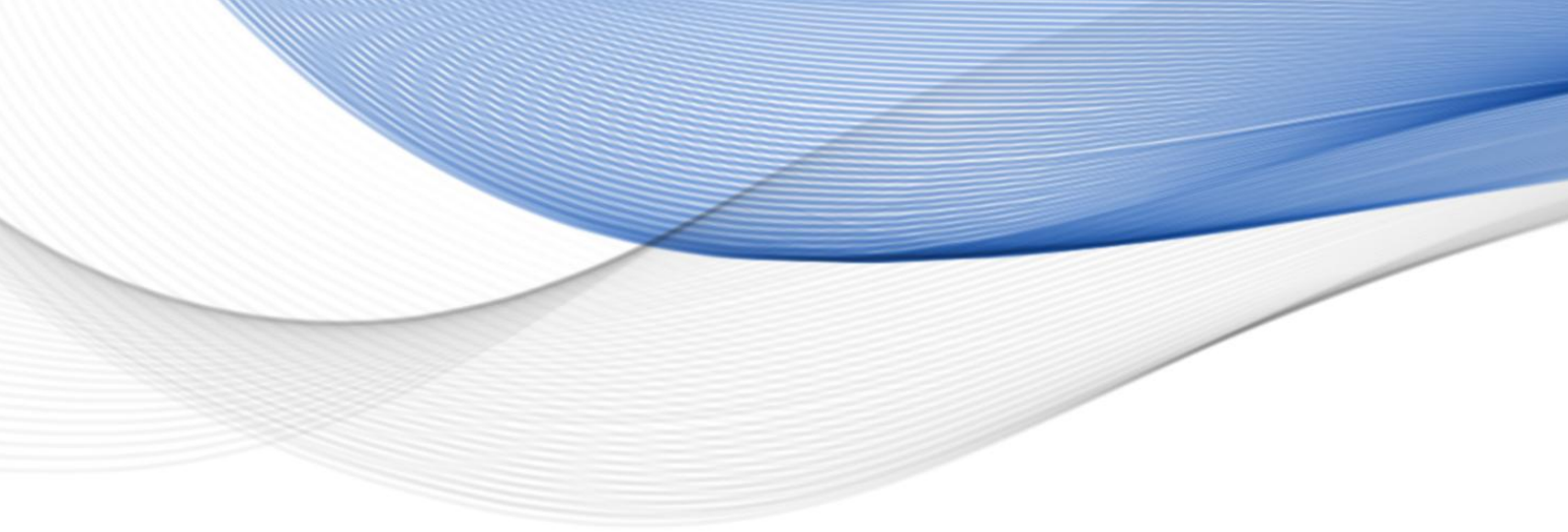




Spesolimab (Spevigo®) w zapobieganiu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej

Odpowiedź na pismo DOWM.423.1.2.2025.10.MCz z dnia 26 listopada
2025 r.

Warszawa, grudzień 2025

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultanci

[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. z o.o.

ul. Mickiewicza 12/2A

01-517 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

W nawiązaniu do pisma AOTMiT o sygnaturze DOWM.423.1.2.2025.10.MCz z dnia 26 listopada 2025 r. poniżej przedstawiamy odpowiedzi i wyjaśnienia odnośnie do uwag w nim zawartych.

Ad. 1. Uwagi do całości analiz - nie dostarczono analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet (§ 4, § 5, § 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Należy wskazać, że wniosek dotyczy produktu leczniczego Spevigo, spesolimabum, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 150 mg (dalej: Spevigo SC) w ramach programu lekowego B.47. „Leczenie chorych z łuszczycą (ICD-10: L40.0, L40.1)” we wskazaniu: leczenie zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej (GPP). Wszystkie załączone analizy (APD, AKL, AE, BIA) odnoszą się do zapobiegania i leczenia zaostrzeń z wykorzystaniem spesolimabu (Spevigo) łącznie, nie przedstawiono analiz, w których przeanalizowano spesolimab w dwóch odrębnych wskazaniach, tj. w leczeniu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej (GPP) oraz zapobieganiu zaostrzeniom uogólnionej łuszczycy krostkowej (GPP).

