



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Humira (adalimumab)
we wskazaniu:
zgodnym z kryteriami włączenia do programu
lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i
ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”**
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-30/2015

Data ukończenia: 17 września 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy AbbVie Ltd.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Ltd. 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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Ltd.

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 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Janssen – Cilag Polska Sp. z o.o.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AAD	Amerykańska Akademia Dermatologiczna (American Academy of Dermatology)
ADA	adalimumab
ADRs	działania niepożądane (<i>adverse drug reactions</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (<i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
Anty-TNF	antagonista czynnika martwicy nowotworów (antagonista TNF) (<i>anti-Tumor Necrosis Factor</i>)
AR	analiza racjonalizacyjna
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (<i>Anatomical Therapeutic Chemical classification system</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BAD	Brytyjskie Stowarzyszenie Dermatologów (The British Association of Dermatologists)
bd	brak danych
BIW	dwa razy w tygodniu (Biweekly)
BMI	wskaźnik masy ciała (Body Mass Index)
BSA	powierzchnia ciała (Body Surface Area)
BVDD	Niemiecki Związek Dermatologów (Berufsverband Deutscher Dermatologen)
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
CD	cena detaliczna
CDLQI	wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych u dzieci (Children's Dermatology Life Quality Index)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CRP	białko C-reaktywne (C- reactive protein)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DDG	Niemieckie Stowarzyszenie Dermatologiczne (Deutsche Dermatologische Gesellschaft)
DLQI	wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (Dermatology Life Quality Index)
EADV	Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii (European Academy of Dermatology and Venereology)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)

EOW	co dwa tygodnie (Every Other Week)
ETA	etanercept
FACIT	kwestionariusz oceny jakości życia i poziomu zmęczenia u pacjentów z chorobami przewlekłymi (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
i.v.	dożylnie podanie leku (Intravenous)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
INF	infliksymab
IS	wynik istotny statystycznie (Statistically Significant)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (Intention to Treat Analysis)
IVRS	interaktywny system odpowiedzi głosowej - metoda randomizacji (Interactive Voice Response System)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LD	niska dawka interwencji (Low Dose)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)
ŁZS	Łuszczycowe Zapalenie Stawów
mc	masa ciała
MD	średnia różnica (Mean Difference)
mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (Modified Intention to Treat Analysis)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	liczebność grupy
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS Scotland	Szkocka agencja HTA (Scottish Medicine Consortium)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NS	wynik nieistotny statystycznie (Statistically insignificant)
OR	iloraz szans (odds ratio)
OW	raz na tydzień (Once a Week)
p	wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α) (P-value)

PASI	skala oceny nasilenia łuszczycy (Psoriasis Area and Severity Index)
PASI50/75/90/100	poprawa PASI co najmniej o 50/75/90/100% w stosunku do wartości wyjściowej
PBAC	Australijska agencja HTA (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)
PGA	ogólna Ocena Stanu Pacjenta z Łuszczycą (Physician's Global Assessment of Psoriasis)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PP	analiza zgodna z protokołem (Per Protocol Analysis)
PS	przeгляд systematyczny (Systematic Review)
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
PUVA	Terapia łuszczycy z zastosowaniem światła ultrafioletowego i psolarenu (Psoralen and Ultraviolet Therapy)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (Relative Benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (Risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
s.c.	podskórne podanie leku (subcutaneous)
SADV	Hiszpańska Akademia Dermatologii i Wenerologii (Spanish Academy of Dermatology and Venereology)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SF-36 (MOS – SF-36)	kwestionariusz oceny ogólnego stanu zdrowia (Medical Outcome Study Short Form 36)
SIGN	Szkocka agencja odpowiedzialna za tworzenie wiarygodnych wytycznych praktyki klinicznej (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TNF	czynnik martwicy nowotworów (Tumor Necrosis Factor)
TNFR	receptor dla czynnika martwicy nowotworów (Tumor Necrosis Factor Receptor)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

UST	ustekinumab
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
WMD	średnia ważona różnica (Weighted Mean Difference)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	16
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	20
3.2. Problem zdrowotny	20
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	22
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	26
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	28
4. Ocena analizy klinicznej	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	58
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	62
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	65
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	65
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	65
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	78
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	95
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	95

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	101
4.3.	Komentarz Agencji	105
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	107
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	107
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	107
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	109
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	116
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	116
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	117
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	118
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	122
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	123
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	125
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	126
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	126
5.4.	Komentarz Agencji	128
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	129
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	129
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	129
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	129
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	130
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	138
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	140
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	141
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	143
6.4.	Komentarz Agencji	145
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	147
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	147
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	150
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	152
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	154
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	154
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	155
12.	Kluczowe informacje i wnioski	155
13.	Źródła.....	159
14.	Załączniki.....	164

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 17.07.2015 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.244.2015.5.RS

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz. (2 gaziki), kod EAN: 5909990005055
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego "Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)"
-

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

AbbVie Ltd.
Abbott House, Vanwall Business Park
Vanwall Road, Maidenhead
Berkshire SL6 4XE
Wielka Brytania

Wnioskodawca:

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

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.07.2015 r., znak PLA.4600.244.2015.5.RS (data wpływu do AOTMiT 17.07.2015 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 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz. (2 gaziki), kod EAN: 5909990005055 w ramach programu lekowego „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 18.08.2015 r., znak AOTMiT-OT-4351-30/AZa_PK/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 03.09.2015 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.845.4.2015.DD z dnia 03.09.2015 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza kliniczna z elementami analizy problemu decyzyjnego „Adalimumab w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w leczeniu chorych na łuszczycę”, [redacted] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, marzec 2015;
- Analiza ekonomiczna „Adalimumab w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w leczeniu chorych na łuszczycę”, [redacted] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, sierpień 2015;
- Analiza wpływu na budżet „Adalimumab w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w leczeniu chorych na łuszczycę”, [redacted] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, sierpień 2015
- Analiza racjonalizacyjna „Adalimumab w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w leczeniu chorych na łuszczycę”, [redacted] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, kwiecień 2015;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Humira:
 - Analiza ekonomiczna „Adalimumab w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w leczeniu chorych na łuszczycę”, [redacted] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, wrzesień 2015;
 - Analiza wpływu na budżet „Adalimumab w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w leczeniu chorych na łuszczycę”, [redacted] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, wrzesień 2015.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji w dalszym ciągu nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. W szczególności przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Populacja zdefiniowana przez wnioskodawcę jest szersza niż wnioskowana.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz. (2 gaziki), EAN 5909990005055;
Kod ATC	L04AB04: selektywne leki immunosupresyjne
Substancja czynna	adalimumab
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego: „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Humira u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień. Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tygodni, jeśli pacjent nie reaguje na leczenie w tym okresie.
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Adalimumab wiąże się swoiście z TNF i neutralizuje biologiczną czynność TNF blokując jego interakcję z receptorami p55 i p75 na powierzchni komórki. Adalimumab moduluje również odpowiedzi biologiczne indukowane lub regulowane przez TNF, w tym zmiany w poziomach cząsteczek adhezji międzykomórkowej odpowiadających za migrację leukocytów (ELAM-1, VCAM-1 i ICAM-1, wartość IC ₅₀ wynosi 0,1-0,2 nM).

Oprócz wnioskowanej prezentacji dopuszczone do obrotu są również – Humira, 40 mg roztwór do wstrzykiwań:

- 1 amp.-strzyk. 0,8 ml + gazik nasączony alkoholem (EAN: 5909990005048)
- 2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki nasączone alkoholem (EAN: 5909990005055)
- 4 amp.-strzyk. 0,8 ml + 4 gaziki nasączone alkoholem (EAN: 5909990005062)
- 6 amp.-strzyk. 0,8 ml + 6 gazików nasączonych alkoholem (EAN: 5909990005079)
- 1 amp.-strzyk. 0,8 ml z igłą w osłonie zabezpiecz. + 1 gazik nasączony alkoholem (EAN: 5909990005086)
- 1 wstrzyk. 0,8 ml + 1 gazik nasączony alkoholem w blistrze (EAN: 5909990626243)
- 2, wstrzyk. 0,8 ml + 1 gazik nasączony alkoholem w blistrze (EAN: 5909990626250)
- 4 wstrzyk. 0,8 ml + 4 gaziki nasączone alkoholem w blistrze (EAN: 5909990626267)
- 6 wstrzyk. 0,8 ml + 6 gazików nasączonych alkoholem w blistrze (EAN: 5909990626274)
- 2 pudełka (EAN: 5909990005031).

Źródło: ChPL Humira, Obwieszczenie URPL 2015

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 września 2003 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 września 2008
---	---

<p>Zarejestrowane wskazania do stosowania</p>	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów</u> Humira w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniu czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów o umiarkowanym i ciężkim nasileniu u dorosłych pacjentów, gdy odpowiedź na leki przeciwreumatyczne zmniejszające nasilenie choroby, w tym metotreksat, okazała się niewystarczająca, • leczeniu ciężkiego, czynnego i postępującego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni metotreksatem. <p>Produkt Humira można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. Wykazano, że produkt leczniczy Humira stosowany z metotreksatem zmniejsza szybkość postępu uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.</p> <p><u>Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wielostawowe młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów <p>Humira w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazana w leczeniu czynnego wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat, gdy odpowiedź na jeden lub więcej leków przeciwreumatycznych zmniejszających nasilenie choroby (ang. <i>Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs</i> – DMARDs) okazała się niewystarczająca. Produkt Humira można stosować w monoterapii, jeśli metotreksat jest źle tolerowany lub gdy dalsze leczenie metotreksatem jest niewskazane. Produktu Humira nie badano u dzieci w wieku poniżej 2 lat.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zapalenie stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych <p>Produkt Humira jest wskazany w leczeniu czynnej postaci zapalenia stawów z towarzyszącym zapaleniem przyczepów ścięgniętych u pacjentów w wieku od 6 lat, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie lub gdy nie było ono tolerowane.</p> <p><u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK)</u> Produkt Humira jest wskazany w leczeniu dorosłych z ciężkim czynnym zesztywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, gdy odpowiedź na stosowane tradycyjnie leczenie jest niezadowolająca.</p> <p><u>Osiowo spondyloartropatia bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK</u> Produkt Humira jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką osiową spondyloartropatią bez zmian radiograficznych charakterystycznych dla ZZSK, ale z obiektywnymi objawami przedmiotowymi zapalenia wykazanymi badaniem metodą rezonansu magnetycznego lub ze zwiększonym stężeniem białka C-reaktywnego, którzy wykazali niewystarczającą odpowiedź na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub ich nie tolerują.</p> <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u> Humira jest wskazana w leczeniu czynnego i postępującego łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, gdy odpowiedź na uprzednio stosowane leki przeciwreumatyczne, zmniejszające nasilenie choroby, okazała się niewystarczająca. Wykazano, że produkt Humira zmniejsza szybkość postępu obwodowego uszkodzenia stawów, mierzonego radiologicznie u pacjentów z wielostawowymi symetrycznymi podtypami choroby oraz powoduje poprawę stanu czynnościowego.</p> <p><u>Łuszczycyca zwyczajna (plackowata) u dzieci i młodzieży</u> Produkt Humira jest wskazany w leczeniu ciężkiej przewlekłej postaci łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapie lub nie kwalifikują się do takiego leczenia.</p> <p><u>Choroba Leśniowskiego-Crohna</u> Produkt Humira jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi na pełny i odpowiedni kurs leczenia kortykosteroidem oraz (lub) lekiem immunosupresyjnym lub nie tolerują takiego leczenia lub jest ono u nich przeciwwskazane ze względów medycznych.</p> <p><u>Choroba Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży</u> Produkt Humira jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 lat), które wykazały niewystarczającą odpowiedź na standardowe leczenie, w tym leczenie żywieniowe jako terapię pierwotną, lek z grupy kortykosteroidów i lek immunomodulujący lub u których występowała nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania takich rodzajów leczenia.</p>
--	--

	<p><u>Wrzodzące zapalenie jelita grubego</u></p> <p>Produkt Humira jest wskazany w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego czynnego wrzodzącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy nie wykazali wystarczającej odpowiedzi na konwencjonalne leczenie, w tym kortykosteroidy i 6-merkaptopurynę (6-MP) lub azatioprynę (AZA), lub wtedy gdy nie tolerują takiego leczenia lub jest ono przeciwwskazane ze względów medycznych.</p>
Status leku sierocego	nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	standardowe

Źródło: ChPL Humira, EMA

Humira została również zarejestrowana w leczeniu łuszczycy plackowatej przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA)¹.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Dotychczas produkt leczniczy Humira był trzykrotnie oceniany w Agencji w leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą. W 2009 oraz 2011 roku Humira była poddawana ocenie we wskazaniu leczenia łuszczycy zwykłej plackowatej (bez rozróżnienia postaci umiarkowanej, ciężkiej i bardzo ciężkiej). Natomiast w 2013 roku – w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2013 z dnia 28.01.2013 r.	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Humira (adalimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego. Rada uważa za zasadne finansowanie leku Humira (adalimumab) pod warunkiem, że będzie ono miało miejsce w ramach istniejącego programu lekowego "Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)", a lek Humira będzie wydawany pacjentom bezpłatnie. Rada uważa za konieczne doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do ww. programu oraz monitorowania.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa jest udowodniona. Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych stawiają jednak na równi terapie biologiczne z zastosowaniem adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz ustekinumabu. Z tego względu postulat wnioskodawcy o utworzenie programu lekowego dla leczenia ciężkiej łuszczycy wyłącznie lekiem Humira (adalimumab) nie jest zasadny. Program lekowy powinien obejmować leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie standardowe łuszczycy lekami biologicznymi.</p>
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 11/2013 z dnia 28.01.2013 r.	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L 40.0)". Jednocześnie Prezes Agencji sugeruje rozważenie finansowania leku Humira (adalimumab) w ramach ogłoszonego programu lekowego "leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD 10: L40.0)".</p>

¹ http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125057s367lbl.pdf (dostęp: 24.08.2015 r.)

