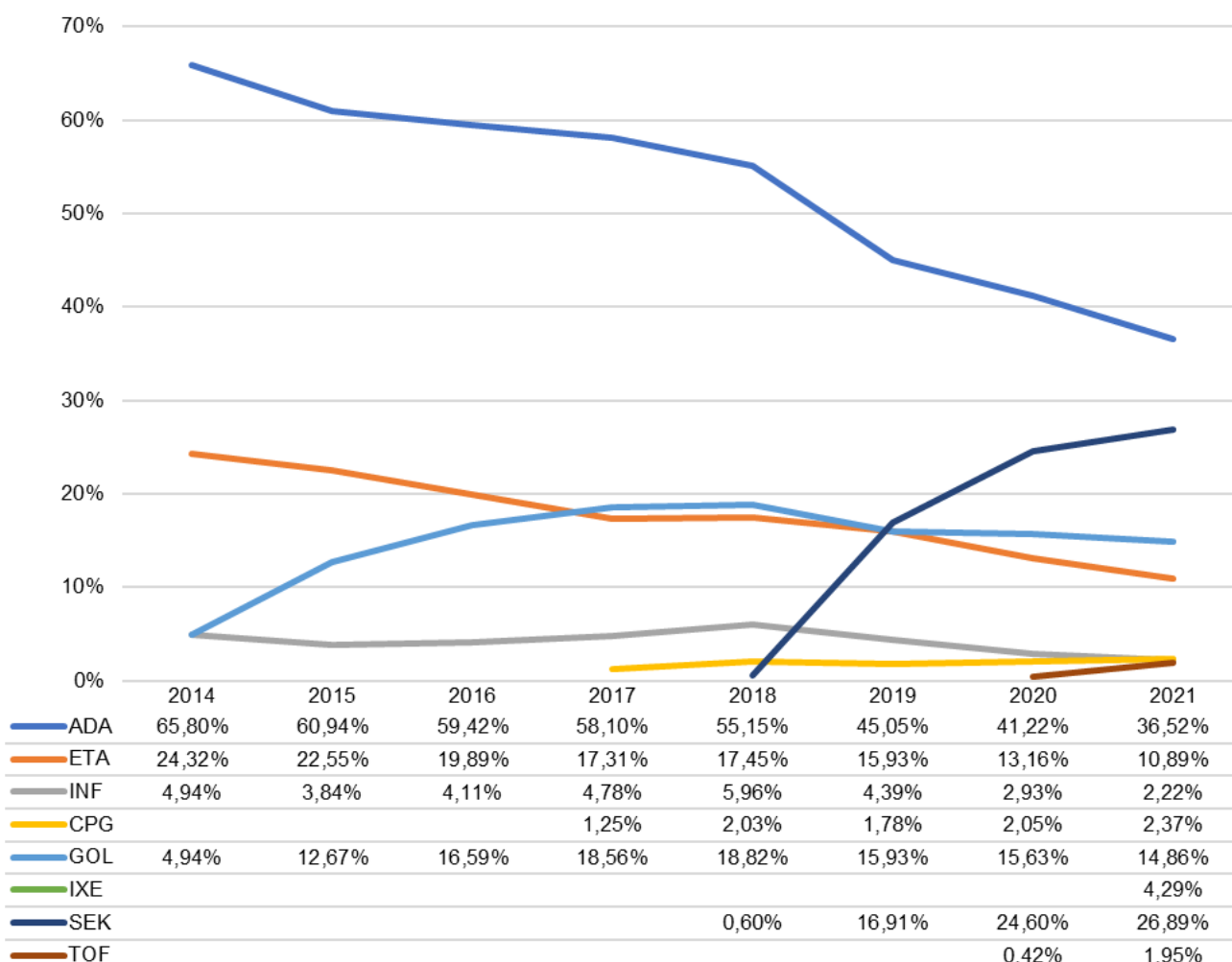
Tabela 18. Czas przeżycia pacjentów i liczba aktywnych miesięcy terapii w zależności od technologii stosowanej w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów (dane ograniczone do grudnia 2020)

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

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 łuszczycowym 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 3. 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 opakowań z ryzankizumabem zawierających 150 mg substancji czynnej, produkt po minimalnej rozliczonej cenie z 2021 roku mógłby kosztować [redacted] zł (uwzględniono funkcjonujący w programie leczenia łuszczycy plackowatej RSS polegający na [redacted]). Porównując cenę do wnioskowanej z uwzględnieniem propozycji RSS, [redacted]

3.3.6. Opinie ekspertów klinicznych

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

Tabela 19. 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
prof. Brygida Kwiatkowska KK w dz. reumatologii			
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 3. Tłustochowicz M. et al. Trends in psoriatic arthritis epidemiology in Poland. Rheumatology International. 2021; 41: 139-145
dr Iwona Dankiewicz-Fares KW w dz. reumatologii			
5-30% chorych z łuszczycą, których jest w Polsce ok. 750 tys., a w związku z tym liczba chorych wynosi ok. 40-230 tys.	W Polsce brak danych w populacji amerykańskiej ok. 6,5/100 000 na rok; w Finlandii 23/100 000 na rok	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) Irena Zimmermann-Górska Terapia w chorobach reumatycznych
dr hab. Irena Walecka-Herniczek KW w dz. dermatologii i wenerologii			
Około 50 000	3,5-7,0/100 000 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 3. Tłustochowicz M. et al. Trends in psoriatic arthritis epidemiology in Poland. Rheumatology International. 2021; 41: 139-145

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 łuszczycowego 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 20. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>EULAR 2019 (Europa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<ol style="list-style-type: none"> 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)) 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)) 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))

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
	<p>4. U pacjentów z wyraźnym zapaleniem przyczepów ścięgniowych 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))</p> <p>5. U pacjentów z aktywną dominującą chorobą osiową, którzy nie odpowiadają na NLPZ, należy rozważyć leczenie bDMARD (inh biTOR 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))</p> <p>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))</p> <p>7. U pacjentów z trwałą remisją można rozważyć ostrożne zmniejszanie dawek DMARD. (poziom dowodów: 4; stopień rekomendacji: C; poziom zgodności: 9.5 (0.9))</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i stopień rekomendacji oparte na klasyfikacji Oxford Evidence Based Medicine:</i></p> <p>1a przegląd systematyczny randomizowanych badań klinicznych</p> <p>1b randomizowane badania kliniczne</p> <p>3b Badania z kontrolą przypadków</p> <p>4 Serie przypadków</p> <p>5 Opinie ekspertów bez oceny krytycznej</p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p>A spójne badania poziomu 1</p> <p>B spójne badania poziomów 2/3 lub ekstrapolacja z badań poziomu 1</p> <p>C badania poziomu 4 lub ekstrapolacja z badań poziomu 2/3</p> <p>D badania poziomu 5 lub niepokojąco niespójne/niejednoznaczne badania na dowolnym poziomie</p> <p><i>Średni poziom zgodności ekspertów w skali 0-10 (SD).</i></p>				
<p>SIR 2015 (Włochy)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Wskazanie</p>	<p>Zapalenie stawów obwodowych</p>	<p>Zapalenie przyczepów ścięgien</p>	<p>Zapalenie palców</p>	<p>Łuszczycowe zapalenie stawów kręgosłupa</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. \geq 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. \geq 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 $\leq 0,5$ lub kryteria MDA</p>	<p>1. brak zapalenia palców; VAS bólu ≤ 15 lub PGA-VAS ≤ 20 lub HAQ-DI $\leq 0,5$ lub kryteria MDA.</p> <p>2. opinia eksperta</p>	<p>1. remisja (na podstawie oceny klinicznej) lub $\geq 50\%$ 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 ≥ 6 mies.: zmniejszenie dawki TNFi o 1/3, a następnie po 3 mies. o 1/2 dawki początkowej.	Remisja ≥ 6 mies.: zmniejszenie dawki o 1/2 dawki początkowej. Odstawienie możliwe po ≥ 3 mies. od zmniejszenia dawki	Remisja ≥ 6 mies.: zmniejszenie dawki o 1/2 dawki początkowej. Odstawienie możliwe po ≥ 3 mies. od zmniejszenia dawki	Remisja ≥ 6 mies.: ostrożne zmniejszenie dawki
<i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i>					
<p>ACR/NFP 2018 (Ameryka Płn.)</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"> Należy stosować TNFi zamiast innego kLMPCh. (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: średni) Należy stosować TNFi zamiast IL-17i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: średni) Należy stosować TNFi zamiast IL-12/23i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: średni) Należy stosować TNFi zamiast abataceptu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski) Należy stosować TNFi zamiast tofacytynibu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski) Należy stosować IL-17i zamiast innego kLMPCh (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski) Należy stosować IL-17i zamiast IL-12/23i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: średni) Należy stosować IL-17i zamiast abataceptu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski) Należy stosować IL-17i zamiast tofacytynibu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski) Należy stosować IL-12/23i zamiast innego kLMPCh (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski) Należy stosować IL-12/23i zamiast abataceptu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski) Należy stosować IL-12/23i zamiast tofacytynibu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski) Należy dodać apremilast do obecnie stosowanego kLMPCh zamiast zmiany na apremilast (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski) Lepiej zmienić kLMPCh zamiast stosować dwa w skojarzeniu – nie dotyczy apremilastu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski) Lepiej stosować TNFi w monoterapii zamiast TNFi + MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski) Lepiej stosować IL-17i w monoterapii zamiast IL-17i + MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski) Lepiej stosować IL-12/23i w monoterapii zamiast IL-12/23i + MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski) <p><u>Zalecenia dot. leczenia pacjentów z czynną postacią ŁZS pomimo stosowania TNFi:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Należy stosować inny TNFi zamiast IL-17i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski) Należy stosować inny TNFi zamiast IL-12/23i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski) Należy stosować inny TNFi zamiast abataceptu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski) Należy stosować inny TNFi zamiast tofacytynibu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski) Należy stosować inny TNFi (\pmMTX) zamiast dodawania MTX do obecnie stosowanego TNFi (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski) Należy stosować IL-17i zamiast IL-12/23i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski) Należy stosować IL-17i zamiast abataceptu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski) Należy stosować IL-17i zamiast tofacytynibu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski) Należy stosować IL-12/23i zamiast abataceptu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski) Należy stosować IL-12/23i zamiast tofacytynibu (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: niski) Należy stosować inny TNFi w monoterapii zamiast innego TNFi + MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski) Należy stosować IL-17i w monoterapii zamiast IL-17i + MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski) Należy stosować IL-12/23i w monoterapii zamiast IL-12/23i + MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski) <p><u>Zalecenia dot. leczenia pacjentów z czynną postacią ŁZS pomimo stosowania TNFi+MTX:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Należy stosować inny TNFi + MTX zamiast innego TNFi w monoterapii (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski) Należy stosować IL-17i w monoterapii zamiast IL-17i + MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski) Należy stosować IL-12/23i w monoterapii zamiast IL-12/23i + MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski) 				