Odpowiedź: W uzupełnieniu dokumentacji przedstawiono analizy dla dwóch odrębnych wskazaniach, tj. w leczeniu zaostrzeń uogólnionej łuszczycy krostkowej (GPP) oraz zapobieganiu zaostrzeniom uogólnionej łuszczycy krostkowej (GPP).

Ad. 2. Uwagi do całości analiz - nie przedstawiono porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi w analizach klinicznej oraz ekonomicznej (§ 4 oraz § 5 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Analizy nie zachowują spójności w zakresie uwzględnionych komparatorów oraz charakteryzują się licznymi błędami w zakresie opisu uwzględnionych komparatorów.

Odpowiedź: W uzupełnieniu dokumentacji przedstawiono szeroki zakres komparatorów. Należy podkreślić, że w warunkach polskich jedyną refundowaną opcją terapeutyczną jest acytretyna. Stosowanie innych wymienianych w wytycznych klinicznych technologii, w tym przede wszystkim leków biologicznych nie jest w Polsce refundowane.

Ad. 3. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 3 Rozporządzenia).

Odpowiedź: W uzupełnieniu dokumentacji przedstawiono zaktualizowane dokumenty.

Ad. 4. Analiza Kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§ 4. ust.1 pkt 1 Rozporządzenia).

Odpowiedź: W uzupełnieniu dokumentacji (APD) przedstawiono najbardziej aktualne współczynniki zapadalności i rozpowszechnienia ekstrahowane z piśmiennictwa. Podkreślono brak danych epidemiologicznych dla Polski. Należy podkreślić, że Kołt-Kamińska i wsp. w publikacji z 2024 roku podkreślają, że GPP jest rzadką chorobą, która stwarza istotne trudności diagnostyczne. Ogólna świadomość dotycząca GPP jest ograniczona, a w badaniach naukowych brakuje ujednoliconej metodologii. W związku z tym dokładna częstość występowania GPP nie jest znana, a raportowane wskaźniki znacznie się różnią – od 1,8 przypadku na milion mieszkańców we Francji do nawet 88-124 przypadków na milion mieszkańców w Republice Korei [Kołt-Kamińska M, Marek-Józefowicz L, Krajewski P, Nowowiejska J, Siekierko A, Duchnik E, Józwicka K, Kiedrowicz M, Mleczko M, Arasiewicz H, Kucharczyk M, Owczarek W, Walecka I, Szepietowski JC, Flisiak I, Lesiak A, Narbutt J, Marchlewicz M, Owczarczyk-Saczonek A, Krasowska D, Kręcisz B, Reich A. Characteristics of Patients with Generalized Pustular Psoriasis: A Report of the Polish Generalized Pustular Psoriasis Group. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024 Dec;14(12):3379-3393. doi: 10.1007/s13555-024-01306-w. Epub 2024 Nov 21. PMID: 39572507; PMCID: PMC11604985.]

Dodatkowo zwracamy uwagę, że w analizie wpływu na budżet przedstawiono szczegółowe wyliczenia dt. liczebności wnioskowanej populacji.

Ad. Analiza Kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust.1 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Sposób i poziom finansowania komparatorów został przedstawiony tylko w ramach refundacji aptecznej. W analizie zawarto charakterystykę tylko jednego wybranego komparatora - acytretyny.

Odpowiedź: W uzupełnieniu dokumentacji (APD) przedstawiono opisy technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

Zwracamy uwagę, że jedyną technologią refundowaną jest acytretyna. Pozostałe technologie w naszej opinii mogą być tylko refundowane w ramach świadczenia J38 katalogu JGP.

Ad. 6. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego badań pierwotnych ograniczono się tylko do jednego wybranego refundowanego komparatora tj. acytretyny, a w przypadku nieodnalezienia odpowiednich publikacji - do naturalnego przebiegu choroby. Ostatecznie do przeglądu włączono prace porównujące ocenianą technologię z placebo, co nie spełnia wymogu porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi.

Proszę o przeprowadzenie przeglądu systematycznego badań pierwotnych z uwzględnieniem wszystkich dostępnych technologii alternatywnych. W przypadku nieodnalezienia badań pierwotnych porównujących ocenianą interwencję z poszczególnymi opcjami terapeutycznymi, proszę o przeprowadzenie porównania pośredniego.