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa oraz interleukin jest udowodniona. Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych stawiają na równi terapie biologiczne z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa oraz interleukin: adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu oraz inhibitora interleukiny 12 i 23 ustekinumabu. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za konieczne doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego programu oraz zasad monitorowania pacjentów.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 92/2011 z dnia 24.10.2011 r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> – uściślenia definicji remisji, – ustalenia zasad ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego, – ustalenia warunków wyboru preparatu biologicznego. <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Przedstawione dowody naukowe uzasadniają podtrzymanie stanowiska z dnia 9.11.2009 r. w sprawie finansowania adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej.</p> <p>Program terapeutyczny jest najbardziej właściwą formą finansowania opiniowanego świadczenia ze względu na wykorzystanie leków, których podawanie wymaga ścisłej kontroli bezpieczeństwa na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii, do monitorowania skutków odległych</p> <p>Kryteria kwalifikacji pacjentów do opiniowanego programu zasadniczo odpowiadają proponowanym przez inne, zagraniczne agencje HTA, Rada uważa jednak za konieczne uściślenie opisu programu w zakresie konieczności uściślenia definicji remisji, ustalenia zasad ponownej kwalifikacji do leczenia.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 77/2011 z dnia 24.10.2011 r.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji uważa za wskazane uściślenie definicji remisji, określenie zasad ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego oraz ustalenie warunków wyboru preparatu biologicznego.</p> <p>Na podstawie przeglądu opracowań pierwotnych, wtórnych, jak i rekomendacji klinicznych można stwierdzić, iż oceniane technologie są efektywne klinicznie. Na podstawie przeglądu systematycznego opracowań wtórnych analiz ekonomicznych można również stwierdzić, iż zastosowanie leczenia biologicznego łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest uzasadnione klinicznie jak i kosztowo.</p> <p>W październiku 2009 r., RK oraz Prezes Agencji uznali za zasadne zakwalifikowanie leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu ww. substancji czynnych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Obecnie zaledwie 1,24 % z pełnej populacji docelowej pacjentów kwalifikujących się do zastosowania leczenia biologicznego ma zapewnioną dostępność do leczenia finansowanego w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu lecznictwa szpitalnego. Utworzenie terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) umożliwi dostęp do terapii większej liczbie chorych, zapewni prawidłową kwalifikację oraz monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia biologicznego.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej Nr 9/6/22/2009 z dnia 09.11.2009 r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira), infliksymab (Remicade) i ustekinumab (Stelara) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> – kwalifikowania do leczenia pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, niereagujących na leczenie ogólne lub nietolerujących takiego leczenia; – kwalifikowania pacjentów do programu przez komisje specjalistyczne; – zapewnienia kosztowo-efektywnego sposobu finansowania; – objęcia leczonych chorych rejestrem klinicznym. <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Wnioskowane terapie biologiczne są skuteczne w zakresie kontroli objawów łuszczycy, ale ze względu na mało poznany profil bezpieczeństwa, brak długofalowych obserwacji pacjentów leczonych ustekinumabem oraz wysoki koszt terapii, wymagają ścisłej kontroli na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii i skutków odległych. Taki nadzór może zapewnić jedynie program terapeutyczny, w ramach którego znajdzie się również rejestr kliniczny pacjentów, umożliwiający przede wszystkim monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.</p>
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT Nr 2/2009 z dnia 09.11.2009 r.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira), infliksymab (Remicade) oraz ustekinumab (Stelara) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego, określając warunki jego realizacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> – kwalifikowanie do leczenia pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, niereagujących na leczenie ogólne lub nietolerujących takiego leczenia; – kwalifikowanie pacjentów do programu przez komisje specjalistyczne; – zapewnienie kosztowo-efektywnego sposobu finansowania; – objęcie leczonych chorych rejestrem klinicznym. <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Wnioskowane terapie biologiczne są skuteczne w zakresie kontroli objawów łuszczycy, ale ze względu na mało poznany profil bezpieczeństwa, brak długofalowych obserwacji pacjentów leczonych ustekinumabem oraz wysoki koszt terapii, wymagają ścisłej kontroli na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii i skutków odległych. Taki nadzór może zapewnić jedynie terapeutyczny program zdrowotny, w ramach którego znajdzie się również rejestr kliniczny pacjentów, umożliwiający przede wszystkim monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	1050.1 blokery TNF – adalimumab

Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted content]
--	--------------------

Źródło: wniosek refundacyjny

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego: „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p><u>Kryteria kwalifikacji:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej powoływany przez Prezesa NFZ. Zgłoszenie pacjenta do kwalifikacji odbywa się za pośrednictwem aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa NFZ. 2. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjenci w wieku 18 lat i powyżej; 2) pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego; 3) pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami: <ol style="list-style-type: none"> a) PASI większym niż 10 oraz b) DLQI większym niż 10, oraz c) BSA większym niż 10; 4) pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metody klasycznej terapii ogólnej: <ol style="list-style-type: none"> a) leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15mg/tydzień oceniane po trzech miesiącach, b) leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach, c) leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach, d) leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA), oceniane po trzech miesiącach (nie dotyczy pacjentów poniżej 18 roku życia) <ul style="list-style-type: none"> - lub pacjenci, u których występują przeciwwskazania do stosowania ww. metod terapii ogólnej, przy czym przeciwwskazania do stosowania terapii ogólnej muszą być oparte na ChPL lub aktualnej wiedzy medycznej, - lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu ww. metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie. 3. W przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia oraz przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki adalimumabu.

	<p><u>Kryteria ponownego włączenia do programu:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią, u którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie, może być ponownie włączony do programu po zakwalifikowaniu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, jeżeli podczas badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby definiowany jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 8, a do dokumentacji dołącza się zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. 2. Do programu może być ponownie włączony również pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu: <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu albo 2) z powodu planowanej przerwy w leczeniu. <p>Ponownej kwalifikacji do programu dokonuje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.</p>
<p>Kryteria zakończenia udziału w programie lekowym</p>	<p><u>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ciąża lub laktacja; 2. nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą leku; 3. czynne lub utajone infekcje wirusowe, bakteryjne, grzybicze i pierwotniakowe, zwłaszcza zakażenia HIV, HBV i HCV oraz <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (z wyjątkiem infekcji <i>Propionibacterium acnes</i> oraz nawrotowej opryszczki); 4. toczeń rumieniowaty układowy; 5. choroba demielinizacyjna; 6. umiarkowana i ciężka niewydolność układu krążenia (NYHA III i NYHA IV); 7. czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenie zakończono w ostatnich 5 latach (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry); 8. pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna. <p><u>Kryteria zakończenia udziału w programie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie, stwierdzony w przypadku nieuzyskania poprawy klinicznej to znaczy: zmniejszenia wartości PASI o 75% albo nieuzyskania poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50-75% wraz z jednoczesnym nieuzyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI o minimum 5 punktów lub 2. utrata odpowiedzi na leczenie po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie to znaczy: <ol style="list-style-type: none"> a) PASI większy niż 10 – jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI był mniejszy niż 18 albo PASI większy niż 18 – jeżeli w czasie kwalifikacji wskaźnik PASI był większy niż 18 oraz b) BSA większy niż 10, oraz c) DLQI większy niż 10, lub 3. wystąpienie działań niepożądanych takich jak: <ol style="list-style-type: none"> a) reakcja alergiczna na lek; b) zakażenie o ciężkim przebiegu; c) objawy niewydolności nerek, serca, płuc, wątroby; d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna; e) stwierdzenie choroby nowotworowej; f) stwierdzenie wykładników wskazujących na rozwój ciężkiej choroby ogólnoustrojowej o podłożu autoimmunologicznym, jeżeli nie ustąpiły po przerwaniu terapii biologicznej bądź zastosowaniu odpowiedniego leczenia; g) inne, wymienione w przeciwwskazaniach do udziału w programie.

	<p><u>Kryteria i warunki zmiany terapii:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. u pacjenta będącego w trakcie terapii, u którego występuje adekwatna odpowiedź na zastosowane leczenie, terapię prowadzi się z użyciem substancji czynnej, która wywołała taką odpowiedź; 2. zmiana terapii na leczenie inną substancją czynną wymaga każdorazowo uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej; 3. zamiana terapii możliwa jest tylko w następujących przypadkach: <ol style="list-style-type: none"> 1) wystąpienie nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze lub 2) wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem substancji czynnej, których uniknięcie jest możliwe po podaniu innej substancji czynnej, lub 3) stwierdzenie innych, potwierdzonych badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania substancji czynnej leku biologicznego. 4. W ramach leczenia łuszczycy plackowatej nie jest możliwe zastosowanie więcej niż 2 inhibitorów TNF alfa.
Czas leczenia w programie lekowym	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w opisie przedmiotowego programu, jednak nie dłużej niż do 104 tygodni. 2. W uzasadnionych przypadkach potwierdzonych decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, u niektórych pacjentów można zastosować w ramach programu terapię trwającą powyżej 104 tygodni, przy czym długość trwania takiej terapii określa Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej. 3. Terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 16 i 28 tygodniach od podania pierwszej dawki adalimumabu. Decyzja o zakończeniu leczenia zostaje przekazana do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.

Źródło: program lekowy uzgodniony „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”

W tabeli poniżej przedstawiono **różnice** między wnioskowanym uzgodnionym programem lekowym dla adalimumabu (produkt leczniczy Humira) oraz aktualnym programem „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.