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Zalecenia dot. leczenia pacjentów z czynną postacią ŁZS pomimo stosowania monoterapii IL-17i:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Należy stosować TNFi zamiast IL-12/23i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski) Należy stosować TNFi zamiast innego IL-17i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski) Należy stosować TNFi zamiast IL-17i+MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski) Należy stosować IL-12/23i zamiast innego IL-17i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski) Należy stosować IL-12/23i zamiast IL-17i+MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski) <p><u>Zalecenia dot. leczenia pacjentów z czynną postacią ŁZS pomimo stosowania monoterapii IL-12/23i:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Należy stosować TNFi zamiast IL-17i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski) Należy stosować TNFi zamiast IL-12/23i+MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski) Należy stosować IL-17i zamiast IL-12/23i+MTX (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski) <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"> Należy stosować TNFi zamiast IL-17i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski) Należy stosować TNFi zamiast IL-12/23i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski) Należy stosować IL-17i zamiast IL-12/23i (Rekomendacja: warunkowa; poziom dowodów: bardzo niski) <p><i>Na podstawie zmodyfikowanych kryteriów GRADE: Poziom dowodów naukowych: średni/ niski/ bardzo niski Siła rekomendacji: silna za/ warunkowa</i></p>
<p>Tłustochowicz 2016 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne opracowano na podstawie wytycznych EULAR 2015</p> <p><u>Leczenie:</u></p> <p>Zasady nadrzędne:</p> <ol style="list-style-type: none"> ŁZS jest heterogenną i potencjalnie ciężką chorobą, która może wymagać leczenia wielodyscyplinarnego. 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. 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. 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. W czasie leczenia chorego na ŁZS powinny być wzięte pod uwagę objawy pozastawowe, zespół metaboliczny, choroby sercowo-naczyniowe i inne choroby współistniejące. <p>Zalecenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> Leczenie powinno być ukierunkowane na osiągnięcie celu, jakim jest osiągnięcie remisji lub alternatywnie, minimalnej/niskiej aktywności choroby poprzez regularne monitorowanie i odpowiednie dostosowywanie terapii. U chorych na ŁZS można stosować NLPZ w celu złagodzenia zmian i objawów ze strony układu mięśniowo-szkieletowego. 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. Miejscowe wstrzyknięcia gl kokortykosteroidów (GKS) powinny być rozważone jako leczenie uzupełniające w ŁZS; ostrożnie można rozważyć podanie GKS systemowo w najniższej skutecznej dawce. U chorych z aktywnym zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, powinno się wdrożyć leczenie bLMPCh, zwykle inhibitorem TNF. U chorych z zapaleniem stawów obwodowych i nieadekwatną odpowiedzią na co najmniej jeden ksLMPCh, u których inh bitory TNF są nieodpowiednie, należy rozważyć zastosowanie bLMPCh ukierunkowanych na szlaki IL-12/23 lub IL-17. 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).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>8. 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.</p> <p>9. 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.</p> <p>10. U chorych, którzy nie odpowiedzieli adekwatnie na leczenie bLMPCh, powinno się rozważyć zmianę na inny bLMPCh, w tym zmianę na inny inhibitor TNF.</p> <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>SSR 2015 (Hiszpania) <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Zalecenia ogólne:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ŁZS jest przewlekłą zapalną chorobą układu mięśniowo-szkieletowego, której rozpoznaniem, leczeniem i kontrolą ewolucyjną powinni zająć się reumatolodzy. (Rekomendacja: D; stopień zgodności: 100%) 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%) 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%) 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%) 5. Profil ryzyka sercowo-naczyniowego musi być brany pod uwagę podczas oceny i doborzenia leczenia u tych pacjentów. (Rekomendacja: D; stopień zgodności: 100%) 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%) <p><u>Zalecenia szczegółowe:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 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%) 2. DMARD (MTX, LEF, SSZ) są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu aktywnego obwodowego ŁZS. (Rekomendacja: C; poziom dowodów: 2b; stopień zgodności: 100%) 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%) 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%)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>5. Leczenie biologiczne jest zalecane u pacjentów z obwodowym ŁZS opornym na co najmniej jeden DMARD. (Rekomendacja: A; poziom dowodów: 1b; stopień zgodności: 100%)</p> <p>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%)</p> <p>7. U pacjentów z obwodowym ŁZS i po niepowodzeniu TNFi zaleca się zmianę na inną terapię biologiczną, a bo 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%)</p> <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>PSR 2015 (Portugalia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Obwodowe zapalenie stawów:</u></p> <p>1. Leczenie biologiczne należy rozważyć u pacjentów, u których ≥ 5 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)</p> <p>2. 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)</p> <p>3. 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 $\geq 0,6$ jdn po 3 mies. i $\geq 1,2$ 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)</p> <p><u>Choroba osiowa:</u></p> <p>4. 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)</p> <p>5. Do leczenia biologicznego można zakwalifikować chorych z aktywną chorobą, określoną przez BASDAI ≥ 4 lub ASDAS $\geq 2,1$, w dwóch niezależnych przypadkach, z co najmniej miesięczną przerwą i pozytywną opinią reumatologa. Poziom zgodności: 8,9 (1,5)</p> <p>6. Niepowodzenie definiuje się jako aktywną chorobę pomimo ciągłego stosowania ≥ 2 NLPZ w ciągu 1-3 mies., w maks. zalecanych lub tolerowanych dawkach (o ile nie ma przeciwwskazań). Poziom zgodności: 8,7 (1,4)</p> <p>7. Odpowiedź na leczenie należy ocenić po ≥ 3 mies. ciągłego stosowania terapii biologicznej. Kryteria odpowiedzi to: spadek BASDAI $\geq 50\%$ lub ≥ 2 jdn (0-10) albo spadek ASDAS $\geq 1,1$ jdn. Poziom zgodności: 8,9 (1,3)</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje															
	<p>Zapalenie przyczepów ścięgien:</p> <p>8. 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)</p> <p>9. 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)</p> <p>10. Leczenie biologiczne jest zalecane u pacjentów z utrzymującym się (≥3 mies) czynnym zapaleniem przyczepów ścięgien, którzy nie zareagowali na NLPZ oraz miejscowe wstrzyknięcia CS. Poziom zgodności: 8,2 (1,7)</p> <p>Zapalenie palców:</p> <p>11. 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)</p> <p>12. Aktywne zapalenie palców należy określić na podstawie objawów klinicznych, zgodnie z opinią reumatologa, uwzględniając obrzęk i tkliwość oraz wpływ choroby na czynności życia codziennego, prawność fizyczną i jakość życia pacjenta (pomocne mogą być PDUS i MRI). Poziom zgodności: 9,1 (1,1)</p> <p>13. Leczenie biologiczne jest zalecane u pacjentów z utrzymującym się (≥3 mies) aktywną chorobą, którzy nie odpowiedzieli na NLPZ, DMARD i ≥2 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><i>Poziom dowodów naukowych: nie podano.</i></p> <p><i>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)</i></p>															
<p>GRAPPA 2015 (międzynarodowe)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p>Ogólne zasady:</p> <p>1. Cel terapii pacjentów z PsA:</p> <ol style="list-style-type: none"> Osiągnięcie możliwie najniższego poziomu aktywności choroby we wszystkich ocenianych domenach; Poprawa funkcjonowania, jakości życia, samopoczucia oraz jak największe zapobieganie uszkodzeniom strukturalnym; Uniknięcie lub minimalizacja pow kłań, zarówno nieleczonej choroby, jak i terapii (profesjonaliści: 92,6%, pacjenci: 80%). <p>2. 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 (profesjonaliści: 83,7%, pacjenci: 80%).</p> <p>3. Ocena kliniczna powinna obejmować objawy zgłaszane przez pacjenta, obszerny wywiad, badanie fizykalne, regularnie uzupełniane badaniami laboratoryjnymi i technikami obrazowania (RTG, USG, MRI). W miarę możliwości należy stosować szeroko akceptowane skale oceny zwalidowane dla PsA (profesjonaliści: 88,9%, pacjenci: 80%).</p> <p>4. Należy przeprowadzić dokładną ocenę chorób współistniejących (m.in. otyłości, zespołu metabolicznego, dny moczanowej, cukrzycy, chorób sercowo-naczyniowych, chorób wątroby, depresji, lęku) (profesjonaliści: 85,2%, pacjenci: 100%)</p> <p>5. 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 (profesjonaliści: 89,6%, pacjenci: 80%).</p> <p>6. 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 (profesjonaliści: 89,6%, pacjenci: 80%)</p> <p>Terapie przypisane do wskazań PsA z informacją o poziomie rekomendacji:</p> <table border="1" data-bbox="376 1778 1445 2007"> <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> </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	-	-
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	-	-												

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
	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 biologicznie	NLPZ, prosta analgeza, fizjoterapia, TNFi	IL-17i, CS (zastrzyki w staw krzyżowo-biodrowy), bisfosfoniany, IL-12/23i	DMARD, IL-6i, CD20i	-
	Osiowe ŁZS, niewystarczająca odpowiedź na leczenie biologiczne	prosta analgeza, 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 (ETA), IL-12/23i, IL-17i, PDE-4i	-	-
	Łuszczyca plackowata	terapie powierzchniowe, fototerapia, DMARD (MTX, LEF, CSA), TNFi, IL-12/23i, IL-17i, PDE-4i	-	-	-
	Łuszczyca paznokci	TNFi, IL-12/23i	terapie powierzchniowe, DMARD (CSA, LEF, MTX, ACI), IL-17i, PDE-4i	-	-
<p>terapie 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>					

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**, **blMPCCh** – biologiczne leki modyfikujące przebieg choroby, np. inhibitory TNF, IL-17, IL-12/23 (ang. biological disease-modifying antirheumatic drugs); **CASPAR** – CIAssification criteria for Psoriatic ARthritis; **cDMARDs**; **csDMARDs**, **klMPCCh**, **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** – zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

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

Tabela 21. 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			
prof. Brygida Kwiatkowska, KK w dz. reumatologii					
Inhibitory TNF-alfa⁷	Okolo 60% chorych w programie lekowym	Okolo 59%	x		Najtańsza opcja leczenia w przypadku etanerceptu i adalimumabu ze względu na leki biopodobne
Inhibitory IL-17⁸	Okolo 38% w programie lekowym	Okolo 39%		x	Niezwykła skuteczność na współistniejące zmiany skórne
Tofacytyrib	Okolo 0,25%	Okolo 0,25%			Krótki czas działania i forma podania. Terapia istotna u osób młodych planujących rodzicielstwo i aktywnych zawodowo
Upadacytyrib	Okolo 0,05%	Okolo 0,5%			Krótki czas działania i forma podania. Terapia istotna u osób młodych planujących rodzicielstwo i aktywnych zawodowo
dr Iwona Dankiewicz-Fares KW w dz. Reumatologii					
NLPZ	Większość chorych z ŁZS	Po zastosowaniu ocenianej terapii zmniejszenie chorych stosujących NLPZ o okolo 60-70%	X		Technologia najtańsza, ale mało skuteczna, najczęściej stosowana u chorych w połączeniu z pozostałymi zalecanymi w tym wskazaniu lekami
Konwencjonalne leki modyfikujące przebieg choroby – LMPCH (metotreksat, sulfasalazyna, leflunomid)	Większość chorych z ŁZS	Włączenie do leczenia ocenianej terapii powinno wiązać się z kontynuacją leczenia lekami z grupy LMPCH			
Leki biologiczne i inhibitory JAK⁹	Okolo 1%	Dodatkowe zwieszenie liczby chorych stosujących leki biologiczne		X	W połączeniu z lekami z grupy LMPCH – opcja terapeutyczna dająca najwyższy odsetek remisji
dr hab. Irena Walecka-Herniczek KW w dz. dermatologii i wenerologii					
Inhibitory TNF-alfa⁷	Okolo 61-63% chorych w programie lekowym	Okolo 61-63%	x		Najtańsza opcja w przypadku wyboru etanerceptu i adalimumabu ze względu na wykorzystanie leków biopodobnych
Inhibitory IL-17⁸	Okolo 32-35% w programie lekowym	Okolo 27-28%			Duża skuteczność na współistniejące zmiany skórne i okolice szczególne PsO
Inhibitory JAK⁹ wyżej	Okolo 4-5%	Okolo 4-5%			Krótki okres działania i wygodna forma galenowa terapia ceniona przez osoby z planami prokreacyjnymi i aktywne zawodowo

⁷ refundowane w ramach programu: adalimumab (ADA), etanercept (ETA), infl ksymab (INF), golimumab (GOL), certolizumab pegol (CPG)

⁸ refundowane w ramach programu: sekukinumab (SEK), iksekizumab (IXE)

⁹ refundowane w ramach programu: tofacytyrib (TOF)

Prof. Kwiatkowska oraz dr Walcecka-Herniczek wskazały, że w przypadku objęcia refundacją ryzankizumabu w leczeniu łuszczykowego zapalenia stawów udział technologii pozostaną na dość zbliżonym poziomie, przy czym dr Walecka-Herniczek wskazała, że objęcie refundacją ryzankizumabu prawdopodobnie wpłynie na zmniejszenie udziału inhibitorów interleukiny 17 (do której zalicza się m.in. sekukinumab, iksekizumab). Ponadto eksperci zwrócili uwagę na następujące problemy i aspekty dodatkowe:

- Łuszczykowe zapalenie stawów jest bardzo heterogenną chorobą wymagającą indywidualnego doboru leków dostosowanych do poszczególnego pacjenta. Heterogenność choroby oraz liczne schorzenia współistniejące wymagają stosowania leków o różnych mechanizmach działania, gdyż skuteczność najtańszej grupy leków (inhibitory TNF-alfa) jest stwierdzana tylko u około 30-50% chorych a po nieskuteczności dwóch leków z tej grupy wymagana jest zmiana leczenia na lek o innym mechanizmie działania.
- Skuteczne hamowanie procesu zapalnego toczącego się w całym organizmie u chorych na ŁZS może zredukować liczbę powikłań sercowo-naczyniowych, postęp miażdżycy, cukrzycę, depresję i szereg innych schorzeń. Wymaga to stałego kontrolowania choroby co jest możliwe poprzez możliwość indywidualnego doboru leków i ich różnorodny mechanizm działania.
- Aktualnie nie są refundowane żadne leki działające na kluczowe w tej chorobie cytokiny prozapalne takie jak IL12/23 i IL-23.

Eksperti proponują również rozwiązanie związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu. – Wprowadzenie kompleksowej i szybkiej ścieżki diagnostycznej dla ŁZS oraz algorytmów diagnostycznych dla lekarzy POZ i innych specjalistów w tym również reumatologów.

Dr Dankiewicz-Fares wskazała, że potencjalnym problemem związanym ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia jest spotykana u części chorych zarówno pierwotna jak i wtórna nieskuteczność leczenia na stosowane obecnie produkty terapeutyczne.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022 poz. 111), 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 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 22. 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
infliximabum	Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	2,79
certolizumabum pegol	Cimzia, roztwór do wstrzykiwań w amp.- strz., 200 mg/ml	4,54

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Średnia cena za jednostkę substancji (dane za 2021)
golimumabum	Simponi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	58,00
ixekizumabum	Taltz, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/ml	29,35
sekukinumabum	Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	10,33
tofacytynibum	Xeljanz, tabl. powł., 5 mg	6,84

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 23. 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	<p>Potencjalnymi, realnymi komparatorami dla ryzankizumabu w zdefiniowanej populacji docelowej, stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną, w pierwszej kolejności są leki z grupy inhibitorów IL-17: iksekizumab oraz sekukinumab.</p> <p>Produkt leczniczy Skyrizi ma być finansowany w Polsce w leczeniu ŁZS w ramach Programu lekowego leczenia aktywnej postaci łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS). W związku z tym w celu uzupełnienia analizy rozpatrywane będą również pozostałe komparatory będące terapiami obecnie stosowanymi w Programie lekowym B.35. tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab oraz tofacytynib.</p>	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 z 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 Skyrizi, zawierającego ryzankizumab w leczeniu aktywnej i ciężkiej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych.