Odpowiedź: W uzupełnieniu dokumentacji przeprowadzono przegląd systematyczny badań pierwotnych z uwzględnieniem wszystkich dostępnych technologii alternatywnych. W wyniku przeglądu:

1. Nieodnaleziono badań pierwotnych porównujących ocenianą interwencję z poszczególnymi opcjami terapeutycznymi,
2. Nieodnaleziono jakiegokolwiek badań pierwotnych dla technologii opcjonalnych co uniemożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego ani jakiegokolwiek innego porównania.

Należy podkreślić, że brak możliwości porównania z technologiami opcjonalnymi wynika wyłączenie z braku badań pierwotnych dla tych technologii.

W ramach uzupełnienia dokumentacji zestawiono wszystkie zidentyfikowane dowody kliniczne dla potencjalnych technologii opcjonalnych.

Ad. 7. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (charakterystyki populacji, w której były prowadzone badania, charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, metodyki badań) (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Zidentyfikowano m.in. analizę post hoc (Gordon 2025), która spełnia kryteria włączenia. Z analizy wykluczono abstrakt konferencyjny, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo w podgrupie osób rasy białej/kaukaskiej biorących udział w badaniu Effisayil 2 (Strober 2024), która również spełnia kryteria włączenia na dzień składania wniosku.

Proszę o weryfikację i uzupełnienie przeglądu, w tym o wskazane dokumenty, aby zapewnić kompletność i zgodność z przyjętą metodologią.

Odpowiedź: W uzupełnieniu dokumentacji dołączono dane z badania Gordon 2025. Zwracamy uwagę, że wniosek refundacyjny nie zawiera ograniczenia refundacji do rasy kaukaskiej. Tym samym włączenie analizy Strober 2024 nie jest zasadne - nie spełnia kryterium populacji. Przy czym należy podkreślić, że wnioski z tej pracy wskazują, że u pacjentów rasy białej/kaukaskiej długotrwałe leczenie spesolimabem w wysokiej dawce skutecznie zmniejszało ryzyko zaostrzeń GPP i charakteryzowało się korzystnym profilem bezpieczeństwa, zgodnym z obserwacjami w całej populacji badania Effisayil 2.

Ad. 8. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4. ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Analiza nie zawiera charakterystyki w formie tabelarycznej badania Effisayil ON, które zostało włączone w celu przeprowadzenia poszerzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

Proszę o uzupełnienie analizy o pełną tabelaryczną charakterystykę badania Effisayil ON, wraz z opisem metodyki, populacji i punktów końcowych.

Odpowiedź: W uzupełnieniu dokumentacji przedstawiono pełną tabelaryczną charakterystykę badania Effisayil ON, wraz z opisem metodyki, populacji i punktów końcowych (aneks 9).

Ad. 9. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

W związku z niewykazaniem wyższości ocenianej interwencji nad technologiami alternatywnymi, wątpliwości budzi wybór jako metody analitycznej analizy kosztów użyteczności (CUA) dla porównania względem komparatora określonego w AE jako BAC (background therapy). Zgodnie z opinią eksperta przyjęto, że w ramach BAC stosowane są: acytretyna, leki biologiczne, cyklosporyna, metotreksat, a „Model uwzględnia „średni” cykliczny koszt (12-tygodniowy) i skuteczność dla komparatora” (s. 11 AE). Tymczasem w badaniu Effisayil-1, które stanowiło źródło danych klinicznych dla AE, spesolimab porównywano względem placebo, a w ramieniu placebo nie stosowano substancji czynnych uwzględnionych przez wnioskodawcę w AE w ramach BAC.

Proszę o przeprowadzenie porównania skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji z wybranym komparatorem, z uwzględnieniem uwag z pkt 2. CUA powinna być przeprowadzona jedynie w przypadku wykazania wyższości ocenianej interwencji nad technologiami alternatywnymi.

W przypadku niemożności wykonania takiego porównania należy przedstawić analizę kosztów-konsekwencji.