Tabela 6. Różnice między wnioskowanym uzgodnionym programem lekowym dla adalimumabu oraz aktualnym programem „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”

	„Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”	„Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjenci w wieku 18 lat i powyżej; 2) pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego; 	<p>Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjenci w wieku: <ol style="list-style-type: none"> a) 18 lat i powyżej albo b) 6 lat i powyżej - w przypadku kwalifikacji do terapii etanerceptem; 2) pacjenci: <ol style="list-style-type: none"> a) z ciężką postacią łuszczycy plackowatej albo b) z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej – w przypadku kwalifikacji do terapii infliksymabem, <p>- którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego;</p>

	<p>3) pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami:</p> <p>a) PASI większym niż 10 oraz</p> <p>b) DLQI większym niż 10, oraz</p> <p>c) BSA większym niż 10;</p>	<p>3) pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami:</p> <p>a) PASI większym niż 18 – w przypadku kwalifikacji do terapii adalimumabem, etanerceptem lub ustekinumabem, albo PASI większym niż 10 – w przypadku kwalifikacji do terapii infliksymabem oraz</p> <p>b) DLQI (ewentualnie CDLQI) większym niż 10, oraz</p> <p>c) BSA większym niż 10;</p>
<p>Kryteria ponownego włączenia do programu</p>	<p>1. Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią, u którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie, może być ponownie włączony do programu po zakwalifikowaniu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, jeżeli podczas badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby definiowany jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 8, a do dokumentacji dołącza się zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu.</p>	<p>1. Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią, u którego stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie, może być ponownie włączony do programu po zakwalifikowaniu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, jeżeli podczas badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby definiowany jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI (ew. CDLQI) oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 10, a do dokumentacji dołącza się zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu.</p>
<p>Czas leczenia w programie lekowym</p>	<p>1. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w opisie przedmiotowego programu, jednak nie dłużej niż do 104 tygodni.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w opisie przedmiotowego programu, jednak nie dłużej niż: <ol style="list-style-type: none"> 1) do 96 tygodni – w przypadku terapii infliksymabem, 2) do 48 tygodni – w przypadku terapii ustekinumabem lub adalimumabem 3) do 24 tygodni – w przypadku terapii etanerceptem.

W AOTMiT równolegle prowadzona jest ocena wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)”. Wnioskowany program lekowy dla adalimumabu jest zbieżny względem wnioskowanego programu lekowego dla ustekinumabu – dotyczy tej samej docelowej subpopulacji dorosłych chorych z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej ($10 < \text{PASI} \leq 18$). W przypadku obydwu programów (zarówno dla adalimumabu jak i dla ustekinumabu) występuje różnica w określeniu czasu leczenia w programie w porównaniu do obowiązującego programu – leczenie w programie trwa nie dłużej niż 104 tygodnie (w przypadku wnioskowanych programów) oraz nie dłużej niż 48 tygodni (w przypadku aktualnego programu). W uzasadnionych przypadkach potwierdzonych decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej można wydłużyć leczenia ponad maksymalny przewidziany czas. Taką możliwość przewiduje zarówno aktualny jak i wnioskowany program lekowy.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy **rozszerzenia zakresu refundacji** produktu leczniczego Humira w leczeniu pacjentów z łuszczycą plackowatą o subpopulację chorych z postacią umiarkowaną choroby ($10 < \text{PASI} \leq 18$) oraz wydłużenia przewidywanego maksymalnego czasu leczenia z 48 do 104 tygodni.

Przedłożone przez wnioskodawcę analizy odpowiadają całości populacji uwzględnionej w uzgodnionym projekcie programu lekowego: „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, a więc populację z $\text{PASI} > 10$, $\text{DLQI} > 10$ oraz $\text{BSA} > 10$. Nie oddzielają one wnioskowanej subpopulacji chorych, która będzie objęta refundacją w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej (subpopulacja $10 < \text{PASI} \leq 18$) od subpopulacji dla której leczenie już jest refundowane ($\text{PASI} > 18$) w ramach aktualnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” (B.47). Wydzielenie subpopulacji i odrębna ocena pozwoliłyby określić czy zasadna jest zmiana zakresu refundacji w łuszczycy plackowatej i finansowanie ze środków publicznych leczenia biologicznego również dla pacjentów z mniejszym nasileniem choroby.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej, poziom odpłatności, pozostają takie same jak dla obecnie finansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Humira. Natomiast zmianie uległ zaproponowany RSS (szczegółowe dane podano w tabeli 4 niniejszej AWA).

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Łuszczycyca (psoriasis) jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry (do 2% ogółu populacji w Polsce, Europie i USA) o przewlekłym i nawrotowym przebiegu. Cechuje się zwiększoną proliferacją naskórka, a klinicznie – złuszczać się wykwitami grudkowymi, ustępującymi bez pozostawienia trwałego śladu (żywoczerwone blaszki pokryte srebrzystymi łuskami). Łuszczycyca jest chorobą niezakaźną i należy do chorób o wieloczynnikowej etiologii, co oznacza, że za jej ujawnienie się odpowiada współdziałanie wielu genów i czynników środowiskowych. Nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, ale wywiera ogromny wpływ na stan psychiczny, fizyczny i socjalny chorego. Może doprowadzić do kalectwa fizycznego i znacznego obniżenia jakości życia [Jabłońska 2008].

Definicja łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej

Najczęstszą postacią łuszczycy jest łuszczycyca zwyczajna (plackowata). Ciężkość łuszczycy ocenia się przy zastosowaniu przynajmniej trzech wskaźników: PASI (*ang. Psoriasis Area and Severity Index*), BSA (*ang. Body Surface Area*) i DLQI (*ang. Dermatology Life Quality Index*). Zgodnie z konsensusem europejskim i wytycznymi PTD za łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym lub dużym uznaje się wszystkie przypadki choroby, dla których $\text{PASI} > 10$ pkt i/lub $\text{BSA} > 10\%$ (obiektywne nasilenie choroby) [PTD 2014].

Łuszczycyca o ciężkim przebiegu obejmuje także wszystkie przypadki łuszczycy krostkowej uogólnionej (niezależnie od rozległości choroby) oraz łuszczycę erythrodermiczną (erythrodermię łuszczycową). Terapia łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej nie może opierać się tylko na leczeniu miejscowym. Leczenie miejscowe u takich chorych powinno być skojarzone przynajmniej z fototerapią lub też pacjenci ci powinni otrzymać leczenie ogólne. [Szepietowski 2014]

Klasyfikacja

Klinicznie rozróżnia się kilka postaci łuszczycy (zgodnie z konsensusem PTD z 2000 roku):

- łuszczycyca zwykła (plackowata) – z obecnością różnej wielkości rumieniowo-naciekowych blaszek łuszczycowych pokrytych uwarstwioną łuską; jest to najczęstsza postać łuszczycy; w szczególnej postaci klinicznej – łuszczycy kroplistej – obserwuje się bardzo liczne, rozsiane, drobne zmiany rumieniowo-złuszczające o średnicy kilku milimetrów; wyróżnia się następujące jej postaci:
 - o mało i średnio nasiloną,
 - o rozległą,
 - o erythrodermiczną;
- łuszczycyca krostkowa – z obecnością drobnych jałowych krost; wyróżnia się następujące jej postaci:
 - o ograniczona dłoni i stóp,
 - o ograniczona rozsiana,
 - o uogólniona von Zumbuscha;
- łuszczycyca stawów;
- łuszczycyca paznokci;

- o paznokcie naporstkowate – drobne, dobrze ograniczone zagłębienia na powierzchni paznokcia o średnicy około 1 mm,
- o objaw kropli oliwy – podpaznokciowe grudki łuszczycowe przeświecające przez płytkę jako żółtawe plamy,
- o onycholiza – oddzielanie się wolnego brzegu paznokcia od macierzy, często z towarzyszącą hiperkeratozą podpaznokciową.

Dodatkowo część dermatologów rozpoznaje postać wysiękową, która charakteryzuje się obecnością lekko wilgotnej, mniej nasilonej łuski pokrywającej zmiany rumieniowe zlokalizowane w fałdach i zgięciach ciała - inni uważają ją za podpostać łuszczycy plackowatej. W klasyfikacjach zagranicznych spotyka się wyodrębnienie podpostaci erytrodermicznej i kroplistej w osobne postaci. [Wielowieyska-Szybińska 2012].

Epidemiologia

Na łuszczycę najczęściej chorują osoby rasy białej, szczególnie w północnych regionach Rosji i Norwegii (5-10% populacji). Umiarkowanie zachorowanie obserwuje się w Niemczech, Danii, Stanach Zjednoczonych Ameryki (2-3% populacji), a sporadycznie występuje u Indian Ameryki Północnej i Łacińskiej, u ludności zachodniej Afryki i Dalekiego Wschodu. U Eskimosów grenlandzkich jest schorzeniem praktycznie nieznanym. W Polsce, jak się szacuje, łuszczycy występuje u około 2% populacji. Łuszczycy może się ujawnić w każdym wieku, występuje z taką samą częstością u obu płci. U ok. 2/3 chorych łuszczycy ma przebieg łagodny, u pozostałych rozwijają się jej cięższe postaci. Łuszczycy stawowa może współistnieć z łuszczycą zwykłą w 5-30% przypadków. W 75% przypadków choroba pojawia się przed ukończeniem 45 r.ż. [Łuczowska 2005].

Częstość występowania umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy zwykłej wynosi ok. 1-1,5% (wszystkich postaci: 1-3%), natomiast zapadalność wynosi 1000-1500 przypadków rocznie [NFZ 89/2013/DSOZ].

Przebieg naturalny i rokowanie

Według badania przekrojowego na 210 polskich pacjentach pierwsze objawy łuszczycy występują średnio w wieku 28,5 lat. Natomiast chorobę diagnozuje się średnio w wieku 29,5 r.ż. U pacjentów tych mediana PASI wyniosła: 11,9 (zakres: 1-58,2), DLQI – 10 (zakres: 1-29), BSA – 22 (zakres: 2-99). U ww. pacjentów 40% lekarzy nie było zadowolonych z aktualnie prowadzonego leczenia. Średnio polski pacjent był hospitalizowany 6,2 razy podczas leczenia łuszczycy; mediana wyniosła: 2 (zakres: 0-60) [Palotai 2010].

Natomiast u 340 pacjentów z Europy Centralnej i Wschodniej, w tym Polski, z ciężką postacią choroby (definiowaną jako PASI ≥ 10 i DLQI > 10) 25% lekarzy uznało aktualnie prowadzone leczenie za satysfakcjonujące, a 75% za niesatysfakcjonujące. W związku z czym intencją lekarzy była zmiana terapii u tych pacjentów, głównie na inhibitory TNF-alfa (u ponad 70%) [Palotai 2010].

Przebieg łuszczycy zwyczajnej jest przewlekły z epizodami zaostrzeń i stabilności. Zakres zmian chorobowych waha się od lekkich postaci z kilkoma subtelnymi grudkami do ciężkiej choroby pokrywającej prawie całe ciało [Gliński 2010].

Początkowe zmiany mają charakter drobnych grudek do wykwitów (1-2 cm). Zmiany w pełni rozwinięte są większe, wielkości kilku centymetrów i pokryte mocno przylegającymi srebrzystymi łuskami (blaszki łuszczycowe). Powstałe ogniska szerzą się obwodowo, często z tworzeniem obrączek i ustępowaniem w części środkowej. Zmiany, które utrzymują się przez wiele miesięcy i lat są najczęściej zgrubiałe, charakteryzują się nierówną, hiperkeratotyczną powierzchnią. Przebieg łuszczycy jest bardzo różnorodny. W typie I charakterystyczne są rozległe wysiewy, z częstymi nawrotami, natomiast w typie II okresy bezobjawowe trwają miesiącami bądź latami, a zmiany łuszczycowe są mniej rozległe [Jabłońska 2009].

Łuszczycy jest chorobą o zaskakująco negatywnym wpływie na jakość życia. Pacjenci często rezygnują z aktywności fizycznej, ograniczają także aktywność społeczną i seksualną. Dotyczy to głównie typu I choroby, a sytuację dodatkowo może pogorszyć pojawienie się łuszczycowego zapalenia stawów. Łuszczycy to schorzenie ogólnoustrojowe, związane ze zwiększoną częstością występowania: nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, otyłości, dyslipidemii, cukrzycy, incydentów zatorowych, które mogą grozić poważnymi następstwami [Komorowska 2014, Gliński 2010].

Ciężka łuszczycy i łuszczycy stawowa są związane ze wzrostem standaryzowanego wskaźnika śmiertelności. W brytyjskim badaniu wykazano, że mężczyźni z ciężką łuszczycą umierali średnio 3,5 lat wcześniej niż mężczyźni bez tej choroby (95% CI: 1,2; 5,8, $p < 0,001$), natomiast kobiety 4,4 lata wcześniej (95% CI: 2,2; 6,6, $p < 0,001$) [SIGN 2010].

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 7. Liczba pacjentów z łuszczycą, w tym leczonych adalimumabem w ramach programu lekowego w latach 2012-2015 wg danych NFZ.