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

Tabela 24. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów. <ul style="list-style-type: none"> z ustalonym rozpoznaniem ŁZS postawionym na podstawie kryteriów CASPAR; z aktywną i ciężką postacią choroby; z niezadowalającą odpowiedzią na stosowane dotychczas leki zgodnie z rekomendacjami EULAR/GRAPPA/ASAS. 	Niezgodna z kryteriami włączenia	Brak uwag
Interwencja	<u>Ryzankizumab (RIS)</u> W dawce 150 mg we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni (dwa wstrzyknięcia dawki 75 mg w ampułko-strzykawce lub jedno wstrzyknięcie dawki 150 mg we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lub w ampułkostrzykawce). Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi po 16 tygodniach leczenia.	Inna niż wymieniona	Brak uwag
Komparatory	Leki finansowane obecnie w Programie lekowym B.35: <ul style="list-style-type: none"> adalimumab certolizumab pegol etanercept golimumab infliksymab iksekizumab sekukinumab tofacytynib Dawkowanie zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.	Inne niż wymienione	Komparatory wybrane w sposób prawidłowy
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (np. zgodnie z kryteriami ACR lub PsARC); remisja choroby; nawrót choroby; jakość życia związana ze stanem zdrowia (np. na podstawie wyników kwestionariusza HAQ-DI, SF-36, DLQI); ocena zapalenia przyczepów ścięgniętych (enthesitis); ocena zapalenia palców (dactylitis); 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> nasilenie zmian skórnych (ocena w skali PASI); nasilenie zmęczenia (np. skala FACIT-F); profil bezpieczeństwa (m.in. ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane). 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa). Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa). badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji). badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie. publikacje pełnotekstowe oraz abstrakty konferencyjne zawierające wyniki będące uzupełnieniem publikacji pełnotekstowych oraz abstrakty konferencyjne badań nieopublikowanych w postaci pełnotekstowej, których punkty końcowe są spójne ze zdefiniowanymi kryteriami włączenia 	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe	Brak uwag
Inne kryteria	włączano publikacje w języku polskim lub angielskim;		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 dodatkowo wyszukał strony internetowe FDA, EMA, URPLWMIpB, ADRReports, WHO UMC. Jako datę wyszukiwania podano 25 kwietnia 2022 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 14 listopada 2022 r. W wyniku wyszukiwań własnych, analitycy Agencji nie odnaleźli żadnych dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca nie odnalazł badań umożliwiających bezpośrednie porównania ryzankizumabu z żadnym z aktywnych komparatorów. W AKL przedstawiono wyniki 2 badań RCT porównujących RIS z placebo, tj. KEEPSAKE 1 (publikacja Kristensen 2021), przeprowadzone w populacji nieleczonej biologicznie oraz KEAPsAKE 2 (publikacja Östör 2021) przeprowadzone w populacji wcześniej leczonej biologicznie. Wyniki uzupełniono danymi pochodzącymi z badania NCT02719171 (ab. konf. Mease 2018a oraz ab. konf. Mease 2018b). Dodatkowo w wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych opracowań wtórnych spełniających kryterium populacji i interwencji.

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących RIS z komparatorami, wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej dostarczonej przez wnioskodawcę (NMA 2022). Dane NMA zaprezentowano dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie dla podgrup chorych wcześniej leczonych (*biologic-experienced*) i nieleczonych (*biologic-naïve*) biologicznie.

Badania dla komparatorów uwzględnione w NMA i przeprowadzone w populacji *biologic-naïve* to: ADEPT (adalimumab), RAPID-PsA (certolizumabu pegol), Mease 2004 (etanercept), GO-REVEAL (golimumab), IMPACT

2 (infliksymab); EXCEED (sekukinumab), OPAL-BROARDEN (tofacytynib), SPIRIT-H2H i SPIRIT-P1 (iksekizumab); w populacji *biologic-experienced* badanie SPIRIT-P2 (iksekizumab) oraz badania przeprowadzone dla obu subpopulacji (*biologic-naïve*, *biologic-experienced*), tj. FUTURE 2, FUTURE 3 i FUTURE 5 (sekukinumab).

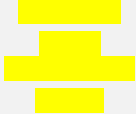

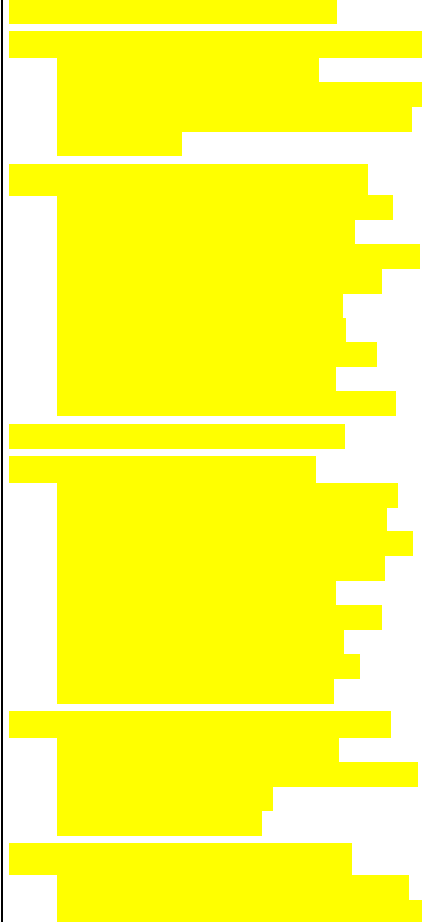
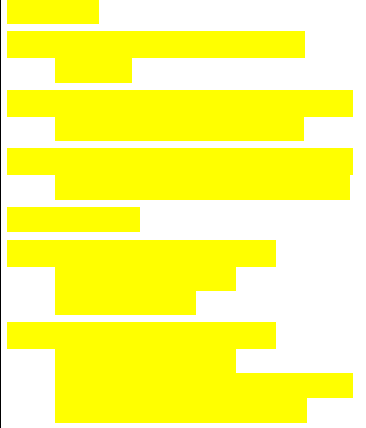
W niniejszej AWA zostały przedstawione kluczowe wyniki bezpośrednich badań RCT KEAPsAKE 1 i KEAPsAKE 2 oraz wyniki metaanalizy sieciowej, dostarczone przez wnioskodawcę w zakresie odpowiedzi na leczenie według kryteriów ACR (ACR20, ACR 50, ACR70), odpowiedzi na leczenie według wskaźnika PASI (PASI75, PASI90, PASI 100), odpowiedzi na leczenie według kryteriów PsARC oraz jakości życia.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano skróconą charakterystykę badań KEEPsAKE 1, KEEPsAKE 2 i dokumenty NMA 2022. Charakterystykę wszystkich badań włączonych do porównania pośredniego, można znaleźć w AKL wnioskodawcy w rozdziale 4.6.

Tabela 25. Skrócowa charakterystyka wybranych badań dla ryzankizumabu włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
KEEPsAKE 1 (Kristensen 2021) <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, z grupą kontrolną placebo, fazy III wieloośrodkowe (186 ośrodków badawczych w 38 krajach) <u>zaślepienie:</u> tak, podwójne <u>hipoteza:</u> superiority <u>okres obserwacji:</u> 24 tyg. (z kontrolą placebo), 204 tyg. leczenia aktywnego <u>interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> ryzankizumab s.c. w dawce 150 mg w tygodniu 0, 4 i 16. placebo (PBO) s.c. w tygodniu 0, 4 i 16. 	<u>Kluczowe kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; aktywne łuszczycowe zapalenie stawów (początek objawów ≥ 6 miesięcy, spełnienie kryteriów CASPAR, ≥ 5 z 68 tkliwych i ≥ 5 z 66 obrzękniętych stawów, ≥ 1 erozja rozpoznana na podstawie centralnego odczytu RTG (ręce i/lub stopy) lub poziom hsCRP $\geq 3,0$ mg/l oraz aktywna łuszczycy plackowata (≥ 1 płytka łuszczycowa o średnicy ≥ 2 cm lub łuszczycy paznokci)); brak wystarczającej odpowiedzi, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania ≥ 1 ksLMPCh; wcześniejsze stosowanie celowanych syntetycznych leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby było dozwolone; <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie leków biologicznych. <u>Liczba pacjentów:</u> RIS 150 mg: N=483 PBO: N=481	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20/50/70 w 24 tyg. <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20/50/70 w 16 tyg. odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PASI 90; minimalna aktywność choroby (MDA, minimal disease activity); ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgniastych (LEI, Leeds Enthesitis Index); ustąpienie zapalenia palców (LDI, Leeds Dactylitis Index); jakość życia (HAQ-DI, SF-36 - 36-Item Short-Form Health Survey Physical Component SummaryPCS); łuszczycy paznokci (mNAPSI modified Nail Psoriasis Severity Index, PGA-F - Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis Score); nasilenie zmęczenia wg FACIT score; progresja radiologiczna (PsA-modified Total Sharp Score PsA-mTSS); ocena bezpieczeństwa.
KEEPsAKE 2 (Östör 2021) <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie	Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, międzynarodowe, z grupą kontrolną placebo, fazy III, wieloośrodkowe (99 ośrodków badawczych w 23 krajach) <u>zaślepienie:</u> tak, podwójne <u>hipoteza:</u> superiority <u>okres obserwacji:</u> 24 tyg. (z kontrolą placebo), 208 tyg. leczenia aktywnego	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż.; aktywne łuszczycowe zapalenie stawów zdefiniowane jako obecność ≥ 5 tkliwych stawów i ≥ 5 obrzękniętych stawów, spełnienie kryteriów CASPAR, z objawami ≥ 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym i aktywną łuszczycą plackowatą z ≥ 1 płytką łuszczycową o średnicy ≥ 2 cm lub zmiany na paznokciach odpowiadające 	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20/50/70 w 24 tyg. <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami ACR20/50/70 w 16 tyg. odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami PASI 90;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ryzankizumab s.c. w dawce 150 mg w tygodniu 0., 4. i 16. <p>W otwartej części badania RIS 150 mg co 12 tygodni do 208. tygodnia.</p> <ul style="list-style-type: none"> placebo (PBO) s.c. w tygodniu 0., 4. i 16 	<p>łuszczycy podczas badania przesiewowego;</p> <ul style="list-style-type: none"> braki skuteczności biologicznego leczenia po ≥ 12 tygodniach leczenia lub nietolerancja jednego lub dwóch leków biologicznych; brak skuteczności leczenia ksLMPCh po ≥ 12 tygodniach leczenia, brak tolerancji lub przeciwwskazania do stosowania metotreksatu, sulfasalazyny, leflunomidu, apremilastu, bucylaminy, iguratymodu lub cyklosporyny A; wcześniejsze stosowanie leków biologicznych, z wyjątkiem inhibitorów IL-23, IL-12/23 lub IL-17; odstawienie leków biologicznych w określonym czasie przed pierwszym leczeniem w ramach badania: ≥ 4 tygodnie dla etanerceptu; ≥ 8 tygodni dla adalimumabu, infliksymabu, certolizumabu, golimumabu i abataceptu; <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie leków biologicznych będących antagonistami IL-23, IL-12/23 lub IL-17. <p><u>Liczba pacjentów:</u> RIS 150 mg: N=224 PBO: N=219</p>	<ul style="list-style-type: none"> minimalna aktywność choroby (MDA, minimal disease activity); ustąpienie zapalenia przyczepów ścięgnistych (LEI, Leeds Enthesitis Index); ustąpienie zapalenia palców (LDI, Leeds Dactylitis Index); jakość życia (HAQ-DI, SF-36 - 36-Item Short-Form Health Survey Physical Component SummaryPCS); łuszczycy paznokci (mNAPSI modified Nail Psoriasis Severity Index, PGA-F - Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis Score); nasilenie zmęczenia wg FACIT score; progresja radiologiczna (PsA-modified Total Sharp Score PsA-mTSS); ocena bezpieczeństwa.
			

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił ocenę wiarygodności randomizowanych badań włączonych do NMA według zaleceń Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego dla ocenianych badań zostało ocenione jako niskie lub nieznane. Ocena niejasnego ryzyka dotyczyła najczęściej domen dotyczących zaślepienia oraz ukrycia kodu randomizacji. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach włączonych do NMA

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i chorych	Zaślepienie oceny efektów leczenia	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów	Ogólne ryzyko
KEEPSAKE 1	Niskie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
KEEPSAKE 2	Niskie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
NCT02719171	Niskie	Średnie	Średnie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
ADEPT	Niskie	Średnie	Średnie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
EXCEED	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
FUTURE 2	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
FUTURE 3	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
FUTURE 5	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
GO-REVEAL	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
IMPACT 2	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Mease 2004a	Średnie	Średnie	Średnie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie
OPAL	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
RAPID-PsA	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
SPIRIT-H2H	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
SPIRIT-P1	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
SPIRIT-P2	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Badania KEEPSAKE 1, KEEPSAKE 2 oraz NCT02719171 oceniono na 4/5 w skali Jadad (brak opisu zaślepienia). Ocenę jakości badań dla komparatorów w skali Jadad oceniono w większości przypadków na 4-5 punktów (bez podania ocen dla poszczególnych badań). Jedynie badanie SPIRIT-H2H zostało ocenione na 3 punkty ze względu na brak zaślepienia i brak opisu zaślepienia. W ocenie Analityków na 3 punkty w skali Jadad powinno zostać ocenione badanie ADEPT, w którym nie przedstawiono szczegółów związanych z przeprowadzeniem procedury randomizacji oraz sposobu utrzymania zaślepienia wśród personelu medycznego, a także badanie Mease 2004, gdzie nie były dostępne informacje o sposobie utajnienia randomizacji.