Odpowiedź: W uzupełnieniu dokumentacji przedstawiono zmodyfikowaną analizę ekonomiczną. W modelu w kontekście danych dla leczenia zaostreń, zarówno dla interwencji jak i komparatora przyjęto dane z ramienia placebo z badania Effisayil-1. Zwracamy uwagę, że w ramieniu komparatora (placebo) w badaniu Effisayil-1 dopuszczano leczenie „ratunkowe”. W praktyce większość pacjentów z placebo (15/18 tj. 83%) przeszła na open-label spesolimab w dniu 8. Dodatkowo 1 pacjent otrzymał leczenie ratunkowe jako SoC (wg uznania lekarza) w trakcie 1. tygodnia a łącznie do 12 tyg. obserwacji 4 (22,2%) pacjentów z grupy placebo otrzymało leczenie ratunkowe jako SoC (wg uznania lekarza).

Jednocześnie zwracamy uwagę, brak możliwości wykonania porównania z technologiami opcjonalnymi wynika z braku danych klinicznych na skuteczność i bezpieczeństwo

technologii opcjonalnych. Wobec braku danych na skuteczność i bezpieczeństwo technologii opcjonalnych oraz w kontekście wyników badania Effisayil-2 należy wnioskować o wyższości wnioskowane technologii nad technologiami alternatywnymi.

Ad. 10. Analiza podstawowa AE nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i efektów zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku (§ 5 ust. 2 pkt 1 lit. a Rozporządzenia).

Proszę o przedstawienie zestawienia kosztów terapii jednego pacjenta ocenianą interwencją i dostępnymi technologiami alternatywnymi (w podziale na poszczególne substancje czynne).

Odpowiedź: W uzupełnieniu dokumentacji przedstawiono zmodyfikowaną analizę ekonomiczną. Zestawienia kosztów terapii jednego pacjenta ocenianą interwencją i dostępnymi technologiami alternatywnymi (w podziale na poszczególne substancje czynne) zawierają tabele 18 i 23.

Ad. 11. Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

a) Struktura modelu zakłada stan zdrowia „zaostżenia” zdefiniowany jako stan z GPPGA ≥ 2 , który następnie dzieli zaostżenia na „ostre” (wynik GPPGA 3 lub 4) i „łagodne” (wynik GPPGA 2). Wnioskodawca wskazuje, że ze względu na ograniczenia danych obecnie zakłada się, że wszystkie zaostżenia są „ostre”. Tymczasem w kryteriach kwalifikacji do programu lekowego wskazano, że zaostżenia o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego definiuje się jako „a) całkowity wynik GPPGA ≥ 3 (...)”. Proszę o wyjaśnienie powyższych rozbieżności.

b) Częstość uszkodzeń wątroby dla komparatorów przyjęto na podstawie nieopublikowanych danych klinicznych pochodzących od ekspertów UK. Proszę o uzasadnienia przyjętego podejścia wraz z dostarczeniem danych źródłowych.

c) W analizie założono, że przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych występuje tylko w pierwszym cyklu, a założenie to zastało potwierdzone przez ekspertów klinicznych. Proszę o dostarczenie danych źródłowych oraz weryfikację przyjętych założeń w oparciu o dane literaturowe.

d) Należy zauważyć, że w analizach w ramieniu spesolimabu założono wartości parametrów związanych z leczeniem na oddziale intensywnej opieki medycznej z lub bez wentylacji mechanicznej na podstawie badania Effisayil-1. Kryterium wykluczenia z badania Effisayil-1 było nagłe zagrażające życiu zaostżenie GPP lub wymagające leczenia intensywną terapią, a hospitalizacja na oddziale intensywnej opieki medycznej z lub bez wentylacji mechanicznej nie była analizowanym w badaniu punktem końcowym. Proszę o

potwierdzenie przyjętego założenia w oparciu o dane literaturowe, a w przypadku braku - opiniami eksperckimi.

Odpowiedź:

- (a) W modelu ekonomicznym stan zdrowia „zaostrenie” został zdefiniowany jako wystąpienie epizodu z całkowitym wynikiem GPPGA ≥ 2 . Na poziomie koncepcyjnym model rozróżnia zaostrenia łagodne (GPPGA = 2) oraz ostre (GPPGA = 3-4). Jednakże, z uwagi na ograniczoną dostępność danych umożliwiającą wiarygodne oszacowanie udziału zaostreni o nasileniu łagodnym, w analizie przyjęto założenie, że wszystkie zaostrenia są traktowane jako „ostre”. Takie podejście ma charakter konserwatywny oraz jest zgodne z definicją klinicznie istotnego zaostrenia stosowaną w programie lekowym, gdzie zaostrenia o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego definiowane są jako GPPGA ≥ 3 . W praktyce oznacza to, że mimo formalnie szerszej definicji stanu „zaostrenie” w strukturze modelu, w obliczeniach uwzględniane są wyłącznie epizody odpowiadające klinicznie istotnym zaostreniom spełniającym kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
- (b) Częstość występowania uszkodzeń wątroby dla terapii komparatorowych została oszacowana na podstawie ustrukturyzowanego procesu zbierania opinii ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii (structured expert elicitation, SEE). Przyjęcie tego podejścia wynikało z braku opublikowanych, porównywalnych danych klinicznych dotyczących częstości uszkodzeń wątroby w populacji pacjentów z GPP leczonych alternatywnymi terapiami stosowanymi jako standard postępowania. Raport techniczny do modelu wskazuje SEE jako źródło danych wejściowych dla tego parametru, jednak nie zawiera szczegółowego opisu metodologii ani raportu pierwotnego z jej wynikami. W związku z tym przyjęte wartości należy traktować jako oparte na konsensusie eksperckim, a nie na bezpośrednich danych empirycznych. Autorzy analizy nie dysponują dokumentacją raportu z SEE, co stanowi ograniczenie analizy.
- (c) W analizie przyjęto założenie, że przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych występuje wyłącznie w pierwszym cyklu terapii. Założenie to zostało oparte na danych z badania Effisayil-2, w którym odnotowano niewielką liczbę przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, oraz zostało potwierdzone opinią ekspertów klinicznych (UK). Raport techniczny do modelu wskazuje to założenie jako uproszczenie modelowe, przyjęte w celu ograniczenia złożoności modelu, przy jednoczesnym założeniu, że jego wpływ na wyniki analizy jest ograniczony. Jednocześnie jest to założenie „klinicznie intuicyjne”, często wykorzystywane w modelach ekonomicznych.
- (d) W analizach dla ramienia spesolimabu przyjęto, że podczas zaostreni nie występuje konieczność hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej, z wentylacją mechaniczną lub bez niej. Założenie to zostało oparte na danych dotyczących wykorzystania zasobów ochrony zdrowia z badania Effisayil-1, w którym nie obserwowano takich zdarzeń. Jednocześnie należy zauważyć, że w badaniu Effisayil-1 pacjenci z nagłym, zagrażającym życiu zaostreniem GPP lub wymagający leczenia

intensywnego byli wykluczani z udziału w badaniu, a hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii nie stanowiła analizowanego punktu końcowego. Oznacza to, że dane z Effisayil-1 mogą nie odzwierciedlać pełnego spektrum ciężkości zaostrzeń GPP obserwowanych w praktyce klinicznej. Stanowi to ograniczenie modelu. Raport techniczny do modelu uwzględnia dane literaturowe dotyczące częstości hospitalizacji w ICU (oddział intensywnej terapii) oraz wentylacji mechanicznej u pacjentów z GPP (m.in. dane rejestrowe z Francji oraz publikacje azjatyckie) w odniesieniu do ramienia komparatora modelu. Wynika to z faktu, że w grupie placebo większość pacjentów (83%) otrzymało spesolimab jako leczenie ratunkowe. Fakt ten, w połączeniu z brakiem raportowania w badaniu Effisayil-1 hospitalizacji na ICU, uniemożliwia sparametryzowanie modelu w oparciu o dane z badania klinicznego Effisayil-1 w zakresie częstości hospitalizacji na ICU.

Ad. 12. Nie przedstawiono oszacowań wynikających z artykułu 13 ust. 3 UoR (§ 5 ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie: W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania, w którym wykazano wyższość wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem, w związku z czym zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Odpowiedź: Fakt, że dla technologii opcjonalnych nie zidentyfikowano wiarygodnych danych klinicznych potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo ich stosowania we wnioskowanym wskazaniu, w połączeniu z wiarygodnymi danymi klinicznymi pochodzącymi z badania Effisayil-2 wskazującymi na skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej terapii, wskazuje, że w nie zachodzi w tym przypadku artykuł 13 ust. 3 UoR. Jednocześnie zwracamy uwagę, że brak danych klinicznych dla technologii opcjonalnych uniemożliwia przeprowadzenie oszacowań, o których mówi rozporządzenie (§ 5 ust. 6 pkt 1-3 Rozporządzenia) - nie jest możliwe oszacowanie efektu klinicznego dla technologii opcjonalnych.