Zródło danych	Liczba pacjentów	2012 r.	2013 r.	2014 r.	I półrocze 2015 r.
NFZ	z rozpoznaniem L40.0	59 045	62 148	63 290	39 400
	leczonych adalimumabem w programie lekowym (leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej)	-	31	130	137
Eksperti kliniczni	Prof. dr hab. n. med. Anna Woźniacka	<p><u>Populacja, w której lek może być zastosowany:</u> „Nie ma dostępnych opracowań wskazujących na liczbę osób, u których wnioskowana technologia może być stosowana. Szacunkowe liczby mogą się w sposób istotny różnić od rzeczywistych potrzeb z uwagi na prowadzone w kraju badania kliniczne, do których kwalifikowani są chorzy na umiarkowaną lub ciężką postać łuszczycy. Obserwacje własne wskazują, że ok. 500-1000 chorych rocznie może być leczonych z zastosowaniem tej technologii medycznej.”</p> <p><u>Populacja, w której lek jest obecnie stosowany:</u> „Ok. 100 chorych”.</p>			
	Dr n. med. Ewa Plomer-Niezgoda	<p><u>Populacja, w której lek może być zastosowany:</u> „Liczba chorych na łuszczycę w Polsce ok. 800000. Rocznie nowych zachorowań 40,6/ 100 000. Szacuje się, że ok. 1500 -1800 pacjentów w Polsce wymaga leczenia biologicznego. Leczenie biologiczne w chwili obecnej otrzymuje ok. 300 pacjentów. Dla porównania w Rumunii – 2500 pacjentów, Czechy – 1500 pacjentów. Leczenie adalimumabem 200-400 pacjentów rocznie (w chwili obecnej pacjenci nie są kwalifikowani do programu ze względu na zaostrzone kryteria włączenia (oszacowanie własne)”.</p> <p><u>Populacja, w której lek jest obecnie stosowany:</u> „Brak danych krajowych - w woj. lubuskim – 4 pacjentów”.</p>			
	Dr hab. n. Joanna Maj	<p><u>Populacja, w której lek może być zastosowany:</u> „Maksymalnie ok. 700-1000 osób (szacunek własny)”.</p> <p><u>Populacja, w której lek jest obecnie stosowany:</u> „ok. 300 osób”.</p>			

Źródło: dane NFZ (pismo sygnatura DGL.036.91.2015 W.25195.PD z dnia 28.08.2015 r.)

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - National Institute for Health and Care Excellence, **NICE** [<http://www.nice.org.uk/>];
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, **SIGN** [<http://www.sign.ac.uk/>];
 - National Guideline Clearinghouse [<http://www.guideline.gov/>];
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami dermatologicznymi:
 - Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, **PTD** [www.ptderm.pl/];
 - British Association of Dermatologists, **BAD** [www.bad.org.uk/];
 - Deutsche Dermatologische Gesellschaft, **DDG** [www.derma.de/];

- o European Dermatology Forum, **EDF** [www.euroderm.org/edf/];
- o European Academy of Dermatology and Venereology, **EADV** [www.eadv.org];
- o International Psoriasis Council, **IPC** [www.psoriasisCouncil.org];
- o American Academy of Dermatology, **AAD** [www.aad.org];
- o Spanish Psoriasis Group – El Grupo Español de Psoriasis, **GEP** [http://aadv.es/grupo_psoriasis/];
- o National Psoriasis Foundation, **NPF** [www.psoriasis.org].

Wyszukiwanie przeprowadzono 13 sierpnia 2015 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej [opracowanie własne AOTMiT]

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	Stopień ciężkości choroby
PTD 2010 (Polska)	<p>Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej</p> <p>W leczeniu biologicznym łuszczycy stosowane są: infliksymab, etanercept, adalimumab oraz ustekinumab.</p> <p>Wytyczne zalecają zastosowanie leczenia biologicznego w przypadku (wszystkie kryteria muszą być spełnione):</p> <ul style="list-style-type: none"> • łuszczycy zwyczajnej o umiarkowanym lub dużym nasileniu (PASI >10 i BSA >10%), • łuszczycy znacząco upośledzającej jakość życia pacjenta i ograniczającej jego funkcjonowanie psychospołeczne (DLQI >10 pkt), • brak poprawy po zastosowanym leczeniu przynajmniej dwóch różnych metod tradycyjnej terapii ogólnej (PUVA, metotreksat, cyklosporyna lub retinoidy) lub przeciwwskazania do stosowania co najmniej dwóch. <p><u>Nie zawarto w wytycznych rekomendacji dotyczących długości terapii adalimumabem.</u> Zalecane dawkowanie i schemat dawkowania leków biologicznych są zgodne z ChPL danych preparatów. Wytyczne nie rekomendują żadnego leku biologicznego jako pierwszego leku z wyboru. Decyzja o zastosowaniu danego preparatu powinna być podjęta w zależności od indywidualnego przypadku, z uwzględnieniem danych z piśmiennictwa na temat skuteczności i bezpieczeństwa.</p> <p>Skuteczność leczenia biologicznego w łuszczycy zwyczajnej należy oceniać między 12. a 16. tygodniem, w zależności od stosowanego preparatu. Leczenie powinno być przerwane, jeśli nie uzyskano zadowalającej poprawy stanu pacjenta. Zadowalająca poprawa zdefiniowana jest jako redukcja PASI o 75% lub redukcja PASI o 50% i pięciopunktowa redukcja DLQI. Nieskuteczność jednego leku biologicznego nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania innego leku z tej samej grupy.</p>	PASI > 10 pkt i/lub BSA > 10% oraz DLQI > 10 pkt
PTD 2014 (Polska)	<p>Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycy umiarkowana do ciężkiej</p> <p>Terapia łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej nie może opierać się tylko na leczeniu miejscowym – leczenie powinno być skojarzone przynajmniej z fototerapią lub leczeniem ogólnym.</p> <p>Do leczenia biologicznego (infliksymab, ustekinumab, adalimumab, etanercept) kwalifikują się pacjenci, którzy spełniają kryterium ciężkości choroby (PASI >10 i/ lub BSA >10% oraz DLQI >10). W porównaniu z wcześniejszymi rekomendacjami PTD z 2010 r. zasada ta uległa pewnej modyfikacji, gdyż obecnie uznano, że wystarczy spełnienie tylko jednego obiektywnego kryterium ciężkości choroby (PASI >10 pkt. lub BSA >10%), a nie jednocześnie wszystkich, aby uznać, że pacjent kwalifikuje się do leczenia biologicznego. Powyższa zmiana wynika ze zdobytego w ostatnich latach doświadczenia ze stosowaniem leków biologicznych w łuszczycy oraz z potrzeby dostosowania wytycznych polskich do trendów obowiązujących na świecie. Jednocześnie PTD negatywnie ocenia podwyższenie kryterium kwalifikującego do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych w Polsce do PASI ≥18 jako nieuzasadnione ani względami naukowymi, ani medycznymi.</p>	PASI > 10 pkt i/lub BSA > 10% oraz DLQI > 10 pkt

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	Stopień ciężkości choroby
	<p>Nie zawarto w wytycznych rekomendacji dotyczących długości terapii <u>adalimumabem</u>. Zalecane dawkowanie i schemat dawkowania leków biologicznych są zgodne z ChPL danych preparatów. Wytyczne nie rekomendują żadnego leku biologicznego jako pierwszego leku z wyboru.</p> <p>Wszyscy chorzy na łuszczycę otrzymujący leczenie ogólne powinni równocześnie stosować leki miejscowe. Terapia miejscowa przyczynia się do szybszego uzyskania poprawy klinicznej, powoduje zmniejszenie dawki leku ogólnego, jaka jest niezbędna do uzyskania efektu terapeutycznego, a tym samym przyczynia się do zmniejszenia częstości występowania działań niepożądanych.</p>	
EDF-EADV-IPC 2015 (Europa)	<p>Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej (adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab) u pacjentów z łuszczycą plackowatą, u których nie uzyskano odpowiedzi na fototerapię lub klasyczne leczenie ogólnoustrojowe lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania tych terapii. Wytyczne nie rekomendują żadnego z preparatów jako leku pierwszego wyboru. <u>Nie zawarto w wytycznych rekomendacji dotyczących długości terapii adalimumabem.</u></p>	PASI > 10 pkt, BSA > 10%, DLQI > 10 pkt
NICE 2012 (Wielka Brytania)	<p>Leczenie III rzutu łuszczycy plackowatej stanowią leki biologiczne. Wytyczne rekomendują zastosowanie adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu w opisanych przypadkach.</p> <p>Leczenie biologiczne może być stosowane u pacjentów, którzy spełniają następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI ≥ 10 (dla ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu) lub ≥ 20 (dla infliksymabu), • DLQI >10 (dla ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu) lub >18 (dla infliksymabu), • brak odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat i PUVA, lub przeciwwskazania do ich stosowania. <p>Leczenie powinno być przerwane, jeśli nie uzyskano zadowalającej poprawy stanu pacjenta po 10–16 tygodniach (w zależności od stosowanego preparatu). Zadowalająca poprawa zdefiniowana jest jako redukcja PASI o 75% lub redukcja PASI o 50% i pięciopunktowa redukcja DLQI. <u>Nie zawarto w wytycznych rekomendacji dotyczących długości terapii adalimumabem.</u></p>	<p><u>ADA, ETA, UST: PASI > 10 pkt oraz DLQI > 10 pkt</u></p> <p><u>INF: PASI > 20 pkt oraz DLQI > 18 pkt</u></p>
BAD 2009 (Wielka Brytania)	<p>Wytyczne rekomendują zastosowanie w leczeniu łuszczycy plackowatej terapii biologicznej w przypadku gdy PASI ≥ 10, a DLQI >10 oraz (spełniony musi być co najmniej jeden warunek):</p> <ul style="list-style-type: none"> • fototerapia i standardowa terapia ogólnoustrojowa jest przeciwwskazana lub nie może być stosowana ze względu na toksyczność (lub występuje ryzyko toksyczności), • brak tolerancji na standardową terapię ogólnoustrojową, • brak odpowiedzi na standardową terapię ogólnoustrojową (w tym cyklosporyna, metotreksat i acytretyna), • obecność innych ciężkich schorzeń, które stanowią przeciwwskazanie do stosowania cyklosporyny lub metotreksatu, • ciężka, niestabilna choroba zagrażająca życiu. <p>W pierwszej kolejności zalecane jest zastosowanie inhibitorów TNF-alfa. Etanercept lub adalimumab mogą być lekami pierwszego wyboru u pacjentów ze stabilną postacią choroby. Infliksymab lub adalimumab mogą być lekami pierwszego wyboru u pacjentów wymagających szybkiego uzyskania kontroli choroby.</p> <p>W przypadku niepowodzenia (pierwotnego lub wtórnego) leczenia inhibitorem TNF-alfa, możliwe jest zastosowanie innego preparatu z tej grupy. W związku z brakiem długoterminowych danych ustekinumab zalecany jest u pacjentów po niepowodzeniu lub z przeciwwskazaniami do stosowania inhibitorów TNF-alfa.</p>	<p>PASI ≥ 10 pkt lub BSA $\geq 10\%$ (jeśli nie można zastosować współczynnika PASI), DLQI > 10 pkt</p> <p><u>Uwaga analityka AOTMiT: W rekomendacji w powyższy sposób definiowana jest ciężka postać choroby</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	Stopień ciężkości choroby
	U pacjentów odpowiadających na leczenie, terapia podtrzymująca może być kontynuowana w zależności od potrzeb, jednakże autorzy wytycznych podkreślają, że dowody długoterminowe są dostępne do 1 roku (adalimumab, infliksymab) lub do 2 lat (etanercept).	
SIGN 2010 (Szkocja)	Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej (infliksymab, ustekinumab, adalimumab, etanercept) u pacjentów z ciężką łuszczycą, w przypadku braku odpowiedzi na inne formy leczenia (fototerapia i leczenie ogólnoustrojowe, w tym cyklosporyna i metotreksat) lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania innych leków. Infliksymab zalecany jest w przypadkach, gdy konieczne jest szybkie uzyskanie efektów. W przypadku pozostałych leków biologicznych (ustekinumab, adalimumab, etanercept) wytyczne nie rekomendują żadnego z preparatów jako leku pierwszego wyboru. W przypadku niepowodzenia (pierwotnego lub wtórnego) leczenia, braku tolerancji lub przeciwwskazania stosowania jednego leku biologicznego, możliwe jest rozpoczęcie terapii innym lekiem biologicznym. <u>Nie zawarto w wytycznych rekomendacji dotyczących długości terapii adalimumabem.</u>	PASI > 10 pkt, DLQI > 10 pkt
DDG/BVDD 2012 (Niemcy)	Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej (adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab) u pacjentów z łuszczycą plackowatą, u których nie uzyskano odpowiedzi na inne formy leczenia, u których inne formy leczenia nie są tolerowane lub u których występują przeciwwskazania. Wytyczne nie rekomendują żadnego z preparatów jako leku pierwszego wyboru. <u>Nie zawarto w wytycznych rekomendacji dotyczących długości terapii adalimumabem.</u>	PASI > 20 pkt, DLQI > 10 pkt (ciężka postać łuszczycy)
GEP 2013 / SADV 2013 (Hiszpania)	Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej (adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab) u pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, w przypadku braku odpowiedzi, nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania tradycyjnego leczenia ogólnoustrojowego (w tym acytretyna, metotreksat, cyklosporyna), fototerapii lub innego leczenia biologicznego. Wytyczne nie rekomendują żadnego z preparatów jako leku pierwszego wyboru. <u>Nie zawarto w wytycznych rekomendacji dotyczących długości terapii adalimumabem.</u>	BSA ≥ 5%-10% i PASI ≥ 10 lub DLQI > 10
AAD 2011 (USA)	Wytyczne rekomendują stosowanie leczenia ogólnoustrojowego (acytretyna, cyklosporyna, metotreksat) lub biologicznego (adalimumab, alefacept, etanercept, infliksymab lub ustekinumab) w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej łuszczycy, gdy niemożliwe jest zastosowanie fototerapii. Wytyczne nie rekomendują żadnego z preparatów jako leku pierwszego wyboru. <u>Nie zawarto w wytycznych rekomendacji dotyczących długości terapii adalimumabem.</u>	Brak informacji
NPF 2012 (USA)	Wytyczne jako opcje terapeutyczne w łuszczycy o nasileniu umiarkowanego do ciężkiego wymieniają leczenie ogólnoustrojowe (acytretyna, cyklosporyna, metotreksat), biologiczne (adalimumab, alefacept, etanercept, infliksymab lub ustekinumab) oraz fototerapię. Niezależnie od wybranej terapii wytyczne zalecają dodatkowe stosowanie środków o działaniu miejscowym. Wytyczne nie rekomendują żadnego z preparatów jako leku pierwszego wyboru. <u>Nie zawarto w wytycznych rekomendacji dotyczących długości terapii adalimumabem.</u>	Brak informacji

PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne; EDF – European Dermatology Forum; EADV – European Academy of Dermatology and Venereology; IPC – International Psoriasis Council; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; BAD – The British Association of Dermatologists; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; DDG/BVDD – Deutsche Dermatologische Gesellschaft/ Berufsverband Deutscher Dermatologen; SADV – Spanish Academy of Dermatology and Venereology; GEP – Grupo Español De Psoriasis; AAD – American Academy of Dermatology; NPF – National Psoriasis Foundation.

W większości zidentyfikowanych wytycznych leczenie biologiczne zalecane jest u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na fototerapię lub klasyczne leczenie ogólnoustrojowe lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania tych terapii. Wyjątek pod tym względem stanowią wytyczne NPF z 2012 roku i AAD z 2011 roku. W wytycznych NPF 2012 nie przedstawiono algorytmu postępowania a klasyczne leczenie ogólnoustrojowe, leczenie biologiczne i fototerapię opisano jako równorzędne opcje dla pacjentów z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. W wytycznych AAD 2011 klasyczne leczenie ogólnoustrojowe i leczenie biologiczne opisano jako równorzędne opcje dla pacjentów, u których nie można zastosować fototerapii.

Według wytycznych PDT 2014 pacjenci muszą mieć chorobę o nasileniu >10 w skali PASI i/ lub BSA >10% oraz jakość życia >10 w skali DLQI by zakwalifikować się do leczenia biologicznego. Według NICE 2012 kryterium stanowi PASI \geq 10 (dla ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu) lub \geq 20 (dla infliksymabu) oraz DLQI >10 (dla ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu) lub >18 (dla infliksymabu).

We wszystkich wytycznych zalecanymi lekami biologicznymi są adalimumab, etanercept, infliksymab i ustekinumab (w wytycznych AAD i NPF także alefacept, jednak ten preparat nie jest zarejestrowany przez EMA). Większość wytycznych nie wskazuje leku pierwszego wyboru wśród leków biologicznych. Wyjątek stanowią wytyczne BAD 2009, które w pierwszej kolejności zalecają stosowanie inhibitorów TNF-alfa, a w przypadku ich niepowodzenia lub nietolerancji, leczenie ustekinumabem (inhibitor szlaku interleukiny 12/23).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych i jednego stowarzyszenia. Otrzymano odpowiedzi od Konsultanta Krajowego i 2 Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie dermatologii i wenerologii, które przedstawiono w tabeli poniżej oraz odpowiedź od Stowarzyszenia, którą zamieszczono w Rozdz. 11.2.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr hab. n. med. Joanna Maj – Konsultant Krajowy	Prof. dr hab. n. med. Anna Woźniacka – Konsultant Wojewódzki	Dr n. med. Ewa Plomer-Niezgoda – Konsultant Wojewódzki
Proszę wymienić technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wskazaniu podanym na początku formularza (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy).	„fotochemioterapia, cyklosporyna, metotreksat, acytretyna, leki do stosowania miejscowego”	„Leczenie preparatami miejscowymi (cygnolina, dziegieć), fototerapia, cyklosporyna, metotreksat, PUVA, acytretyna.”	„Leczenie ogólne: 1. Metotreksat (7,5-15 mg/tyg) 2. Cyklosporyna (3-5mg/kg c.c 3. Acytretyna 25-50 mg /d 4. Fototerapia (PUVA, UVB 311nm) 5. Etanercept 6. Infliksymab Leczenie miejscowe : cygnolina, steroidy, retinoidy, kalcyptriol”
Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona , całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wskazaniu określonym na początku formularza (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy)	„etanercept, infliksymab”	„fototerapia, cyklosporyna, metotreksat, PUVA, acytretyna.”	„W chwili obecnej wszystkie w/w formy terapii są równolegle wykorzystywane w leczeniu łuszczycy. Wysoki koszt terapii biologicznych nie daje w chwili obecnej możliwości rezygnacji z standardowych opcji terapeutycznych”
Proszę określić najtańszą technologię stosowaną w Polsce we wskazaniu podanym na początku formularza	„metotreksat, terapia doustna”	„Metotreksat, fototerapia”.	„Ceny leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej są porównywalne . Niecو tańszą w chwili obecnej opcją terapeutyczną, u pacjentów których waga wynosi poniżej 90 kg jest ustekinumab.”
Proszę podać technologię uważaną za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wskazaniu podanym na	„Leczenie łuszczycy jest złożonym zagadnieniem, niejednokrotnie dany lek, który jest z powodzeniem stosowany u jednego	„Nie ma rankingu wskazującego na najskuteczniejszą terapię. Powszechnie uważa się, że pośród	„Skuteczność dostępnych w Polsce leków biologicznych w oparciu o PASI 75 jest porównywalna, nieco tylko wyższą skuteczność wykazuje

Ekspert	Dr hab. n. med. Joanna Maj – Konsultant Krajowy	Prof. dr hab. n. med. Anna Woźniacka – Konsultant Wojewódzki	Dr n. med. Ewa Plomer-Niezgoda – Konsultant Wojewódzki
początku formularza	pacjenta, u innego jest całkowicie bezskuteczny. Dlatego tak ważne jest posiadanie kilku leków alternatywnych. Trudno jednocześnie uznać jedną terapię za najskuteczniejszą, gdyż skuteczność i zasadność stosowania danej opcji terapeutycznej jest warunkowana schorzeniami współistniejącymi i osobniczą podatnością pacjenta na dany lek.”	wszystkich leków najlepszy efekt kliniczny spowodowany jest terapią z zastosowaniem leków biologicznych. Pośród innych wskazanych powyżej technologii medycznych każda ma swoje ograniczenia i zalety. Najpowszechniej stosowany jest metotreksat ale w przypadku braku odpowiedzi klinicznej wdrażane są pozostałe.”	ustekinumab i infliksymab”
Proszę określić technologię rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wskazaniu podanym na początku formularza.	„Pacjenci z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej mogą otrzymywać leczenie cyklosporyną A, metotreksatem, acytretyną i PUVA. Są to metody stosowane jako leczenie pierwszego rzutu w ciężkich postaciach łuszczycy. Dopiero w przypadku niepowodzenia tego typu leczenia możliwe jest rozpoczęcie leczenia biologicznego.”	„fototerapia, cyklosporyna, metotreksat, PUVA, acytretyna, leki biologiczne”	„Rekomendację uzyskały wszystkie w/w technologie.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r., we wnioskowanym wskazaniu (PASI>10) obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce jest **infliksymab** w ramach programu lekowego B.47 (czasu leczenia w programie w przypadku terapii infliksymabem – do 96 tygodni).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Leki dostępne w ramach programu lekowego							
Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	5909991086305	1436,40	1508,22	1508,22	bezpłatne	0

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

W programie lekowym B.47 („Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”) dostępne są również **adalimumab** (leczenie do 48 tygodni), **etanercept** (do 24 tyg.) i **ustekinumab** (do 48 tyg.). Są one jednak stosowane w innej populacji pacjentów – u chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu ≥ 18 w skali PASI.

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż w 2012 roku wykonanych zostało **774** świadczeń 5.52.01.0001490 – „Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”, w roku 2013 świadczeń takich było **311**, w 2014 roku wykonano **61** takich świadczeń, natomiast w pierwszym półroczu 2015 wykonano **5** takich świadczeń. Widoczny spadek liczby wspomnianych świadczeń wynika ze stopniowego przenoszenia kolejnych substancji czynnych stosowanych w ramach leczenia szpitalnego (katalog do sumowania, świadczenie

5.53.01.0001436 (wcześniej: 5.53.01.0001430) „Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”) do programu lekowego. Od stycznia 2013 roku do programu lekowego przeniesiony został ustekinumab, od lipca 2013 roku adalimumab, od listopada 2014 roku etanercept, a od lipca 2015 także infliksymab (produkt leczniczy Remsima). Wraz z objęciem refundacją wymienionych leków w ramach programu lekowego zakończono ich finansowanie w ramach lecznictwa szpitalnego, poza infliksymabem, który obecnie dostępny jest w ramach programu lekowego oraz lecznictwa szpitalnego. Należy zauważyć, że leki dostępne w ramach lecznictwa szpitalnego można było stosować u pacjentów z **PASI > 10**, BSA > 10% oraz DLQI > 10, natomiast w ramach programu lekowego u pacjentów z **PASI > 18**, BSA > 10% oraz DLQI > 10 (pozostałe kryteria kwalifikacji do leczenia są bardzo zbliżone), jedynie w przypadku infliksymabu (produkt leczniczy Remsima) istnieje możliwość stosowania go w ramach programu lekowego u pacjentów z **PASI > 10**, BSA > 10% oraz DLQI > 10. Jak wynika z powyższego opisu pacjenci z PASI > 10 i ≤ 18 stopniowo tracili możliwość stosowania poszczególnych substancji czynnych, aktualnie możliwe jest u nich stosowanie jedynie produktu Remsima. Powyższe dane sugerują, że pacjenci z PASI > 10 i ≤ 18 aktualnie (pierwsze półrocze 2015 roku) nie są praktycznie leczeni w Polsce – rozliczono 5 świadczeń związanych z możliwością podania leku (infliksymabu), dodatkowo nie jest możliwe dokładne określenie parametrów populacji leczzonej w ramach lecznictwa szpitalnego (wiadomo jedynie, że są to pacjenci z PASI > 10, lecz równie dobrze mogą mieć PASI > 18).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Uwzględnione w analizie		
<p>infliksymab – aktualnie dostępny w leczeniu szpitalnym w ramach odrębnie kontraktowanych świadczeń oraz w ramach obowiązującego programu lekowego; dostępny dla pacjentów z PASI>10, BSA >10% oraz DLQI > 10</p>	<p>„Aktualnie w grupie chorych, u których tradycyjne leki modyfikujące przebieg choroby są nieskuteczne lub nietolerowane, a także u pacjentów z przeciwwskazaniami do powyższego leczenia, zgodnie z zaleceniami światowych i polskich wytycznych praktyki klinicznej, nie ma innych opcjonalnych sposobów postępowania, poza stosowaniem leków biologicznych.”</p>	<p>Wybór zasadny:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi (PTD 2014) leczenie biologiczne jest zalecane do stosowania u pacjentów, u których poza odpowiednio nasiloną łuszczycą plackowatą (PASI >10 pkt i/lub BSA >10% oraz DLQI >10 pkt) stwierdzono także nieskuteczność dwóch innych metod terapii systemowej łuszczycy (PUVA, metotreksat, cyklosporyna, acytretyna) lub którzy mają potwierdzone przeciwwskazania do zastosowania przynajmniej dwóch klasycznych metod leczenia ogólnego łuszczycy i/lub u których występowały objawy nietolerancji przynajmniej dwóch metod terapii ogólnej łuszczycy i fakt ten został odnotowany w dokumentacji medycznej. Infliksymab na dzień złożenia wniosku był finansowany ze środków publicznych w ramach świadczeń szpitalnych kontraktowanych odrębnie: ‘Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy 5.52.01.0001490, Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia 5.53.01.0001436’. Aktualnie infliksymab (produkt leczniczy Remsima) jest refundowany także w ramach programu lekowego we wnioskowanej
<p>etanercept – aktualnie dostępne w ramach obowiązującego programu lekowego u pacjentów z ciężką postacią łuszczycy definiowaną jako (PASI>18, BSA > 10% oraz DLQI > 10)</p>	<p>„Wszystkie wymienione technologie są aktualnie finansowane ze środków publicznych, przy czym infliksymab dostępny jest dla pacjentów, u których ocena nasilenia procesu łuszczycowego wynosi</p>	