Ograniczenia badań według wnioskodawcy (rozdział 11 AKL wnioskodawcy):

- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ryzankizumab z iksekizumabem czy sekukinumabem. Nie odnaleziono również badań bezpośrednio porównujących RIS z certolizumabem pegol, etanerceptem, golimumabem, infliksymabem, czy tofacytynibem. Dlatego też, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, porównawcza ocena RIS względem wybranych komparatorów została przedstawiona na podstawie porównania pośredniego (NMA) dostarczonego przez Wnioskodawcę. Należy jednak mieć na uwadze, że porównanie pośrednie (w tym NMA) cechuje mniejsza wiarygodność niż porównanie bezpośrednie, przez co wyniki NMA należy traktować z większą ostrożnością. Wyniki dla RIS dla punktów rozpatrywanych w ramach NMA zostały uwzględnione na podstawie danych z badania KEEPSAKE 1 oraz KEEPSAKE 2;
- Wyniki badania NCT02719171 ekstrahowano z abstraktów konferencyjnych (ab konf. Mease 2018a, ab konf. Mease 2018b, ab konf. Mease 2018c) ze względu na brak opublikowanej pełnej publikacji;
- Populacja chorych uczestnicząca w badaniach jest szersza niż określona szczegółowo kryteriami włączenia do Programu lekowego B.35;

- Wyniki dotyczące skuteczności nie były dostępne dla okresu obserwacji dłuższego niż 24 tygodnie, jednak w dokumencie EMA 2021 zwrócono uwagę na utrzymywanie się efektu terapeutycznego do 52 tygodnia;
- Nie odnaleziono badań obserwacyjnych, na podstawie których możliwa byłaby ocena praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów.

Ograniczenia wg analityków Agencji:

- Metaanaliza sieciowa porównująca RIS z komparatorami została przeprowadzona w populacji pacjentów z ŁZS w stopniu od umiarkowanego do ciężkiego, natomiast do proponowanego programu lekowego, w ramach którego będzie dostępne leczenie wnioskowaną terapią mogą zostać włączeni pacjenci z ciężką postacią choroby.

4.1.3.3. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wnioskodawca wskazał na następujące ograniczenia analizy klinicznej:

- Włączone do NMA badania różniły się pod kątem możliwości i rodzaju leczenia wspomagającego stosowanego w czasie trwania badania;
- Populacja chorych w badaniach włączonych do NMA nieznacznie różniła się między poszczególnymi badaniami (m.in. w zakresie kryteriów włączenia, danych demograficznych czy liczebności);
- Nie ze wszystkich badań możliwym było przeprowadzenie ekstrakcji wyników dla tych samych punktów końcowych. W związku z tym dla różnych punktów końcowych przeprowadzono ekstrakcję z różnej liczby badań;
- Wszystkie badania były randomizowane i podwójnie zaślepione z wyjątkiem badania SPIRIT-H2H, które było badaniem typu open-label, wiąże się z tym ryzyko niepewności błędów;
- Część wyników została odczytana z wykresów w związku z czym wiąże się ryzyko niepewności;
- Na podstawie dostępnych danych nie było możliwe porównanie skuteczności i bezpieczeństwa RIS i komparatorów dla okresu obserwacji dłuższego niż 24 tygodnie, ze względu na brak danych dla wspólnej referencji (PBO) dla dłuższego okresu obserwacji. W większości badań włączonych do analizy po określonym czasie chorzy przechodzili z fazy kontrolowanej placebo do fazy otwartej, w której wszyscy uczestnicy badania otrzymywali substancję czynną. Należy jednak mieć na uwadze, że prowadzenie długoterminowych badań z udziałem ramienia PBO jest problematyczne ze względów etycznych;
- W przypadku niektórych punktów końcowych, przedstawione w raporcie wyniki NMA były do pewnego stopnia ograniczone przez niedostatek dostępnych danych z badań klinicznych u chorych z ŁZS (mała liczba włączonych badań dla danego komparatora lub brak prezentacji danych dla punktów końcowych spełniających kryteria włączenia). Dlatego też wyniki NMA należy rozpatrywać z ostrożnością;
- W ramach NMA nie była wykonywana szczegółowa analiza bezpieczeństwa z uwagi na fakt niedostępności wyników z porównywalnych okresów obserwacji dla poszczególnych badań. Metaanaliza sieciowa nie jest odpowiednim narzędziem oceny profilu bezpieczeństwa m.in. ze względu na różnice w definicjach populacji chorych otrzymujących PLC w poszczególnych badaniach (różnice są przyczyną braku homogeniczności ramion PLC – różna ekspozycja na lek może skutkować fałszywymi wnioskami dot. profilu bezpieczeństwa).

Analitycy Agencji nie zidentyfikowali dodatkowych ograniczeń AKL. Najważniejszym ograniczeniem wpływającym na wiarygodność przeprowadzonej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje, a także brak porównań z wybranymi komparatorami w zakresie analizy bezpieczeństwa.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki badań RCT KEEPsAKE 1 i KEEPsAKE 2 porównujących RIS z PBO oraz wyniki porównania pośredniego RIS z komparatorami pochodzące z metaanalizy sieciowej dostarczonej przez Wnioskodawcę.

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 50/75/90/100 (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 zajęłą powierzchnię w czterech lokalizacjach – głowa, tułów, kończyny górne, kończyny dolne w zakresach od 0 (< 10%) do 6 (90–100%). Maksymalny wynik skali wynosi 72 punkty. Im wyższy wynik, tym nasilenie łuszczycy jest większe. W badaniach klinicznych stosuje się wskaźnik PASI 75 oraz PASI 90, co oznacza odpowiednio 75-procentową i 90-procentową redukcję zmian po zastosowanym leczeniu.
- 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.
- Minimalna aktywność choroby (MDA) została zdefiniowana jako spełnienie 5 z następujących 7 kryteriów: liczba bolesnych stawów ≤ 1 , liczba obrzękniętych stawów ≤ 1 , nasilenie zmian skórnych: wskaźnik aktywności i ciężkości łuszczycy (PASI) ≤ 1 lub pokrycie powierzchni ciała (body surface area – BSA) $\leq 3\%$, ocena bólu przez chorego na wizualnej skali analogowej (visual analogue scale – VAS) $\leq 15/100$, ocena ogólna choroby przez chorego $\leq 20/100$, wynik w kwestionariuszu oceny stanu zdrowia (HAQ) $\leq 0,5/3$, liczba bolesnych przyczepów ścięgniętych ≤ 1 .
- Kwestionariusz FACIT-F jest 13-elementowym narzędziem przeznaczonym do oceny zmęczenia i jego wpływu na codzienne czynności i funkcjonowanie w wielu chorobach przewlekłych. Obejmuje takie elementy, jak zmęczenie, osłabienie, apatię, brak energii oraz wpływ tych uczuć na codzienne funkcjonowanie. Każdy z elementów ocenia się dla ostatnich 7 dni w skali od 0 do 4, przy czym 0 oznacza brak wpływu zmęczenia na jakość życia, a 4 – bardzo silne zmęczenie. Wynik całkowity mieści się w granicach od 0 do 52 punktów, a wyższy wynik świadczy o silniejszym zmęczeniu odczuwanym przez chorego.

4.2.1.1. Wyniki porównania bezpośredniego (KEEPSAKE 1, KEEPSAKE 2)

Charakterystyka pacjentów

Badanie KEEPSAKE 1 było próbą RCT porównującą stosowanie ryzankizumabu z placebo w populacji osób z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów, nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi. Do badania włączono 483 os. w grupie RIS i 481 os. w grupie PBO. Mężczyźni stanowili kolejno 52,2% oraz 48,6%. Mediana wieku wyniosła 52 lata, ok. 94% stanowili pacjenci rasy kaukaskiej.

Badanie KEEPSAKE 2 było próbą RCT porównującą stosowanie ryzankizumabu z placebo w populacji osób z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów, leczonych wcześniej lekami biologicznymi, z wyjątkiem inhibitorów IL-23, IL-12/23 lub IL-17. Do badania włączono 224 os. w grupie RIS i 219 os. w grupie PBO. Mężczyźni stanowili kolejno 44,6% oraz 45,2%. Mediana wieku wyniosła 53 lata w grupie badanej oraz 52 lata w grupie kontrolnej. Ponad 95% populacji stanowili pacjenci rasy kaukaskiej.

Wybrane wyniki w zakresie skuteczności klinicznej

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wyników badań KEEPSAKE 1 i KEEPSAKE 2 uzyskanych dla ocenianej interwencji w porównaniu z placebo, w zakresie wybranych punktów końcowych.

Ryzankizumab okazał się IS lepszy niż placebo w zakresie ACR20/50/70, odsetka pacjentów z PASI 90, minimalnej aktywności choroby oraz parametrów dotyczących jakości życia.

Dla wszystkich pozostałych punktów końcowych (z wyjątkiem zahamowania progresji radiologicznej w skali mTSS) ocenianych w omawianych badaniach ryzankizumab uzyskał IS przewagę nad placebo. Więcej szczegółów dotyczących porównania bezpośredniego ryzankizumabu z placebo w zakresie skuteczności klinicznej (m.in. dodatkowe punkty końcowe, wyniki dla innych okresów obserwacji, wyniki dla abst. konf. Mease 2018a i Mease 2018b) można znaleźć w rozdziale 6. AKL wnioskodawcy.

Tabela 27. Wyniki porównania bezpośredniego ryzankizumabu 150 mg podawanym w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 12 tygodni z placebo w zakresie skuteczności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	RIS n/N (%)	PBO n/N (%)	RIS vs PBO		
					OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
ACR20	KEEPSAKE 1	24 tyg.	277/483 (57,3)	161/481 (33,5)	2,67 (2,06; 3,47)	0,24 (0,18; 0,30)	TAK
	KEEPSAKE 2		115/224 (51,3)	58/219 (26,5)	2,93 (1,97; 4,36)	0,25 (0,16; 0,34)	TAK
ACR50	KEEPSAKE 1	24 tyg.	162/483 (33,5)	54/481 (11,2)	3,99 (2,84; 5,61)	0,22 (0,17; 0,27)	TAK
	KEEPSAKE 2		59/224 (26,3)	20/219 (9,2)	3,56 (2,06; 6,15)	0,17 (0,10; 0,24)	TAK
ACR70	KEEPSAKE 1	24 tyg.	74/483 (15,3)	23/481 (4,8)	3,60 (2,21; 5,86)	0,11 (0,07; 0,14)	TAK
	KEEPSAKE 2		27/224 (12,1)	13/219 (5,9)	2,17 (1,09; 4,33)	0,06 (0,01; 0,11)	TAK
PASI 90	KEEPSAKE 1	24 tyg.	143/273 (52,4)	27/272 (9,9)	7,52 (4,64; 12,19)	0,33 (0,27; 0,40)	TAK
	KEEPSAKE 2		68/123 (55,3)	12/119 (10,1)	10,32 (5,16; 20,67)	0,44 (0,33; 0,54)	TAK
Minimalna aktywność choroby (MDA)	KEEPSAKE 1	24 tyg.	121/483 (25,1)	49/481 (10,2)	2,95 (2,06; 4,22)	0,15 (0,10; 0,20)	TAK
	KEEPSAKE 2		57/224 (25,4)	25/219 (11,4)	2,65 (1,58; 4,43)	0,14 (0,07; 0,21)	TAK

Wybrane wyniki w zakresie jakości życia

Wnioskodawca dokonał m.in. porównania oceny jakości życia u pacjentów leczonych ryzankizumabem w porównaniu do pacjentów leczonych placebo za pomocą kwestionariusza SF-36 (składowe: dotycząca fizycznego i dotycząca zdrowia psychicznego), oceny zmęczenia za pomocą skali FACIT-F, oceny niepełnosprawności przy użyciu kwestionariusza HAQ-DI.

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

- zmiana w punktacji SF-36 w 24 tyg. (różnica w poprawie punktacji składowej zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 wyniosła 3,3 (95% CI: 2,4; 4,2) w badaniu KEEPSAKE 1 oraz 3,9 (2,4; 5,3) w badaniu KEEPSAKE 2);
- zmiana punktacji w skali FACIT-F w 24 tyg. (różnica 2,6 (95% CI: 1,5; 3,7) dla badania KEEPSAKE 1 oraz 2,2 (95% CI: 0,6; 3,9) dla KEEPSAKE 2);

- poprawa punktacji HAQ-DI w 24 tyg. (różnica -0,20 (95% CI: -0,26; 0,14) dla badania KEEPsAKE 1 oraz -0,16 (95% CI: -0,26; 0,07) dla KEEPsAKE 2).

Wyniki 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 ryzankizumabem a placebo w zakresie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia.