Ad. 13. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a. Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie wskazano, iż liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana odpowiada liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku. Należy zaznaczyć, że wniosek dotyczy wykorzystania przedmiotowego produktu leczniczego w ramach programu lekowego, który zawęży populację wynikającą z Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Odpowiedź: W uzupełnieniu dokumentacji przedstawiono zmodyfikowaną liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana.

Ad. 14. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: BIA nie uwzględnia kryteriów kwalifikacji pacjentów do programu lekowego. W analizie uwzględnieni są wszyscy pacjenci z zaostrzeniami, natomiast do programu lekowego kwalifikowani są pacjenci z zaostrzeniami GPP o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Proszę o przedstawienie oszacowań z uwzględnieniem kryteriów kwalifikacji pacjentów do programu lekowego. Jeśli taki wariant nie jest możliwy, proszę o przedstawienie odpowiedniego uzasadnienia.

Odpowiedź: W uzupełnieniu dokumentacji przedstawiono zmodyfikowane oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku.

Ad. 15. Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

a) Do oszacowania prognozowanej liczby pacjentów wykorzystano m.in. wartości z publikacji Bellinato 2023 i Kott-Kamińska 2024. Należy wskazać na błędną interpretację wyników ww. publikacji, a w konsekwencji na nieprawidłowe wykorzystanie odsetków w analizie wnioskodawcy. Odsetki pacjentów z więcej niż jednym zaostrzeniem w ciągu roku zostały uwzględnione w analizie jako odsetki pacjentów z co najmniej jednym zaostrzeniem GPP w ciągu roku. Proszę o odpowiednią korektę przeprowadzonych oszacowań.

b) Liczebność populacji pacjentów z zaostrzeniami oszacowano na podstawie średniej liczby zaostrzeń w ciągu roku w populacji badanej w Jullien 2023 oraz prognozowanej liczby pacjentów z GPP w 2026 r. Należy wskazać, że wyniki badania Jullien 2023 opublikowane są w postaci posteru konferencyjnego. Dodatkowo, zaprezentowane wyniki dotyczą populacji z GPP z Francji, Maleszji i Tunezji. Dane sugerowały większe obciążenie zaostrzeniami w Tunezji (70,6%) i Maleszji (54,5%) w porównaniu z Francją (39,8%). Powyższe wpływa na ograniczoną przydatność / wiarygodność w odniesieniu do populacji polskiej. Zasadnym byłoby przeprowadzenie oszacowań z uwzględnieniem danych polskich lub europejskich. Jeśli taki wariant nie jest możliwy, proszę o przedstawienie odpowiedniego uzasadnienia

c) W analizie przyjęto założenie, „że wnioskowana technologia przejmie 100% rynku w 1. i 2. roku analizy, ze względu na charakter choroby rzadkiej oraz braku zarejestrowanego, alternatywnego leczenia” (s. 11 BIA). Proszę o wyjaśnienie powyższego założenia w kontekście tego, że acytretyna jest zarejestrowana m.in. w leczeniu łuszczycy krostkowej (i refundowana we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach) oraz wskazań rejestracyjnych dla innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy (w którym to wskazaniu zawiera się także łuszczycza krostkowa).

Odpowiedź: W uzupełnieniu dokumentacji przedstawiono zmodyfikowane oszacowania o których mowa w podpunktach a i b (wykorzystano inne dane).

Założenie o przejęciu 100% rynku jest założeniem wynikającym z faktu, że:

1. Spesolimab jest obecnie jedynym lekiem zarejestrowanym we wnioskowanym wskazaniu (zarejestrowane wskazanie dla acytretyny jest ogólne i nie odnosi się specyficznie do prewencji zaostrzeń).
2. Spesolimab jest obecnie jedynym lekiem, którego skuteczność i bezpieczeństwo w zapobieganiu zaostrzeniom GPP zostało udowodnione w randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym
3. Leki skierowane przeciwko IL-36 (spesolimab) są wymieniane jako preferowane leczenie u pacjentów z GPP we wszystkich aktualnych wytycznych klinicznych
4. Wnioskowana liczebność populacji jest bardzo niewielka (najprawdopodobniej około 20 pacjentów)