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
ustekinumab – aktualnie dostępne w ramach obowiązującego programu lekowego u pacjentów z ciężką postacią łuszczycy definiowaną jako (PASI>18, BSA > 10% oraz DLQI > 10)	odpowiednio: PASI > 10, BSA >10% oraz > DLQI > 10 (wnioskowana populacja), zaś pozostałe w ramach programu lekowego, u pacjentów z nasileniem procesu łuszczycowego wynoszącym odpowiednio PASI >18, BSA >10% oraz DLQI>10.”	populacji pacjentów – u pacjentów, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej (leczenie PUVA lub metotreksatem lub cyklosporyną lub retinoidami) albo występują przeciwwskazania do stosowania ww. metod terapii ogólnej i jednocześnie uzyskano następujące oceny nasilenia procesu łuszczycowego: według skali PASI>10, według skali BSA>10%, według skali DLQI>10. • Etanercept i ustekinumab finansowane są obecnie w ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (PASI > 18), natomiast dla ustekinumabu został złożony wniosek refundacyjny zakładający rozszerzenie refundacji również na postać umiarkowaną.
placebo	„Jako komparator zdecydowano się uwzględnić także PLC zarówno ze względu na dostępność dowodów naukowych raportujących skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji, jak i jako wspólny komparator do przeprowadzenia porównań pośrednich dostępnych metod leczenia biologicznego. Dodatkowo, agencja EMA wskazuje na konieczność uwzględnienia PLC jako komparatora przy ocenie skuteczności interwencji, ze względu na dużą zmienność nasilenia choroby w czasie.”	Wybór zasadny wobec dostępności dowodów naukowych – spodziewanych porównań bezpośrednich przez placebo. Wybór niezasadny wobec rzeczywistej praktyki klinicznej.
Wyłączone z analizy		
metotreksat, cyklosporyna, acytretyna	Monoterapie stosowane zazwyczaj we wstępnych fazach leczenia ogólnoustrojowego (leki I rzutu w leczeniu systemowym), Zgodnie z założeniami programu lekowego oraz kryteriów kwalifikacji do leczenia szpitalnego jednym z warunków rozpoczęcia terapii ADA jest niepowodzenie/nietolerancja dwóch różnych metod klasycznej terapii.	Wybór zasadny: Porównanie ze standardową terapią zostało poprawnie wykluczone z analizy ze względu na kryteria włączenia zarówno do wnioskowanego jak i obowiązującego programu lekowego - pacjenci mogą być zakwalifikowani do leczenia dopiero gdy nie uzyskano u nich poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej lub występują przeciwwskazania do stosowania tych metod. Proponowanie kolejnych prób leczenia standardowego można by zakwalifikować bardziej jako niewłaściwą praktykę lekarską w związku z ograniczoną dostępnością leczenia biologicznego niż rekomendowaną alternatywną technologią medyczną.
PUVA	Zabiegi stosowane jako uzupełnienie leczenia systemowego klasycznego, lub rozpoczynane przed włączeniem leczenia ogólnoustrojowego.	

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
leczenie miejscowe	Podstawowa forma leczenia łagodnych zmian łuszczycowych Leczenie uzupełniające podczas leczenia ogólnoustrojowego (klasycznego i biologicznego)	

Uwaga analityka AOTMiT:

15 stycznia 2015 r. Europejska Agencja ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) wydała pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych: Cosentyx (sekukinumab)² oraz Otezla (apremilast)³, których wskazania rejestracyjne obejmują leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy. Aktualnie NICE jest w trakcie prac nad rekomendacją dotyczącymi zasadności stosowania apremilastu we wnioskowanym wskazaniu (wstępna data wydania rekomendacji została ustalona na październik 2015 r.)⁴. Natomiast w lipcu 2015 roku NICE wydał pozytywną rekomendację⁵ dotyczącą stosowania sekukinumabu w chorych z ciężką łuszczycą (definiowaną jako PASI>10 i DLQI>10), u których nie powiodło się leczenie ogólnoustrojowe lub występują przeciwwskazania.

Źródło: EMA, NICE

² http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/dec_130444_pl.pdf (dostęp: 24.08.2015 r.)

³ http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130395/dec_130395_pl.pdf (dostęp: 24.08.2015 r.)

⁴ Psoriasis (plaque, moderate to severe) - apremilast <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag469> (dostęp: 24.08.2015 r.)

⁵ Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis <http://www.nice.org.uk/guidance/TA350> (dostęp: 24.08.2015 r.)

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 AKL wnioskodawcy była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa adalimumabu względem placebo oraz aktywnych komparatorów (etanerceptu, infliksymabu, ustekinumabu) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej (tzn. pacjenci, u których ocena nasilenia procesu łuszczycowego wynosi odpowiednio: PASI > 10, BSA >10% oraz DLQI > 10), u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły działania niepożądane po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej, w tym cyklosporyny, retinoidów, metotreksatu, lub metody PUVA. Rozszerzenie zakresu refundacji wynikające z różnic w obowiązującym programie lekowym B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” oraz proponowanym programie lekowym „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” dotyczy:

- obniżenia kryterium włączenia do programu dotyczącego nasilenia choroby (PASI >10) [w obowiązującym programie: PASI>18 dla terapii adalimumabem];
- wydłużenie czasu leczenia w programie do 104 tygodni [w obowiązującym programie: 48 tygodni];
- zmniejszenie wartości współczynnika PASI przy ponownym włączeniu do programu na PASI>8 [w obowiązującym programie: PASI>10 dla terapii adalimumabem].

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli pacjenci z łuszczycą w stopniu ciężkim spełniający kryteria podania terapii biologicznej zdefiniowane jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI > 10, • BSA > 10%, • DLQI > 10. <p>W większości dostępnych badań nie zawężano kryteriów włączenia do oceny DLQI, dlatego też do niniejszej analizy włączano wszystkie prace, które spełniały choć jedno z powyższych kryteriów.</p> <p>Do analizy włączano również prace, w których przeciętna wartość wymienionych parametrów w populacji wyjściowej spełniała opisane powyżej kryteria refundacyjne, co sugeruje, iż większość pacjentów charakteryzowała się ciężkim nasileniem łuszczycy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • doniesienia naukowe dotyczące stosowania analizowanych leków w innych jednostkach chorobowych, takich jak łuszczycowe lub reumatoidalne zapalenie stawów i młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. • badania w których oprócz leczenia biologicznego u wszystkich pacjentów stosowano leczenie miejscowe, • badania w których randomizację przeprowadzano po uzyskaniu przez pacjenta odpowiedzi na leczenie wstępne. 	<p>Populacja na którą przedstawiono analizy (PASI>10, BSA>10% oraz DLQI>10) jest szersza niż populacja o którą ma być poszerzony program lekowy (pacjenci z PASI > 10 i PASI ≤ 18). Populacja pacjentów z łuszczycą ciężką (PASI>18) jest aktualnie leczona w obowiązującym programie lekowym „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.</p> <p>Pojęcie „ciężkiej” łuszczycy nie jest zawsze tak samo definiowane w badaniach. W niektórych publikacjach jest to PASI>18, a w innych PASI>10. Niezbędne jest określenie dokładnej wartości współczynnika PASI.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Interwencja	adalimumab (w schemacie zarejestrowanym w leczeniu łuszczycy)	<ul style="list-style-type: none"> • badania w których oceniane interwencje podawano w dawkach niezgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi 	Bez uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • etanercept (w schemacie zarejestrowanym w leczeniu łuszczycy), • infliksymab (w schemacie zarejestrowanym w leczeniu łuszczycy), • ustekinumab (w schemacie zarejestrowanym w leczeniu łuszczycy), • placebo. 	<ul style="list-style-type: none"> • badania w których oceniane interwencje podawano w dawkach niezgodnych ze wskazaniami rejestracyjnymi 	Uwagi przedstawia Tabela 10.
Punkty końcowe	<p><u>Analiza skuteczności</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź PASI50/75/90/100, • zmiana nasilenia zmian łuszczycowych wyrażona w PASI lub w skali PGA, • jakość życia w skali DLQI i SF-36, • zmiana nasilenia zmian. <p><u>Analiza bezpieczeństwa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • działania niepożądane ogółem, • ciężkie działania niepożądane, • działania niepożądane prowadzące do wycofania z badania, • działania niepożądane specjalnego zainteresowania (ciężkie infekcje, nowotwory, zdarzenia wątrobowe), • zgon. 	<ul style="list-style-type: none"> • badania zaprojektowane wyłącznie do oceny skuteczności leczenia przeciwłuszczycowego jedynie w wybranych partiach ciała, np. ocena skuteczności w obrębie głowy i stóp 	Bez uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia, • kontynuacje badań randomizowanych oceniające bezpieczeństwo adalimumabu. 		Bez uwag.
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, • badania przeprowadzone u ludzi. 		Bez uwag.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych, a także dotyczących liczebności populacji ani okresu obserwacji.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano wyszukiwania m.in. w MEDLINE oraz Biomed Central (przez PubMed), EmBase, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Jako datę wyszukiwania podano **22 stycznia 2015 r.** W dniu 25 marca 2015 r. przeprowadzono przeszukanie weryfikacyjne baz informacji medycznej.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), EmBase (przez Ovid), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 24 sierpnia 2015 r.

W wyniku wyszukiwania własnego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli publikację **Asahina 2015** (otwarta faza przedłużona badania włączonego do analizy wnioskodawcy – Asahina 2010). Asahina 2015 została opublikowana po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Publikacja ta została włączona do poszerzonej analizy bezpieczeństwa.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 26 pierwotnych badań z randomizacją (opisanych w 59 publikacjach), w tym:

- 4 badania porównujące ADA w dawce 40 mg co 2 tyg. (dawka początkowa 80 mg w tyg. 0.) z PLC;
 - Asahina 2010 (M04-688),
 - Gordon 2006 (M02-528),
 - Menter 2008 (REVEAL),
 - Saurat 2008 (CHAMPION),
- 8 badań porównujących ETA w dawce 50 mg/tydzień lub 100 mg/tydzień z PLC;
 - Bagel 2011,
 - Gottlieb 2003,
 - Gottlieb 2011,
 - Kerkhof 2008,
 - Leonardi 2003,
 - Papp 2005,
 - Strober 2011,
 - Tyring 2006,
- 6 badań porównujących INF 5 mg/kg mc w 0. 2. i 6. tygodniu z PLC;
 - Chaudhari 2001,
 - Gottlieb 2004,
 - Menter 2007 (EXPRESS 2),
 - Reich 2005 (EXPRESS),
 - Torii 2010,
 - Yang 2012,
- 5 badań porównujących UST w dawce 45 lub 90 mg w 0. i 4. tyg. następnie co 12 tygodni z PLC;
 - Igarashi 2012,
 - Leonardi 2008 (PHOENIX 1),
 - Papp 2008 (PHOENIX 2),
 - Tsai 2011 (PEARL),
 - Zhu 2013 (LOTUS).