Dodatkowo, wyniki porównania wskazują na brak IS różnic pomiędzy ryzankizumabem a placebo w zakresie częstości występowania wszystkich ocenianych zdarzeń niepożądanych. W czasie 24 tygodni zaobserwowano 1 zgon (81 letniego mężczyzny z powodu urosepsy) w grupie badanej w badaniu KEEPsAKE 1.

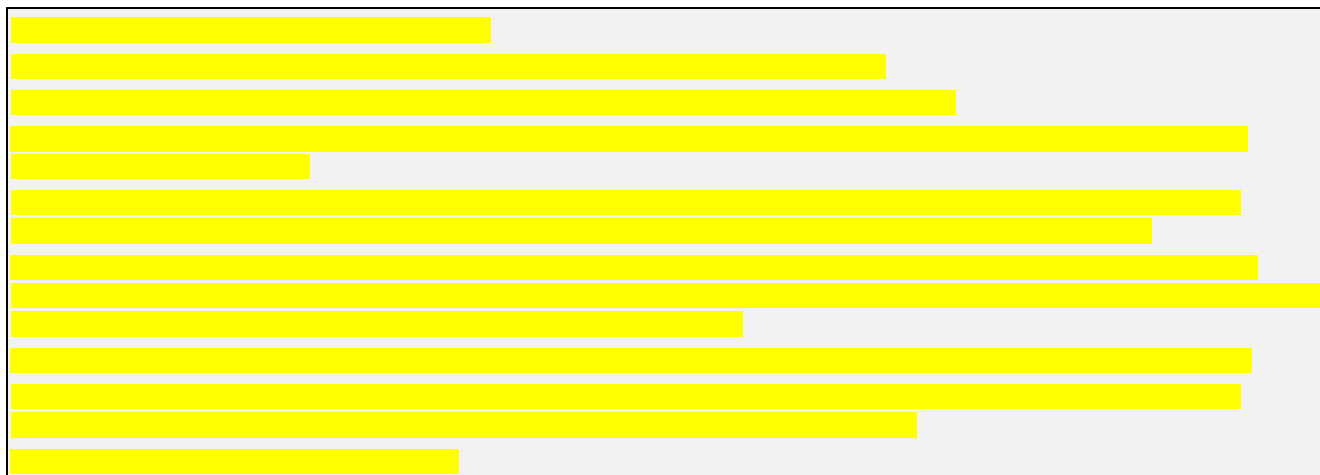
Więcej szczegółów znajduje się w rozdziale 7. AKL wnioskodawcy.

Tabela 28. Wyniki porównania bezpośredniego ryzankizumab 150 mg podawanym w tygodniach 0 i 4, a następnie w dawce podtrzymującej co 12 tygodni z placebo w zakresie skuteczności klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Okres obserwacji	RIS n/N (%)	PLC n/N (%)	RIS vs PBO		
					OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
Jakiegokolwiek AEs	KEEPsAKE 1	24 tyg.	195/483 (40,4)	186/481 (38,7)	1,07 (0,83; 1,39)	0,02 (-0,04; 0,08)	NIE
	KEEPsAKE 2		124/224 (55,4)	120/219 (54,8)	1,02 (0,70; 1,49)	0,01 (-0,09; 0,10)	NIE
Ciężkie (serious) AEs	KEEPsAKE 1	24 tyg.	12/483 (2,5)	18/481 (3,7)	0,66 (0,31; 1,38)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
	KEEPsAKE 2		9/224 (4,0)	12/219 (5,5)	0,72 (0,30; 1,75)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	KEEPsAKE 1	24 tyg.	4/483 (0,8)	4/481 (0,8)	1,00 (0,25; 4,00)	-0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	KEEPsAKE 2		2/224 (0,9)	5/219 (2,3)	0,39 (0,07; 2,01)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE

4.2.1.2. Wyniki porównania pośredniego (NMA 2022)





4.2.1.3. Zestawienie profili bezpieczeństwa na podstawie ChPL

W metaanalizie sieciowej NMA 2022 ryzankizumab został porównany pośrednio z aktywnymi komparatorami jedynie w zakresie skuteczności klinicznej. W NMA 2022 nie przeprowadzono porównania w zakresie bezpieczeństwa. W związku z powyższym w AKL wnioskodawca przedstawił porównanie profili bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyk Produktów Lecznicych dla ryzankizumabu oraz komparatorów, tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliksymab, sekukinumab, iksekizumab, tofacytynib. Przeprowadzone zestawienie zostało przedstawione w rozdziale 8. AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Wybrane informacje na podstawie ChPL Skyrizi

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych.

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

Tabela 30. Działania niepożądane ryzankizumabu na podstawie ChPL Skyrizi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenie i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg oddechowych*	Bardzo często
	Grzybica dermatofitowa**	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy***	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia****	Często
	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia*****	Często

*w tym: zakażenie dróg oddechowych (wirusowe, bakteryjne lub nieokreślone), zapalenie zatok (w tym ostre), nieżyt nosa, zapalenie nosogardła, zapalenie gardła (w tym wirusowe), zapalenie migdałków podniebiennych, zapalenie krtani, zapalenie tchawicy

** w tym: grzybica stóp, grzybica pachwin, grzybica skóry gładkiej, łupież pstry, grzybica dłoni, grzybica paznokci, zakażenie grzybicze skóry

*** w tym: ból głowy, napięciowy ból głowy, zatokowy ból głowy

**** w tym: uczucie zmęczenia, astenia

***** w tym: zasinienie, rumień, krwihak, krwotok, podrażnienie, ból, świąd, odczyn, obrzęk, stwardnienie, wysypka w miejscu wstrzyknięcia

Opis wybranych działań niepożądanych na podstawie ChPL Skyrizi

Zakażenia

Częstość występowania zakażeń wynosiła 75,5 zdarzeń/100 pacjentolat w badaniach klinicznych w łuszczycy i 43,0 zdarzeń/100 pacjentolat w badaniach klinicznych w łuszczycowym zapaleniu stawów, włączając

długotrwałe narażenie na ryzankizumab. W większości przypadków zakażenia nie były ciężkie, miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i nie prowadziły do zaprzestania stosowania ryzankizumabu. Częstość występowania ciężkich zakażeń wynosiła 1,7 zdarzeń/100 pacjentolat w badaniach klinicznych w łuszczycy i 2,6 zdarzeń/100 pacjentolat w badaniach w łuszczycowym zapaleniu stawów.

Immunogenność

Jak wszystkie białka o zastosowaniu leczniczym, ryzankizumab jest potencjalnie immunogeny. Wykrycie wytworzenia przeciwciał w znacznym stopniu zależy od czułości i swoistości zastosowanego testu.

U pacjentów leczonych ryzankizumabem w zalecanej dawce klinicznej przez okres do 52 tygodni w badaniach klinicznych w łuszczycy, związane z leczeniem przeciwciała przeciw lekowi i przeciwciała neutralizujące wykryto u odpowiednio 24% (263/1079) i 14% (150/1079) zbadanych pacjentów.

U większości pacjentów z łuszczycą obecność przeciwciał przeciw ryzankizumabowi, w tym przeciwciał neutralizujących, nie wiązała się ze zmianami w odpowiedzi klinicznej lub bezpieczeństwie stosowania. U nielicznych pacjentów (w przybliżeniu 1%: 7/1000 w 16. tygodniu i 6/598 w 52. tygodniu) z wysokimi mianami przeciwciał (> 128) odpowiedź kliniczna była zmniejszona. Częstość występowania odczynów w miejscu wstrzyknięcia jest liczbowo większa w grupach z przeciwciałami przeciw lekowi w porównaniu do grup bez przeciwciał przeciw lekowi w krótkim okresie (16 tygodni: 2,7% vs 1,3%) i dłuższym okresie leczenia (> 52 tygodnie: 5,0% vs 3,3%). Odczyny w miejscu wstrzyknięcia miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, żaden odczyn nie był ciężki i żaden nie prowadził do zaprzestania stosowania ryzankizumabu.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zakażenia

Ryzankizumab może zwiększać ryzyko zakażenia. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem, nawracającymi zakażeniami w wywiadzie lub znanymi czynnikami ryzyka zakażenia należy zachować ostrożność podczas stosowania ryzankizumabu. Nie należy rozpoczynać leczenia ryzankizumabem u pacjentów z jakimkolwiek istotnym klinicznie czynnym zakażeniem do czasu jego wyleczenia lub do czasu wdrożenia odpowiedniego leczenia.

Pacjentów leczonych ryzankizumabem należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych istotnego klinicznie przewlekłego lub ostrego zakażenia. Jeśli u pacjenta wystąpi takie zakażenie lub nie ma odpowiedzi na standardowe leczenie zakażenia, pacjent powinien być ściśle monitorowany, a ryzankizumabu nie należy podawać aż do momentu ustąpienia objawów zakażenia.

Gruźlica

Przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem, pacjentów należy poddać badaniom w celu wykluczenia zakażenia gruźlicą. Pacjentów otrzymujących ryzankizumab należy monitorować, aby ustalić, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe czynnej gruźlicy. Przed rozpoczęciem podawania ryzankizumabu należy rozważyć zastosowanie terapii przeciwgruźliczej u pacjentów z utajoną lub czynną gruźlicą w wywiadzie, u których nie można potwierdzić właściwie przeprowadzonego leczenia.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia ryzankizumabem należy rozważyć przeprowadzenie wszystkich właściwych szczepień zgodnie z obowiązującymi zaleceniami odnośnie szczepień. Jeśli pacjent otrzymał żywą szczepionkę (wirusową lub bakteryjną) zaleca się, aby zaczekać co najmniej 4 tygodnie na rozpoczęcie leczenia ryzankizumabem. Pacjenci leczeni ryzankizumabem nie powinni otrzymywać żywych szczepionek w trakcie leczenia i przez co najmniej 21 tygodni po jego zakończeniu.

Reakcje nadwrażliwości

W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości, należy natychmiast przerwać podawanie ryzankizumabu i rozpocząć właściwe leczenie.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie WHO

Przeszukanie w bazie VigiAccess wykonano w dniu 07.11.2022 r. Dotychczas zgłoszono 9 494 raportów dla substancji czynnej ryzankizumab. Najwięcej zgłoszeń pochodziło z obu Ameryk (70%) oraz z Europy (28% wszystkich zgłoszeń). Połowa zgłoszeń pochodziła od kobiet, 45% od mężczyzn, dla pozostałych raportów nie określono płci pacjenta. Ponad połowa (51%) zgłoszeń nie zawierała wieku pacjenta, 23% raportów dotyczyło pacjentów w wieku 45-64 lata, zaś 13% od pacjentów w wieku 18-44 lata.

Największa liczba zgłoszeń dotyczyła ogólnych zaburzeń i stanów w miejscu podania (2 882 zgłoszeń) oraz zaburzeń skóry i tkanki podskórnej (2 333 zgłoszenia). Uwagę zwraca duża liczba odnotowanych zgonów (266 zgłoszenia).

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

Działanie niepożądane leku		Całkowita liczba działań niepożądanych (odsetek wszystkich zdarzeń niepożądanych)
Ogólne zaburzenia i stany w miejscu podania		2 882 (16%)
	zmęczenie	418
	nieskuteczność leku	394
	zgon	266
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		2 333 (13%)
	łuszczyca	1 058
	świąd	328
	wysypka	160
Zakażenia i zarażenia		1 889 (11%)
	COVID-19	482
	zapalenie płuc	208
	zapalenie nosogardzieli	139
Procedury medyczne i chirurgiczne		1 201 (7%)
	zabieg chirurgiczny	168
	artroplastyka kolana	85
	operacja rdzenia kręgowego	66
Zranienie, zatrucie lub problemy proceduralne		1 229 (7%)
	omdlenie	209
	użycie poza zarejestrowanym wskazaniem	113
	podanie niewłaściwej dawki	82

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

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

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono komunikatów skierowanych do personelu medycznego.

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 było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Skyrizi (ryzankizumab) w leczeniu chorych z aktywną i ciężką postacią łuszczycowego zapalenia stawów.

Stosowanie ryzankizumabu porównano w analizie minimalizacji 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), 18-miesięczny horyzont czasowy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wnioskodawca oszacował koszty stosowanych komparatorów na podstawie dostępnych danych NFZ. Koszty podania leków stosowanych podskórnym na podstawie przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym w ramach programu lekowego, a leków stosowanych dożylnie na podstawie hospitalizacji jednodniowej w ramach programu lekowego. Prawdopodobieństwa adekwatnej odpowiedzi na leczenie za Kristensen 2021 i Östör 2021.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	W tym koszty leków [zł]	Koszty inkrementalne [zł] (ryzankizumab vs komparator)
Z RSS			
ryzankizumab			
adalimumab			
etanercept			
infl ksymb			
golimumab			
certolizumab pegol			
tofacytyn bem			
sekukinumab			
iksekizumab			

Strategia leczenia	Koszty całkowite [zł]	W tym koszty leków [zł]	Koszty inkrementalne [zł] (ryzankizumab vs komparator)
Bez RSS			
ryzankizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	0
adalimumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
etanercept	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
infl ksymb	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
golimumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
certolizumab pegol	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
tofacytyn bem	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
sekukinumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
iksekizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ryzankizumabu [REDACTED]

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca oszacował ceny zbytu netto leku Skyrizi, dla której różnica kosztów terapii ryzankizumabem i odpowiednim komparatorem wynosi zero. Ceny te wynoszą [REDACTED]

Z uwagi na brak badań RCT dowodzących wyższości ryzankizumabu nad refundowanymi komparatorami **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Na podstawie rankingu CUR wnioskodawca stwierdził, że komparatorem o najniższym stosunku kosztów do efektów zdrowotnych jest [REDACTED]. Ranking CUR po aktualizacji cen komparatorów na podstawie danych NFZ również wskazuje na [REDACTED]. Urzędowa cena zbytu leku Skyrizi, przy której koszty terapii ryzankizumabem nie są wyższe niż koszty terapii [REDACTED]. Do oszacowania ceny wynikającej z art. 13 analitycy Agencji wykorzystali zaktualizowane ceny komparatorów na podstawie danych NFZ.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości, testując takie parametry jak długość horyzontu czasowego, prawdopodobieństwo adekwatnej odpowiedzi na leczenie czy wprowadzając do modelu korektę połowy cyklu (łącznie od 15 do 18 scenariuszy w zależności od porównania). Analiza wrażliwości prawidłowa.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 33. 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?	NIE	Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont 18-miesięczny
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 analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Struktura modelu, wybór komparatorów oraz długość horyzontu czasowego prawidłowe.