Należy podkreślić, że całkowicie nieuzasadnione jest stwierdzenie, że produkty lecznicze stosowane w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy są również zarejestrowane tym samym łuszczycy krostkowej. Łuszczycza krostkowa nie powinna być traktowana jako podtyp łuszczycy zwykłej, lecz jako odrębna jednostka chorobowa. Przemawiają za tym istotne różnice w patofizjologii, obrazie klinicznym, przebiegu oraz odpowiedzi na leczenie. W przeciwieństwie do łuszczycy plackowatej, która jest chorobą zależną głównie od osi IL-23/IL-17, łuszczycza krostkowa charakteryzuje się dominującą rolą szlaku interleukiny 36 (IL-36) oraz deregulacji szlaków zapalnych układu odporności wrodzonej. Różnice te znajdują odzwierciedlenie w odmiennym profilu genetycznym (m.in. mutacje IL36RN) oraz w skuteczności leczenia celowanego specyficznego dla tego szlaku. Klinicznie łuszczycza krostkowa przebiega z nagłymi, często ciężkimi zaostrzeniami, którym towarzyszą objawy ogólnoustrojowe (gorączka, leukocytoza, zaburzenia elektrolitowe) i ryzyko powikłań zagrażających życiu, co nie jest typowe dla łuszczycy zwykłej. Z tego względu międzynarodowe konsensusy eksperckie oraz współczesne klasyfikacje dermatologiczne uznają łuszczycę krostkową za odrębną chorobę zapalną skóry, a nie wariant kliniczny czy podtyp łuszczycy plackowatej. Stosowanie leków zarejestrowanych w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy w łuszczycy krostkowej ma charakter stosowania leków off-label, co podkreślają wszystkie dostępne wytyczne kliniczne.

Ad. 16. Analiza wpływu na budżet nie zawiera wystarczających dowodów uzasadniających utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej wraz z dodatkowymi oszacowaniami uwzględniającymi jej utworzenie (§ 7. ust. 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Argumentacja w zakresie utworzenia oddzielnych nowych grup limitowych dla Spevigo IV i Spevigo SC nie została odpowiednio uzasadniona. Proszę o uzasadnienie takiego podejścia, a także o oszacowania uwzględniające wariant, w którym Spevigo IV i Spevigo SC znajdują się w tej samej grupie limitowej.

Odpowiedź: Uwaga niezasadna w kontekście osobnych wniosków dla postaci iv i sc (każdy wniosek zawiera osobne uzasadnienie dla stworzenia grupy limitowej). Należy przy tym podkreślić, że działanie terapeutyczne obu leków jest całkowicie odmienne co znajduje swoje odzwierciedlenie w zarejestrowanych wskazaniach.

Ad. 17. Analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia).

Odpowiedź: W uzupełnieniu dokumentacji poprawiono dane bibliograficzne.

Ad. 18. Analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. ust. 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zweryfikować: dane niepublikowane Wnioskodawcy (analiza SCRIPTOR, dane od ekspertów UK).

Odpowiedź: Wnioskodawca nie jest w posiadaniu ww. danych - w trakcie procesu refundacyjnego zmienił się MAH, co w praktyce uniemożliwia uzyskanie tych danych. W załączeniu przesłano dokument techniczny do modelu ekonomicznego w oparciu, o który adaptowano model.

Ad. Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (w przypadku dostępności na stronie MZ projektu nowego Obwieszczenia w momencie składania uzupełnień, proszę o aktualizację względem niego), aktualnych cen technologii alternatywnych, aktualnego progu opłacalności (244 821 PLN/QALY), aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego Spevigo, a także o aktualizację analiz w oparciu o najnowsze sprawozdania NFZ.

Odpowiedź: Analizy zaktualizowano w oparciu o obowiązujące na moment składania uzupełnień Obwieszczenie Ministra Zdrowia, aktualny próg opłacalności (244 821 PLN/QALY), a także najnowsze dostępne sprawozdania Narodowego Funduszu Zdrowia, dane DGL oraz dane Krajowego Rejestru Nowotworów.

Zaktualizowane wyniki przedstawiono w załączonych dokumentach oraz modelach analitycznych.