W ramach AKL przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ADA w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w odniesieniu do placebo i innych leków biologicznych, wskazanych jako komparatory. Populacja docelowa analizy wnioskodawcy jest szersza niż wnioskowana. Dostępne badania zajmowały się oceną łuszczycy w stopniu umiarkowanym oraz ciężkim, natomiast kryteria włączenia w zależności od badania, wynosiły PASI \geq 10 lub PASI \geq 12. Brak jest badań, które dotyczyłyby lub pozwalały na wyodrębnienie danych dla populacji pacjentów z łuszczycą umiarkowaną ($10 < \text{PASI} \leq 18$), tj. populacji, dla której obecnie terapia adalimumabem nie jest refundowana. W większości dostępnych badań nie stosowano również zawężenia kryteriów włączenia do oceny DLQI – projekt programu lekowego (jak i obowiązujący program) wymagają, aby DLQI $>$ 10.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań do których zostali włączeni pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy (współczynnik PASI od 10 lub od 12 w zależności od badania).

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Adalimumab vs Placebo			
<p>Asahina 2010 (M04-702)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Abbott</p>	<p>Rodzaj badania: RCT, faza II/III Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: randomizacja w stosunku 1:1:1:1 Zaślepienie: podwójne. Opis utraty chorych z badania: 22/169 (13,0%). Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe (42 ośrodki w Japonii) Okres leczenia: 24 tygodnie Okres obserwacji: 208 tygodni Typ analizy: mITT (skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo) Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (względem placebo) Interwencje: adalimumab 40 mg co 2. tydzień (podskórnie) vs adalimumab 80 mg, potem 40 mg co 2. tydzień (podskórnie) vs adalimumab 80 mg co 2. tydzień (podskórnie) vs placebo (Grupa kontrolna) <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: adalimumab 40 mg co 2. tydzień (podskórnie) N=38. Grupa badana II: adalimumab 80 mg, potem 40 mg co 2. tydzień (podskórnie) N=43. Grupa badana III: adalimumab 80 mg co 2. tydzień (podskórnie) N=42. Grupa kontrolna: placebo N=46.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - Wiek: ≥ 20 lat. - Umiarkowana lub ciężka postać łuszczycy plackowatej (PASI≥ 12 i BSA$\geq 10\%$) trwająca ≥ 6 miesięcy podczas których choroba była stabilna przez min. ostatnie 2 miesiące. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - Wcześniejsze leczenie terapią anti-TNF; - Inne aktywne choroby skórne lub infekcje skórne; - Choroby współistniejące tj. toczeń rumieniowaty, twardzina skóry, reumatoidalne zapalenie stawów; - Demielinizacja centralnego układu nerwowego, nowotwór, chłoniak, białaczka, gruźlica lub choroba limfoproliferacyjna w wywiadzie; - Pozytywny wynik testów serologicznych na przeciwciała anti-HIV, anti-HbsAg, anti-HCV; - Aktywna choroba zakaźna; - Choroba immunosupresyjna; - Nieprawidłowe oznaczenia hematologiczne, wątrobowe czy nerkowe.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 16. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali 50% lub 75% lub 90% poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. • Ogólna ocena lekarza (PGA) odpowiedzi na leczenie (0-1). • Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza SF-36. • Profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Gordon 2006 (M02-528)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Abbott</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: randomizacja centralna w stosunku 1:1:1, ze stratyfikacją (masa ciała) Zaślepienie: podwójne Opis utraty chorych z badania: 7/148 (4,7%*) w 12. tygodniu, 26/132 (19,7%*) w 60. tygodniu, 33/148 (22,3%*) łącznie.</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, międzynarodowe (18 ośrodków w USA i Kanadzie) Okres leczenia: 12 tygodni Okres obserwacji: 60 tygodni Typ analizy: mITT (analiza skuteczności klinicznej i (bezpieczeństwa) Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (względem placebo) Interwencje: adalimumab 80 mg, potem 40 mg co 2. tydzień (podskórnie) vs adalimumab 80 mg, potem 40 mg co tydzień (podskórnie) vs placebo (grupa kontrolna) <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: adalimumab 80 mg, potem 40 mg co 2. tydzień (podskórnie) N=46. Grupa badana II: adalimumab 80 mg, potem 40 mg co tydzień (podskórnie) N=50. Grupa kontrolna: placebo N=52. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie adalimumabem (kontynuacja badania).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat; - umiarkowana do ciężkiej łuszczycy plackowata trwająca ≥ 1 rok i obejmująca $\geq 5\%$ BSA; - aktywna łuszczycza występująca pomimo stosowania leczenia miejscowego; - nieleczeni wcześniej anty-TNF.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - Nieleczona utajona gruźlica; - Objawy neurologiczne w wywiadzie wskazujące na chorobę demielinizacyjną centralnego układu nerwowego; - Nowotwór lub choroba limfoproliferacyjna w wywiadzie (inny niż pomyślnie wyleczony nieczerniakowy nowotwór skóry lub rak szyjki macicy).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. i w 24. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali 50%, 90% i 100% poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. • Ogólna ocena lekarza (PGA) w 12. i w 24. tygodniu odpowiedzi na leczenie. • Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI, kwestionariusza SF-36 i kwestionariusza EQ-5D w 12. tygodniu. • Profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Menter 2008 (REVEAL)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: randomizacja w stosunku 2:1, ze stratyfikacją (ośrodek), z zastosowaniem IVRS. Zaślepienie: podwójne. Opis utraty chorych z badania: Grupa badana: 31/814 (3,8%*) w 16. tyg. Grupa placebo: 43/398 (10,8%*) w 16. tyg. Łącznie: 74/1212 (6,1%*) w 16. tyg, 116/606 (19,1%*) w 52. tyg, 190/1212 (15,7%*) łącznie. Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, międzynarodowe (67 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie) Okres leczenia: 16 tygodni. Okres obserwacji: 52 tygodnie. Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna), mITT (bezpieczeństwo) Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (względem placebo) Interwencje: adalimumab 80 mg, potem 40 mg co 2. tydzień (podskórnie) vs placebo (grupa kontrolna) W 16. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie adalimumabem. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: adalimumab N=814. Grupa kontrolna: placebo N=398.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - łuszczycza zdiagnozowana ≥ 6 miesięcy wcześniej, - stabilna łuszczycza plackowata w ciągu 2 miesięcy przed włączeniem do badania, - łuszczycza plackowata o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, - łuszczycza zajmująca (BSA) $\geq 10\%$ ciała, - wskaźnik PASI ≥ 12, - ogólna ocena lekarza (PGA) – łuszczycza o co najmniej umiarkowanym nasileniu, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: kortykosteroidów o słabym lub umiarkowanym działaniu miejscowo na dłoń, stopy, twarz i obszary wyprzeniowe, - kobiety w wieku rozrodczym stosujące antykoncepcję, - pacjenci z utajoną gruźlicą zostali dopuszczeni do badania, jeśli wcześniej byli leczeni profilaktycznie lub rozpoczęli leczenie profilaktyczne przed przyjęciem badanego leku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nieleczona utajona gruźlica - w wywiadzie objawy neurologiczne wskazujące na chorobę demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego, - w wywiadzie nowotwór lub choroba limfoproliferacyjna (inny niż skutecznie leczony rak skóry niebędący czerniakiem lub nowotwór in situ macicy). 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 16. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. • Odsetek pacjentów, u których skuteczność leczenia uległa redukcji między 33.-52. Tygodniem [faza rozszerzona badania] <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ogólna ocena lekarza (PGA) odpowiedzi na leczenie w 4., 12, 24. tygodniu • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 4., 8., 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 90\%$ i 100% poprawę względem wartości wstępnych w 4., 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI • Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza SF-36 w 4., 16. tygodniu • Ogólna ocena nasilenia choroby dokonana przez pacjenta (PtGA) w 4., 16. tygodniu • Ocena nasilenia świądu związanego z łuszczycą w skali VAS w 4., 16. tygodniu • Ocena nasilenia bólu związanego z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów w skali VAS w 4., 16. tygodniu • Ocena produktywności wg skali WPAI-SHP (<i>ang. Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire</i>), • Ocena świądu w skali <i>Psoriasis-related Pruritus Assessment</i>, • Profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Saurat 2008 (CHAMPION)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: tak, randomizacja w stosunku 2:2:1, ze stratyfikacją (ośrodek) z zastosowaniem metody blokowej, IVRS. Zasłепienie: podwójne. Opis utraty chorych z badania: Grupa badana: 4/108 (3,7%). Grupa kontrolna I: 5/53 (9,4%). Grupa kontrolna II: 6/110 (5,5%). Łącznie: 15/271 (5,5%) w 16. tygodniu. Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, międzynarodowe (28 ośrodków w Europie i Kanadzie) Okres leczenia: 16 tygodni. Okres obserwacji: 26 tygodni. Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna), mITT (bezpieczeństwo) Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> względem placebo i <i>non-inferiority</i> względem metotreksatu. Interwencje: adalimumab 80 mg, potem 40 mg co 2. tydzień (podskórnym) vs placebo (grupa kontrolna I) vs metotreksat 25 mg/tydzień (doustnie) (grupa kontrolna II) <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: adalimumab N=108. Grupa kontrolna I: placebo N=53. Grupa kontrolna II: metotreksat N=110.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, - łuszczycą zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - wskaźnik PASI: ≥ 10, - łuszczycą zdiagnozowaną ≥ 12 m-cy wcześniej, - stabilna łuszczycą plackowatą w ciągu 2 miesięcy przed włączeniem do badania, - kandydaci do leczenia systemowego lub fototerapii, pomimo leczenia miejscowego z aktywną łuszczycą, - pacjenci wcześniej nieleczeni z zastosowaniem metotreksatu i antagonisty TNF, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: szamponów bez kortykosteroidów, bezbarwnych środków zmiękczejących skórę (emolienty), kortykosteroidów o słabym działaniu miejscowo na dłoń, stopy, twarz, obszary ze stanem zapalnym i pachwiny, ale nie w ciągu 24 godzin przed wizytą kontrolną, - kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni stosujący antykoncepcję, - zdolność do samodzielnego wykonywania iniekcji lub obecność wykwalifikowanej osoby wykonującej iniekcje, - pacjenci z utajoną gruźlicą zostali dopuszczeni do badania, jeśli wcześniej byli leczeni profilaktycznie lub rozpoczęli leczenie profilaktyczne przed przyjęciem badanego leku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w wywiadzie klinicznie istotna choroba hematologiczna, nerek lub wątroby lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, - w wywiadzie choroba demielinizacyjna, nowotwór lub choroba limfoproliferacyjna (inny niż skutecznie leczony nieprzrzutowy rak skóry kolczystokomórkowy lub podstawnkomórkowy i/lub nowotwór in situ macicy), - zaburzenia odporności. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 16. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ lub ≥ 90 lub 100% poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI w 1., 2., 4., 8., 12., 16. tygodniu • Ogólna ocena lekarza (PGA) odpowiedzi na leczenie w 1., 2., 4., 8., 12., 16. tygodniu • Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza EQ-5D w 16. tygodniu • Ogólna ocena nasilenia choroby dokonana przez pacjenta (PGA) w 16. tygodniu • Ocena nasilenia świądu związanego z łuszczycą w skali VAS w 16. tygodniu • Ocena nasilenia bólu związanego z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów w skali VAS w 16. tygodniu • Profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Etanercept vs Placebo			