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów, [REDACTED]. Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT z 2016 roku (ss. 33-34) preferowaną metodą jest analiza kosztów użyteczności, natomiast analizę minimalizacji kosztów można stosować, jeśli dowody naukowe potwierdzają równorzędność wyników zdrowotnych. W opinii analityków Agencji wnioskodawca powinien przedstawić analizę użyteczności kosztów.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane wejściowe prawidłowe. Nie zidentyfikowano ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Analizy aktualne na dzień złożenia wniosku.

Analitycy Agencji wprowadzili do modelu wnioskodawcy ceny substancji czynnych na podstawie aktualnej bazy NFZ. Wyniki analizy zmieniły się nieznacznie, w żadnym przypadku nie doszło do zmiany wnioskowania.

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 ani innych analiz ekonomicznych dot. oceny ryzankizumabu we wnioskowanym wskazaniu.

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 ryzankizumabem w leczeniu ciężkiej postaci 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 oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej – obejmującej wydatki płatnika z uwzględnieniem wydatków pacjenta. Zaznaczono, że w niniejszej analizie wyniki z perspektywy wspólnej są tożsame z wynikami z perspektywy płatnika publicznego. 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 ryzankizumabu w ramach istniejącego programu lekowego, co spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych, wynikające z zastąpienia przez terapię ryzankizumabem technologii opcjonalnych aktualnie stosowanych.

Warianty analizy opisane jako minimalny i maksymalny skonstruowano w oparciu o różne prognozy liczebności populacji okres od I połowy 2017 r. do II połowy 2021 r. – wariant minimalny, okres od I połowy 2019 r. do II połowy 2021 r. – wariant maksymalny. Wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla parametrów populacji docelowej, udziałów oraz danych kosztowych.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Liczebność populacji docelowej określono w oparciu o statystyki NFZ oraz sprawozdania NFZ. Na podstawie danych ze Statystyk NFZ za lata 2017 – 2020 wyznaczono liczby chorych leczonych w PL B.35 w poszczególnych półroczach tego okresu. Analogiczne wartości dla roku 2021 oszacowano na podstawie danych ze Sprawozdań NFZ, które dostarczają jednak jedynie informacji o liczbach chorych leczonych poszczególnymi substancjami w PL w I półroczu oraz całym 2021 r., których suma jest większa niż populacja chorych leczonych w programie w tych okresach ze względu na możliwość zmiany terapii.

W analizie wnioskodawcy przedstawiono Tabelę 2. nazwaną jako *Liczba chorych leczonych w programie lekowym B.35 w latach 2017-2021 oraz prognoza na lata 2022-2025 (dane za półrocza)*. Poniżej przedstawiono dane podane w analizie wnioskodawcy z rzeczywistymi danymi opracowanymi przez zespół analityków Agencji w oparciu o komunikat SWIAD.

Tabela 34. Porównanie danych wejściowych do oszacowań wielkości populacji

	dane podane w analizie wnioskodawcy	pacjenci aktywnie leczeni w danym okresie, NFZ
2017 r. I połowa	1 214	1 229
2017 r. II połowa	1 281	1 304
2018 r. I połowa	1 388	1 409
2018 r. II połowa	1 476	1 525
2019 r. I połowa	1 697	1 752
2019 r. II połowa	1 960	2 020

	dane podane w analizie wnioskodawcy	pacjenci aktywnie leczeni w danym okresie, NFZ
2020 r. I połowa	2 103	2 165
2020 r. II połowa	2 228	2 334
2021 r. I połowa	2 601 (min: 2 562; max: 2 641)	2 626
2021 r. II połowa	2 876 (min (2 779; max: 2 974)	2 979

Należy wskazać, że dane prezentowane przez wnioskodawcę nieznacznie różnią się od danych rzeczywistych jednak może składać się na to wiele czynników administracyjnych po stronie płatnika i świadczeniodawców (dokonywanie korekt, różnice między ilością sprawozdaną a faktycznie rozliczoną). Wnioskodawca w oparciu o prognozy ze sprawozdań przyjmuje jako bazowy rok oszacowań rok 2023, z liczebnością 3 950 pacjentów w I roku analizy oraz 4 425 pacjentów w roku kolejnym. W związku z powyższym oraz wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej należy uznać oszacowania wnioskodawcy jako wiarygodne. Głównym zastrzeżeniem jakie w tym miejscu należy zgłosić jest fakt, że wnioskodawca przedstawia prognozy liczebności pacjentów leczonych w ramach programu, do którego wnioskowane jest włączenie ryzankizumabu. Punktem wyjścia w szacunkach populacji powinna być liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku wraz z przedstawieniem uprawnionej prognozy penetracji rynku przez substancje w programie lekowym. Wyjście od drugiej strony w żaden sposób nie odpowiada na pytanie dotyczące prognozy rocznej liczebności populacji, o której mowa w Rozporządzeniu. Powyższą uwagę skonsumowano w związku z wezwaniem wnioskodawcy do uzupełnień analiz zgodnie z minimalnymi wymogami. W odpowiedzi wnioskodawca potwierdził, że jest to praktyka wielokrotnie stosowana, przytoczono również treść postępowania związanego z oceną upadacynybu w ŁZS (ZLC: 77/2021¹⁰). Wnioskodawca w ramach odpowiedzi pominał istotny fakt, że zastrzeżenia tego typu zostały wskazane w analogicznym postępowaniu dotyczącym guselkumabu w ŁZS (ZLC: 49/2022¹¹). Analitycy Agencji wskazali jednoznacznie, że posiłkowanie się danymi z protokołów Zespołu Koordynacyjnego właściwego do kontroli programu B.35 jest zdecydowanie niewystarczające do oceny populacji. Uwaga została skomentowana przez podmiot odpowiedzialny dla guselkumabu. Wskazano, że wnioskodawca nie dysponował alternatywnym źródłem informacji a założenia były konserwatywne.

Udziały

Udziały wnioskowanej technologii określono na danych ze Statystyk NFZ z 2019 r. i 2020 r. Na tej podstawie wyznaczono średnie udziały inhibitorów interleukiny oraz inhibitorów JAK w populacji rozpoczynającej leczenie nową terapią w PL B.35. Wartość ta wyniosła ok. 45%. Oszacowano stosunek udziałów inhibitorów IL-17 do udziałów inhibitorów TNF-alfa w populacji pacjentów rozpoczynających leczenie nową substancją w Programie lekowym leczenia łuszczycy plackowatej (B.47) oraz stosunek udziałów inhibitorów JAK do udziałów inhibitorów TNF-alfa w populacji rozpoczynających leczenie nową substancją w Programie lekowym leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów (B.33). Stosunek udziałów wyniósł 4,42:1. W scenariuszu nowym założono natomiast, że RYZ jako przedstawiciel inhibitorów IL-23, tj. trzeciej grupy leków nowej generacji w PL B.35, osiągnie 1/3 udziałów w populacji rozpoczynających terapię lekiem z grupy inhibitorów interleukiny lub inhibitorów JAK (przy czym udziały RYZ będą rosły stopniowo w ramach krzywej wejścia, a zgodnie z założeniami analizy podstawowej RYZ przejmie udziały od inhibitorów IL-17 (SEK i IKS).

Tabela 35. Porównanie danych wejściowych do oszacowań udziałów technologii

	2021 – dane NFZ; udziały i tendencja		I rok AWB wnioskodawcy	II rok AWB wnioskodawcy
ADA	36,52%	↓	32,8%	32,0%
ETA	10,89%	↓	9,8%	9,5%
INF	2,22%	↓	2,0%	1,9%
CPG	2,37%	↑	2,1%	2,1%
GOL	14,86%	↓	13,3%	13,0%
SEK	26,89%	↑	22,7%	19,5%
IXE	4,29%	?	8,9%	9,2%
TOF	1,95%	↑	5,5%	6,3%
RYZ	-	-	2,9%	6,5%

¹⁰ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7392-77-2021-zlc>

¹¹ <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7741-49-2022-zlc>

Analizując szczegółowo oszacowania wnioskodawcy przedstawione w ramach dokumentu elektronicznego analizy wpływu na budżet wykazano, że zachowano większość zidentyfikowanych przez analityków Agencji tendencji zmian udziałów poszczególnych technologii. Analiza danych rzeczywistych wskazuje na rosnący udział sekukinumabu, wnioskodawca wskazuje na odwrócenie tego trendu na rzecz ryzankizumabu. Przyjęty w analizie udział ryzankizumabu wydaje się być prawdopodobny do wystąpienia patrząc na rzeczywiste krzywe przejęcia rynku dla innych substancji z podobnej klasy terapeutycznej. W tym miejscu należy również wskazać, że przy realizacji zlecenia 49/2022 analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania zmian udziałów technologii w ocenianym programie, przy czym uwzględniono zmiany udziałów wszystkich dostępnych technologii.

Tabela 36. Dane wejściowe do obliczeń własnych Agencji - udziały technologii (ss. 74 AWA OT.4231.26.2022¹²)

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%
SEK	26,89%	31,99%	33,32%
IXE	4,29%	5,36%	6,41%
TOF	1,95%	3,01%	4,28%
<i>nowa technologia (guselkumab)</i>	-	4,75%	6,49%

W ramach przytoczonej Analizy Weryfikacyjnej analitycy wielokrotnie zwracali uwagę na wysoką dynamikę zmian udziałów w programie B.35. Porównując założenia wnioskodawcy do propozycji analityków Agencji należy zwrócić uwagę na wysoką **spójność** prognozowania, przy czym zasadnicze różnice zidentyfikowano na poziomie ADA i SEK. Analitycy przewidują, że zwarzywszy na trend obserwowany w programie ADA będzie zmniejszać w dalszym ciągu swój udział na rzecz szybko rosnącego zainteresowania prowadzących leczenie sekukinumabem, który może stać się dominującą opcją terapeutyczną w tym programie.

W lipcu 2022 roku proces oceny wniosku dla upadacytynibu w ocenianym wskazaniu zakończył się pozytywną decyzją o włączeniu do refundacji. W sytuacji jednoczesnego pozytywnego rozpatrzenia również wniosków złożonych przez podmioty odpowiedzialne właściwe dla guselkumabu oraz ryzankizumabu zmiany struktury programu mogą być znaczące, co może rzutować na wnioskowanie na wyniki niniejszych analiz.

Koszty

W ramach analiz uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych: koszty interwencji, podania leków. Koszt kwalifikacji do programu lekowego i koszt monitorowania są kosztami nieróżniącymi, zatem nie zostały uwzględnione do oszacowania wydatków inkrementalnych analizy. Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich także uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Koszty leków w analizie wnioskodawcy przyjęto na podstawie danych NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych) oraz wybranego przetargu publicznego. Należy wskazać, że koszty jednostkowe w niektórych przypadkach były niespójne z danymi NFZ, które zaraportowano w rozdziale **3.5 Refundowane technologie medyczne**.

¹² 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

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/049/AWA/AWA%20Tremfya%20OT.4231.26.2022%20BIP_REOPTR.pdf

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 (prognoza dla PL B.35) (min – max)	3 950 (3 670 – 4 235)	4 425 (4 067 – 4 789)
Pacjenci, u których będzie stosowany ryzankizumab – udział	2,9%	6,5%

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

wariant	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
	scenariusz istniejący			
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
	scenariusz nowy			
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
	koszty ryzankizumabu			
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				
	koszty inkrementalne			
minimalny				
prawdopodobny				
maksymalny				

Zgodnie z szacunkiem wnioskodawcy populacja 3 950 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów określonym jak w istniejącym programie lekowym B.35, generuje koszty scenariusza istniejącego w wysokości [redacted] zł ([redacted] zł 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 Skyrizi w ramach programu lekowego B.35, spowoduje [redacted] wydatków w wariantcie uwzględniającym propozycję instrumentu podziału ryzyka o [redacted] zł i [redacted] zł odpowiednio w pierwszym i kolejnym roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę ocenianej technologii, wynosi [redacted] zł oraz [redacted] zł.

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 danymi NFZ dla programu B.35 nie odnaleziono informacji na temat możliwości przejścia populacji dotychczas nie włączanej do leczenia w ramach programu, należy również wskazać, że nie posilkowano się innym, alternatywnym źródłem danych
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	horyzont 2-letni
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 sprawozdawczymi NFZ, szczegóły cen produktów jednostkowych w grudniu 2021 przedstawiono w rozdziale 3.5 Refundowane technologie medyczne
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	model wnioskodawcy nie uwzględnił analizy kolejnych linii leczenia, nie odnaleziono również przyczyny nie podjęcia przez wnioskodawcę próby ustalenia modelu leczenia ŁZS w warunkach polskich z uwagi na krótki okres obserwacji refundacji pełnej gamy ośmiu technologii, wejście w lipcu 2022 r. kolejnej opcji 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	komparatory prawidłowe, aczkolwiek w trakcie postępowania do grona refundowanych opcji możliwych do zastosowania w ocenianym wskazaniu dołączył upadacetynib (produkt Rinvoq)
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	analiza danych udostępnianych w bazie prowadzonej przez NFZ wykazuje, że przyszła sprzedaż produktu Skyrizi prawdopodobnie będzie zbliżona od oszacowanej
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	założenia wnioskodawcy są zupełnie niespójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży, zgodnie z wynikami AWB w 1. roku refundacji wielkość zapotrzebowania w wariantcie prawdopodobnym wyniosła [] opakowań produktu zawierającego 150 mg, we wniosku na 1 wstrzykiwacz półautomatyczny określono wielkość dostaw na [], a we wniosku na 2 ampułko-strzykawkę na [] (łącznie [] opakowania – ponad dwukrotnie mniej niż wynik oszacowania AWB) w przypadku analizy danych dla drugiego roku stosunek dla rozbieżności był podobny, nie zidentyfikowano uzasadnienia dla tak znacznej rozbieżności deklarowanej wielkości dostaw
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 analizy 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 wyniki

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. Sprawdzone również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

Wnioskodawca słusznie wskazuje, że przedstawione w niniejszej analizie oszacowania wielkości populacji docelowej oraz populacji leczonej technologią wnioskowaną są obarczone niepewnością.

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. Punktem wyjścia w szacunkach populacji powinna być liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku wraz z przedstawieniem uprawnionej prognozy penetracji rynku przez substancję w programie lekowym. Nie odnaleziono informacji na temat możliwości przejęcia populacji dotychczas nie włączanej do leczenia w ramach programu, należy również wskazać, że nie posłkowano się innym, alternatywnym źródłem danych. Ponadto model wnioskodawcy nie uwzględniał analizy kolejnych linii leczenia, nie odnaleziono również przyczyny nie podjęcia przez wnioskodawcę próby ustalenia modelu leczenia ŁZS w warunkach polskich. Uwagę zwrócił również fakt dynamicznie zmieniających się udziałów w analizowanym programie do czego wnioskodawca odniósł się w ograniczony sposób.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych. W żadnym ze scenariuszy nie doszło do zmiany kierunku wyniku inkrementalnego. Najbardziej zauważalne [redacted] wydatków płatnika publicznego ([redacted]) zanotowano w wariancie, w którym jako grupę substancji od których RYZ przejmuje udziały w populacji rozpoczynających nową linię leczenia w PL w scenariuszu nowym wskazano inhibitory JAK i IL-17.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń, które w sposób istotny dla wnioskowania mogą wpływać na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Przeprowadzono obliczenia uwzględniające zmodyfikowane ceny jednostkowe technologii stosowanych w programie.

Koszty

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

Wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 40. 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	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
sc. nowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
koszty ryzankizumabu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
inkrement	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wprowadzenie wszystkich modyfikacji zgłoszonych przez analityków skutkowało zwiększeniem wyników inkrementalnych o 14,4% w pierwszym roku analizy i 8,5% w roku kolejnym.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Skyrizi 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.



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Z uwagi na jednobrzmiące zapisy proponowanego programu lekowego do obecnie funkcjonującego w zakresie, do którego odnosi się ocena, 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 Skyrizi (ryzankizumab) w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, 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 10.11.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Risankizumab”, „Skyrizi”. Odnaleziono 6 rekomendacji, wśród których trzy były pozytywne (G-BA 2022, HAS 2022, SMC 2022). Należy jednak podkreślić, że w dokumencie przygotowanym przez G-BA 2022 nie stwierdzono dodatkowej korzyści ze stosowania ryzankizumabu. Jedna negatywna rekomendacja irlandzka (NCPE 2022) wynikała z zaproponowanej ceny leku. Pozostałe rekomendacje refundacyjne były pozytywne warunkowo (NICE 2022, PBAC 2022) biorąc pod uwagę schemat wcześniejszego leczenia i charakterystykę choroby oraz konieczność minimalizacji kosztów. Szczegóły odnalezionych rekomendacji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 41. Rekomendacje refundacyjne dla Skyrizi (ryzankizumab) we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022 (Wielka Brytania)	w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych po niewystarczającej odpowiedzi na DMARDs	<p>Decyzja pozytywna warunkowo</p> <p>Ryzankizumab, w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX), jest zalecany jako opcja leczenia w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych po niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji na DMARDs</p> <p>Ryzankizumab jest zalecany tylko u pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obwodowym zapaleniem stawów z 3 lub więcej tkliwymi stawami i 3 lub więcej obrzękniętymi stawami • łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (wskaźnik nasilenia [PASI] większy niż 10) • stosujących 2 konwencjonalne DMARDs i co najmniej 1 biologiczny DMARD. <p>Ryzankizumab jest zalecany pod warunkiem, że firma zapewni go zgodnie z umową handlową. Koszty ryzankizumabu są zbliżone do kosztów guselkumabu. Jeżeli ryzankizumab jest jedną z dostępnych metod leczenia, obejmujących także guselkumab należy wybrać tańszą terapię (biorąc pod uwagę koszty administracyjne, dawkowanie, cenę za dawkę i ustalenia handlowe).</p>
PBAC 2022 (Australia)	leczenie dorosłych pacjentów z ciężkim łuszczycowym zapaleniem stawów, u których odpowiedź na DMARDs była niewystarczająca	<p>Decyzja pozytywna warunkowo</p> <p>PBAC pozytywnie rekomenduje finansowanie ryzankizumabu pod warunkiem minimalizacji kosztów w porównaniu z najtańszym bDMARD w przypadku ciężkiego ŁZS. Wydając to zalecenie, PBAC uznał, że którykolwiek bDMARDs stosowany w ciężkim ŁZS może być terapią alternatywną dla ryzankizumabu.</p> <p>W związku z tym ryzankizumab musi być tańszy niż bDMARD „wyższego poziomu” (m.in.: etanercept, adalimumab, infliximab, ixekizumab and golimumab) i nie może być droższy niż którykolwiek z bDMARD „niższego poziomu” (m.in.: ustekinumab, certolizumab pegol, sekukinumab, tofacytyn b).</p> <p>W momencie rozpatrywania wniosku na liście leków refundowanych znajduje się 11 alternatywnych bDMARDs w leczeniu ŁZS. PBAC uznał, że chociaż kliniczna potrzeba dodatkowego leczenia, o mechanizmie działania podobnym do innego wymienionego bDMARD była niewieka (guselkumab/GUS), dodanie innej opcji może być przydatne dla niektórych pacjentów.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2022 (Szkocja)	w monoterapii lub w skojarzeniu z metotreksatem (MTX) w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych po niewystarczającej odpowiedzi na DMARDs	<p>Decyzja pozytywna</p> <p>SMC uznało za zasadne finansowanie produktu leczniczego Skyrizi u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieotrzymujący wcześniej terapii biologicznej, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie lub wykazali brak tolerancji w stosunku do dwóch poprzednich konwencjonalnych leków przeciwrheumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARDs); otrzymujący wcześniej terapię biologiczną, którzy nie uzyskali odpowiedzi na zastosowanie DMARDs oraz ≥ 1 inhibitor czynnik martwicy nowotworu (TNF); u których inhibitory TNF są przeciwwskazane lub nietolerowane. <p>Uzasadnienie: ryzankizumab stanowi dodatkową opcję leczenia w klasie terapeutycznej inhibitora interleukiny 23.</p>
HAS 2022 (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 przeciwrheumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD)	<p>Decyzja pozytywna</p> <p><u>Rola produktu leczniczego w ścieżce terapeutycznej:</u></p> <p>Komitet uważa, że produkt leczniczy SKYRIZI (ryzankizumab) należy stosować po niepowodzeniu co najmniej jednego inhibitora TNF (tj. jako terapia trzeciej i późniejszej linii).</p> <p><u>Rzeczywista korzyść kliniczna:</u></p> <p>Komitet uważa, że korzyści kliniczne ze stosowania produktu SKYRIZI (ryzankizumab) są umiarkowane. Komitet wydaje pozytywną opinię w sprawie włączenia do refundacji powyższego leku przeciwrheumatycznego w nowym wskazaniu.</p> <p>Rekomendowana stawka zwrotu: 30%.</p> <p><u>Kliniczna wartość dodana</u></p> <p>Wobec braku bezpośrednich danych porównawczych z innymi biologicznymi produktami leczniczymi dostępnymi w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów, Komitet ds. Przejrzystości uważa, że SKYRIZI (ryzankizumab) nie zapewnia klinicznej wartości dodanej (CAV V) w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie lub którzy nie tolerują jednego lub więcej leków przeciwrheumatycznych modyfikujących przebieg choroby (DMARD).</p>
G-BA 2022 (Niemcy)	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 przeciwrheumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARD)	<p>Decyzja pozytywna</p> <p><u>W rozważanym wskazaniu terapeutycznym G-BA wyróżniło dwie grupy pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z czynnym ŁZS, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na wcześniejszą terapię lekiem DMARD. <p>Odpowiednia terapia porównawcza: antagoniści TNF-alfa (adalimumab/ certolizumab pegol/ etanercept/ golimumab/ infl ksymbab/ lksekizumab/ sekukinumab/ ustekinumab), jeśli to konieczne w połączeniu z metotreksatem.</p> <ul style="list-style-type: none"> Dorośli pacjenci z czynnym ŁZS, którzy mieli niewystarczającą odpowiedź lub nie tolerowali wcześniejszego biologicznego DMARD. <p>Odpowiednia terapia porównawcza: zmiana na inny biologiczny lek przeciwrheumatyczny modyfikujący przebieg choroby (adalimumab/certolizumab pegol /etanercept/ golimumab/ infl ksymbab/ lksekizumab/ sekukinumab/ustekinumab), jeśli to konieczne w połączeniu z metotreksatem.</p> <p>Firma farmaceutyczna przedstawiła RCT UltiMMA-1 i UltiMMA-2, w którym porównano ryzankizumab z ustekinumabem u dorosłych z łuszczycą plackowatą. Analizowano pacjentów, którzy również mieli ŁZS. Nie jest to jednak jasne czy otrzymali wcześniej terapię DMARD. Ponadto nie dokonano podziału zgodnie z wcześniejszą terapią bDMARD, także nie jest możliwe przypisanie pacjentów do populacji pacjentów określonych przez G-BA. Na podstawie przedstawionych danych nie można wysnuć żadnych stwierdzeń dotyczących dodatkowej korzyści ze stosowania ryzankizumabu we wskazaniu łuszczycowe zapalenie stawów.</p> <p>Dodatkowa korzyść nie została udowodniona.</p>
NCPE 2022 (Irlandia)	W monoterapii lub z MTX w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych po niewystarczającej odpowiedzi lub nietolerancji DMARDs	<p>Decyzja negatywna</p> <p>Dostępna informacja na stronie: Pełna ocena HTA nie jest zalecana. NCPE nie rekomenduje refundacji ryzankizumabu 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).</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 NHS Scotland; **PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; **SMC** - The Scottish Medicines Consortium

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 42. Warunki finansowania leku Skyrizi 75 mg x 2 amp.-strzyk. ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Opis warunków	Opis warunków	Opis warunków	Opis warunków	Opis warunków
ALB					
AND					
ARM					
AT					
AUT					
BEL					
BGR					
BUL					
CY					
CZE					
DE					
DK					
EE					
ES					
FI					
FR					
GB					
GR					
HU					
IE					
IS					
IT					
LT					
LU					
LV					
MLT					
NL					
NO					
PL					
PT					
RO					
SE					
SI					
SK					
UA					
UK					



11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.09.2022 r., znak PLR.4500.858.2022.12.RBO oraz PLR.4500.859.2022.11.RBO (data wpływu do AOTMiT 12.09.2022 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 produktów leczniczych:

- Skyrizi, risankizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 1, wstrzyk., kod GTIN: 08054083023021,
- Skyrizi, risankizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 75 mg, 2, amp.-strzyk. 0,83 ml + 2 gaziki, GTIN: 08054083019277

w ramach programu lekowego „Leczenie chorych z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (ŁZS) (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 6 października 2022 roku, znak OT.4231.40.2022.MKS.10. Wnioskodawca przekazał uzupełnienia w dniu 27.10.2022 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 ścięgnistych, 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 powyższe 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 ścięgnistych 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 młodsi 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%).

Przejście na drugą linię leczenia odnotowano u 867 z 3 639 analizowanych pacjentów, trzecią u 203, czwartą u 39, z kolei piąta linia leczenia dotyczyła 10 pacjentów w bazie. Dla każdej z technologii odnotowano liczne możliwości dalszych przepływów pacjentów. Największy strumień odnotowano dla przejścia między pierwszą linią leczenia adalimumabem (inhibitorem TNF-alfa) a sekukinumabem (inhibitorem interleukiny 17). W ramach przejścia między drugą a trzecią linią leczenia wyróżniający się był strumień zmiany z adalimumabu i golimumabu na sekukinumab. Dla każdej linii najlepszym okazał się iksekizumab (>97%), z kolei najmniej skutecznym był infliksymab (<62%). Połowa pacjentów (mediana) była leczona przez okres 874 dni (2,4 roku). W ramach wyłącznie pierwszej linii leczenia odnotowano średni czas na poziomie 990 dni, przy czym dla poszczególnych opcji wahania były znaczące. W pierwszej linii leczenia najkrócej przebywali pacjenci, u których wykorzystano iksekizumab – 72,4 dnia, z kolei opcją o najdłuższym średnim czasie stosowania był etanercept – 1258 dni. W drugiej linii leczenia iksekizumab okazał się opcją również stosowaną przez najkrótszy średni czas (120 dni), najdłużej stosowanym był golimumab z wynikiem 893 dni.

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 iksekizumabu, 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

Wnioskodawca nie odnalazł badań umożliwiających bezpośrednie porównania ryzankizumabu z żadnym z aktywnych komparatorów. W AKL przedstawiono wyniki 2 badań RCT porównujących RIS z placebo KEEPsAKE 1 (publikacja Kristensen 2021), przeprowadzone w populacji nieleczonej biologicznie oraz KEAPsAKE 2 (publikacja Östör 2021).

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących RIS z komparatorami, wykorzystano wyniki metaanalizy sieciowej dostarczonej przez wnioskodawcę. Dane NMA zaprezentowano dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie dla podgrup chorych wcześniej leczonych (biologic-experienced) i nieleczonych (biologic-naïve) biologicznie.

Zgodnie z wynikami badań KEEPsAKE 1 i KEEPsAKE 2 ryzankizumab okazał się IS lepszy niż placebo w zakresie ACR20/50/70, odsetka pacjentów z PASI 90, minimalnej aktywności choroby oraz parametrów dotyczących jakości życia.

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki badań bezpośrednich KEEPsAKE 1 i KEEPsAKE 2 wskazują na brak IS różnic pomiędzy ryzankizumabem a placebo w zakresie częstości występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia.

Dodatkowo, wyniki porównania wskazują na brak IS różnic pomiędzy ryzankizumabem a placebo w zakresie częstości występowania wszystkich ocenianych zdarzeń niepożądanych. W czasie 24 tygodni obserwacji badań zaobserwowano 1 zgon (81 letniego mężczyzny z powodu urosepsy) w grupie badanej w badaniu KEEPsAKE 1.

W metaanalizie sieciowej NMA 2022 ryzankizumab został porównany pośrednio z aktywnymi komparatorami jedynie w zakresie skuteczności klinicznej. W NMA nie przeprowadzono porównania w zakresie bezpieczeństwa.

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

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ryzankizumabu

Z uwagi na brak badań RCT dowodzących wyższości ryzankizumabu nad refundowanymi komparatorami **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Na podstawie rankingu CUR wnioskodawca stwierdził, że komparatorem o najniższym stosunku kosztów do efektów zdrowotnych jest [redacted]. Ranking CUR po aktualizacji cen komparatorów na podstawie danych NFZ również wskazuje na [redacted]. Urzędowa cena zbytu leku Skyrizi, przy której koszty terapii ryzankizumabem nie są wyższe niż koszty terapii [redacted].

[REDAKOWANE]. Do oszacowania ceny wynikającej z art. 13 analitycy Agencji wykorzystali zaktualizowane ceny komparatorów na podstawie danych NFZ.

Analiza wrażliwości prawidłowa. [REDAKOWANE]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z szacunkiem wnioskodawcy populacja 3 950 pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów określonym jak w istniejącym programie lekowym B.35, generuje koszty scenariusza istniejącego w wysokości [REDAKOWANE] zł ([REDAKOWANE] zł 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 Skyrizi w ramach programu lekowego B.35, spowoduje [REDAKOWANE] wydatków w wariantcie uwzględniającym propozycję instrumentu podziału ryzyka o [REDAKOWANE] zł i [REDAKOWANE] zł odpowiednio w pierwszym i kolejnym roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę ocenianej technologii, wynosi [REDAKOWANE] zł oraz [REDAKOWANE] zł.

blżej nieokreślonych przyczyn niekwalifikowanych do leczenia w ramach programu. Punktem wyjścia w szacunkach populacji powinna być liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku wraz z przedstawieniem uprawnionej prognozy penetracji rynku przez substancję w programie lekowym. Nie odnaleziono informacji na temat możliwości przejęcia populacji dotychczas nie włączanej do leczenia w ramach programu, należy również wskazać, że nie posilkowano się innym, alternatywnym źródłem danych. Ponadto model wnioskodawcy nie uwzględniał analizy kolejnych linii leczenia, nie odnaleziono również przyczyny nie podjęcia przez wnioskodawcę próby ustalenia modelu leczenia ŁZS w warunkach polskich. Uwagę zwrócił 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 nie wykazała ograniczeń, które w sposób istotny dla wnioskowania mogą wpływać na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Przeprowadzono obliczenia uwzględniające, zmodyfikowane ceny jednostkowe technologii stosowanych w programie. Wprowadzenie wszystkich modyfikacji zgłoszonych przez analityków skutkowało zwiększeniem wyników inkrementalnych o 14,4% w pierwszym roku analizy i 8,5% w roku kolejnym. Uznano to za zmiany nieistotne.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 6 rekomendacji, wśród których trzy były pozytywne (G-BA 2022, HAS 2022, SMC 2022). Należy jednak podkreślić, że w dokumencie przygotowanym przez G-BA 2022 nie stwierdzono dodatkowej korzyści ze stosowania ryzankizumabu. Jedna negatywna rekomendacja irlandzka (NCPE 2022) wynikała z zaproponowanej ceny leku. Pozostałe rekomendacje refundacyjne były pozytywne warunkowo (NICE 2022, PBAC 2022) 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.

W analizie ekonomicznej wnioskodawca posłużył się techniką minimalizacji kosztów, pomimo faktu, że przeprowadzona w ramach analizy klinicznej metaanaliza sieciowa wskazuje na brak równorzędności wyników zdrowotnych porównywanych technologii, rozumianej jako istotne statystycznie różnice (PASI 75/90/100, ACR20/50/70, HAQ-DI). Mając na uwadze powyższe w analizie ekonomicznej należy przedstawić analizę użyteczności-kosztów (§ 5. ust. 2 pkt 2-4 Rozporządzenia).

Analiza wpływu na budżet nie zawiera właściwego oszacowania populacji docelowej, której wnioskowana technologia może być zastosowana. Posiłowano się wyłącznie danymi ze sprawozdań dotyczących leczenia w ramach programów lekowych. Wskazania rejestracyjne produktu leczniczego Skyrizi są szersze niż definicje populacji pacjentów uprawnionych do korzystania ze świadczeń gwarantowanych określonych przez kryteria włączenia do programów zarówno B.35 jak i B.47 (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. a Rozporządzenia). W analizie wskazano inny sposób szacowania liczebności populacji docelowej włączając w to potencjał całkowity populacji aktualnie poza programami.

Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków ponoszonych przez płatnika na leczenie pacjentów w stanie klinicznym określonym jak we wniosku. Przedstawiono wyłącznie oszacowania pochodzące z modelowania zamiast przeprowadzenia analiz dla finansowania świadczeń ogółem (refundacja apteczna, inne dostępne świadczenia opieki zdrowotnej) (§ 6 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów, [REDACTED]. Zgodnie z wytycznymi HTA AOTMiT z 2016 roku (ss. 33-34) preferowaną metodą jest analiza kosztów użyteczności, natomiast analizę minimalizacji kosztów można stosować, jeśli dowody naukowe potwierdzają równorzędność wyników zdrowotnych. W opinii analityków Agencji wnioskodawca powinien przedstawić analizę użyteczności kosztów.

W związku z niespełnieniem wymagań, o których mowa w rozdziale 12 należy uznać, że zgodnie z definicją analizy wpływu na budżet zamieszczoną w rozdziale 5,1 Wytycznych (ss. 46) analiza wnioskodawcy nie odpowiada w pełni definicji. Zgodnie z założeniem analiza określa konsekwencje finansowe finansowania ocenianej technologii medycznej w polskim systemie opieki zdrowotnej. W przedstawionej analizie przez wnioskodawcę zabrakło zwrócenia większej uwagi na aspekty systemowego zużycia zasobów.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

ADEPT (Mease 2005)	Mease P. J., Gladman D. D., Ritchlin C. T., Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, <i>Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology</i> 2005; 52(10): 3279-3289.
EXCEED (McInnes 2020)	McInnes I. B., Behrens F., Mease P. J. i in., Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial, <i>The Lancet</i> 2020; 395(10235):1496-1505.
FUTURE 2 (McInnes 2015)	McInnes I. B., Mease P. J., Kirkham B. i in., Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, <i>The Lancet</i> 2015; 386(9999):1137-1146.
FUTURE 3 (Nash 2018c)	Nash P., Mease P. J., McInnes I. B. i in., Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3), <i>Arthritis research & therapy</i> 2018; 20(1): 1-11.
FUTURE 5 (Mease 2018)	Mease P., van der Heijde D., Landewé R. i in., Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study, <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 2018; 77(6): 890-897.
GO-REVEAL (Kavanaugh 2009)	Kavanaugh A., McInnes I., Mease P. i in., Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study, <i>Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology</i> 2009; 60(4): 976-986.
IMPACT 2 (Antoni 2005b)	Antoni C., Krueger G. G., de Vlam K. i in., Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial, <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 2005; 64(8):1150-1157.
KEAPsAKE 2 (Östör 2021)	Östör A, Van den Bosch F, Papp K, Asnal C, Blanco R, Aelion J, Lu W, Wang Z, Soliman AM, Eldred A, Padilla B, Kivitz A. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 52-week results from the KEEPsAKE 2 study. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2022 Oct 25: keac605. doi: 10.1093/rheumatology/keac605. PMID: 36282537
KEEPsAKE 1 (Kristensen 2021)	Kristensen LE, Keiserman M, Papp K, McCasland L, White D, Lu W, Soliman AM, Eldred A, Barcomb L, Behrens F. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 52-week results from the KEEPsAKE 1 study. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2022 Oct 25: keac607. doi: 10.1093/rheumatology/keac607. PMID: 36282530
Mease 2004	Mease P. J., Kivitz A. J., Burch F. X. i in., Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression, <i>Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology</i> 2004; 50(7): 2264-2272.
OPAL-BROADEN (Mease 2017a)	Mease P., Hall S., FitzGerald O. i in., Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis, <i>New England Journal of Medicine</i> 2017; 377(16):1537-1550.
RAPID-PsA (Mease 2014)	Mease P. J., Fleischmann R., Deodhar A. A. i in., Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA), <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 2014;73(1): 48-55.
SPIRIT-H2H (Mease 2020c)	Mease P. J., Smolen J. S., Behrens F., A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial, <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 2020; 79(1):123-131.
SPIRIT-H2H (Smolen 2020b)	Smolen J. S., Mease P., Tahir H. i in., Multicentre, randomised, open-label, parallel-group study evaluating the efficacy and safety of ixekizumab versus adalimumab in patients with psoriatic arthritis naïve to biological disease-modifying antirheumatic drug: final results by week 52, <i>Annals of the rheumatic diseases</i> 2020; 79(10):1310-1319.

SPIRIT-P1
(Mease 2017b) Mease P. J., van der Heijde D., Ritchlin C. T. i in., Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1, *Annals of the rheumatic diseases* 2017; 76(1): 79-87.

SPIRIT-P2
(Nash 2017) Nash P., Kirkham B., Okada M. i in., Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial, *The Lancet* 2017; 389(10086): 2317-2327.

Wytyczne 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.

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 2022: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Resolution of the Federal Joint Committee on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Risankizumab (new therapeutic indication: psoriatic arthritis, monotherapy or in combination with methotrexate) of 19 May 2022. https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-5439/2022-05-19_AM-RL-XII_Risankizumab_D-744_EN.pdf [dostęp: 14.11.2022 r.]

HAS 2022 Haute Autorité de santé (HAS). TRANSPARENCY COMMITTEE SUMMARY 23 MARCH 2022, risankizumab SKYRIZI 75 mg and 150 mg solution for injection in pre-filled syringe, SKYRIZI 150 mg solution for injection in pre-filled pen. New indication. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-08/skyrizi_230322_summary_ct19570.pdf [dostęp: 14.11.2022 r.]

NCPE 2022 National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE). Risankizumab (Skyrizi®) for psoriatic arthritis. HTA ID 22038. 2022. <https://www.ncpe.ie/drugs/risankizumab-skyrizi-for-psoriatic-arthritis-hta-id-22038/> [dostęp: 10.11.2022 r.]

NICE 2022 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Risankizumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs Technology appraisal guidance [TA803] Published: 13 July 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta803/resources/risankizumab-for-treating-active-psoriatic-arthritis-after-inadequate-response-to-dmards-pdf-82613248209349> [dostęp: 14.11.2022 r.]

PBAC 2022 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – March 2022. RISANKIZUMAB, Injection 150 mg in 1 mL pre-filled syringe; Injection 150 mg in 1 mL pre-filled pen, Skyrizi <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/risankizumab-psoriatic-arthritis-psd-march-2022.pdf> [dostęp: 14.11.2022 r.]

Pozostałe publikacje

ChPL Skyrizi Charakterystyka Produktu Leczniczego Skyrizi