<p>Bagel 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: tak, randomizacja za pomocą IVRS, ze stratyfikacją (BMI) Zaślepienie: podwójne. Opis utraty chorych z badania: 26/124 (21,0%*) w 24. tygodniu. Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, (Stany Zjednoczone; brak danych na temat ilości ośrodków) Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 24 tygodnie. Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna), mITT (bezpieczeństwo) Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> względem placebo. Interwencje: etanercept 50 mg 2xtydzień (podskórnie) vs placebo (Grupa kontrolna) <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: etanercept 50 mg 2xtydzień (podskórnie) N=62. Grupa kontrolna: placebo N=62. W 13. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie etanerceptem.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - łuszczycza plackowata o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego z zajęciem skóry głowy. - wskaźnik PASI: ≥ 10 i $\geq 30\%$ zajętej skóry głowy - wskaźnik PSSI: ≥ 15. - zajęcie $\geq 10\%$ ciała. - diagnoza łuszczycy ≥ 6 miesięcy wcześniej - kandydaci do leczenia z zastosowaniem fototerapii lub terapii systemowej. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Łuszczycza grudkowata, erytrodermiczna lub krostkowa; - Znaczące problemy medyczne; - Przebyta gruźlica; - Nowotwór w przebiegu ostatnich 5 lat. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • % zmiana względem wartości wstępnych w 12. tygodniu oceniana za pomocą wskaźnika PSSI. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • % zmiana względem wartości wstępnych w 24. tygodniu oceniana za pomocą wskaźnika PSSI. • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PSSI. • Ocena zadowolenia pacjenta z leczenia w 12. tygodniu. • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ lub $\geq 75\%$ lub $\geq 90\%$ poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI w 24. tygodniu. • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA). • % zmiana w powierzchni ciała zajętej przez łuszczycę. • Wpływ wskaźnika masy ciała BMI na odsetek pacjentów, uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PSSI i wskaźnika PASI. • % poprawa zmiana względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI. • Ocena nasilenia świądu i bólu skóry głowy w ocenie pacjenta. • Ocena jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych. • Profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Gottlieb 2003</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Immunex Corp.</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: tak, randomizacja metodą blokową z równą alokacją do grup. Zaślepienie: podwójne. Opis utraty chorych z badania: Grupa badana: 4/57 (7,0%*) w 12. tyg. Grupa kontrolna: 15/55 (27,3%*) w 12. tyg. Łącznie: 19/112 (17,0%*) w 12. tyg, 33/112 (29,5%*) w 24. tyg. Klasyfikacja AOTM: IIa; (brak danych w ilu ośrodkach przeprowadzono badanie) Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 24 tygodnie. Typ analizy: mITT (skuteczność i bezpieczeństwo) Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (względem placebo) Interwencje: etanercept 25 mg 2x tydzień (podskórnie) vs placebo (grupa kontrolna) <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: etanercept N=57. Grupa kontrolna: placebo N=55.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat, - aktywna, klinicznie stabilna łuszczycza plackowata, - łuszczycza zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - pacjenci wcześniej leczeni ≥ 1 raz z zastosowaniem fototerapii lub terapii systemowej (metoksalen-UVA, UVB, doustne retinoidy, cyklosporyna, metotreksat), - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: kortykosteroidów o słabym działaniu w stałych dawkach lub szamponów zawierających smołę pogazową miejscowo na skórę głowy, pach i pachwin lub pogazową smołę. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie psoralenu-UVA lub terapii systemowej w ciągu ostatnich 4 tygodni, - stosowanie terapii UVB, miejscowych kortykosteroidów, analogów witaminy A lub witaminy D, antraliny w ciągu ostatnich 2 tygodni, - inna forma łuszczycy od łuszczycy plackowatej, - inne choroby skóry, - inne schorzenie, które mogłyby wpłynąć na wyniki leczenia.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ lub $\geq 90\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 12. tygodniu. • Ogólna ocena lekarza (PGA) w 12. tygodniu. • Ogólna ocena pacjenta (ang. <i>Patient's Global Assessment of Psoriasis, PtGA</i>) w 4., 8., 12., 24. tygodniu. • Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. • Profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Gottlieb 2011 (M10-114)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: randomizacja do grup w stosunku 2:2:1 Zaślepienie: podwójne, identyczne strzykawki, taka sama liczba iniekcji Opis utraty chorych z badania: grupa placebo: 5 (7,3%), grupa etanercept: 7 (5%), grupa briakinumab: 10 (7,0%) Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, (Stany Zjednoczone, brak danych w ilu ośrodkach) Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 12 tygodni. Typ analizy: ITT (skuteczność), mITT (bezpieczeństwo) Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (briakinumab względem ETA i PLC) Interwencje: etanercept 50 mg s.c BIW (do 11. tyg) vs placebo (grupa kontrolna) <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: etanercept N=141 Grupa kontrolna: placebo N=68</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - Wiek ≥ 18 lat; - Stabilna ≥ 2 mies. łuszczycy plackowata ≥ 6 mies. ($\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥ 12; PGA ≥ 3); - Zakwalifikowani do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - Wcześniejsze leczenie anty IL-12/23p40, ETA; - Nadwrażliwość na ETA; - Niezdolność do przerwania dotychczasowej terapii.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych, <u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 90\%$ lub 100% poprawę względem wartości wstępnych, • Ogólna ocena lekarza (PGA) w 12. tygodniu, • Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI, • Profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Kerkhof 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Pharmaceuticals</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: nie, brak opisu. Zaślepienie: podwójne. Opis utraty chorych z badania: Grupa badana: 6/96 (6,3%*) w 12. tyg. Grupa kontrolna: 10/46 (21,7%*) w 12. tyg. Łącznie: 16/143 (11,2%*) w 12. tyg, 4/126 (3,2%*) w 24. tyg. Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, (9 ośrodków w Europie) Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 24 tygodnie. Typ analizy: mITT (skuteczność i bezpieczeństwo) Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (względem placebo) Interwencje: etanercept 50 mg/tydzień (podskórnie) vs placebo (grupa kontrolna). <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: etanercept N=96. Grupa kontrolna: placebo N=46. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie etanerceptem. Uwaga AOTMiT: badanie przeprowadzone na terenie Polski.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli chorzy z klinicznie stabilną łuszczycą plackowatą, - łuszczycą zajmująca ≥10% ciała, - wskaźnik PASI: ≥10, - wcześniejsze nieskuteczne leczenie lub nietolerancja lub przeciwwskazania do leczenia z zastosowaniem fototerapii lub terapii systemowej w odpowiednio dobranej dawce i przez odpowiednio długi czas, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: kortykosteroidów o słabym lub umiarkowanym działaniu miejscowo na skórę głowy, pach i pachwin, w stałych dawkach stosowanych od ≥2 tygodni przed wstępną wizytą kontrolną i przez cały okres fazy podwójnie zamaskowanej badania. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - inna forma łuszczycy od łuszczycy plackowatej, - inne choroby skóry, które mogłyby wpłynąć na wyniki leczenia, - ciężkie zakażenie w ciągu 1 miesiąca przed fazą przesiewową lub wstępną wizytą kontrolną, - wskaźnik masy ciała (BMI) >38 kg/m², - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem etanerceptu, przeciwciał lub inhibitorów TNF, - stosowanie alefaceptu, efalizumabu, leków anty-CD4 lub białka fuzyjnego interleukina 2 – błonica w ciągu ostatnich 6 miesięcy, - stosowanie fototerapii UVA lub UVB, psoralenu i UVA fototerapii, terapii systemowej (metotreksat, cyklosporyna, acytretyna, fumarany) lub kortykosteroidów pozajelitowo w ciągu ostatniego miesiąca, - stosowanie kortykosteroidów o silnym działaniu, preparatów analogów witaminy A lub witaminy D, ditranolu lub inhibitorów kalcyneuryny (pimekrolimus lub takrolimus) miejscowo w ciągu ostatnich 2 tygodni.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥75% poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥75% poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥50% lub ≥90% poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali 100% poprawę względem wartości wstępnych w 24. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. • % poprawa względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI. • Ogólna ocena lekarza (PGA). • Ogólna ocena pacjenta (ang. <i>Patient's Global Assessment of Psoriasis, PtGA</i>). • Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza EQ-5D względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. • Funkcjonalna ocena zmęczenia chorych poddawanych leczeniu przewlekłej choroby mierzonej w skali FACIT-F w 12. tygodniu. • Profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Leonardi 2003</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Immunex, Seattle</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: tak, zastosowano randomizację blokową. Zaślepienie: podwójne. Opis utraty chorych z badania: Łącznie: 39*/652 (6%) w 12. tygodniu, 78*/652 (12%) w 24. tygodniu. Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, (47 ośrodków w Stanach Zjednoczonych) Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 24 tygodnie. Typ analizy: mITT (skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo). Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (względem placebo) Interwencje: etanercept 25 mg/tydzień (podskórnie) vs etanercept 25 mg 2x tydzień (podskórnie) vs etanercept 50 mg 2x tydzień (podskórnie) vs placebo (grupa kontrolna) W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie etanerceptem. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: etanercept 25 mg/tydzień N=160. Grupa badana II: etanercept 25 mg 2x tydzień N=162. Grupa badana III: etanercept 50 mg 2x tydzień N=164. Grupa kontrolna: placebo N=166.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat, - aktywna, klinicznie stabilna łuszczycy plackowata, - łuszczycy zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - wskaźnik PASI: ≥ 10, - pacjenci wcześniej leczeni z zastosowaniem fototerapii lub terapii systemowej ≥ 1 raz lub byli kandydatami do leczenia, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: kortykosteroidów o słabym lub umiarkowanym działaniu w stałej dawce miejscowo na skórę głowy, pach i pachwin. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - inna forma łuszczycy od łuszczycy plackowatej, - inne aktywne choroby skóry, które mogłyby wpłynąć na wyniki leczenia, - wcześniejsze leczenie etanerceptem lub przeciwciałem TNF, - identyfikacja przeciwciała anty-CD4 lub białek fuzyjnych interleukina2-toksyna błonicy w ciągu ostatnich 6 miesięcy, - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem leków biologicznych, eksperymentalnych, fototerapii psoralen-UVA, kortykosterydów systemowych lub terapii systemowej w ciągu ostatnich 4 tygodni, - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem fototerapii UVB, kortykosteroidów miejscowych, analogów witaminy A lub D, antralin w ciągu ostatnich 2 tygodni, - stosowanie antybiotyków w ciągu ostatniego tygodnia.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ lub $\geq 90\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI • Ogólna ocena lekarza (PGA) w 12. tygodniu • Ogólna ocena pacjenta (ang. <i>Patient's Global Assessment of Psoriasis, PtGA</i>) w 12. tygodniu • Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych w 12. tygodniu • Wpływ leczenia na poziom białka C-reaktywnego (CRP) względem wartości wstępnych w 12. tygodniu • Profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Papp 2005 (CONSORT)</p> <p>Źródło finansowania: Immunex Corporation</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: nie, opis zastosowanej metody randomizacji nie jest wystarczająco dokładny. Zaślepienie: podwójne. Opis utraty chorych z badania: Grupa badana I: 5/196 (2,6%*) w 12. tyg. Grupa badana II: 4/194 (2,1%*) w 12. tyg. Grupa placebo: 15/193 (7,8%*) w 12. tyg. Łącznie: 24/583 (4,1%*) w 12. tyg, 45/583 (7,7%*) w 24. tyg. Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, (50 ośrodków w Europie, Stanach Zjednoczonych i Kanadzie) Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 24 tygodnie. Typ analizy: mITT (skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo) Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (względem placebo) Interwencje: etanercept 25 mg 2x tydzień (podskórnie) vs etanercept 50 mg 2x tydzień (podskórnie) vs placebo (grupa kontrolna) <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: etanercept 25 mg 2x tydzień N=196. Grupa badana II: etanercept 50 mg 2x tydzień N=194. Grupa kontrolna: placebo N=193. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie etanerceptem.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - aktywna, klinicznie stabilna łuszczycy plackowata, - łuszczycy zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - wskaźnik PASI: ≥ 10, - pacjenci wcześniej leczeni z zastosowaniem fototerapii lub terapii systemowej ≥ 1 raz (lub byli kandydatami do leczenia), - prawidłowa czynność nerek, wątroby, hematologiczna, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: kortykosteroidów o umiarkowanym działaniu miejscowo na skórę głowy, pach i pachwin lub pogazową smotę lub miejscowe środki zmiękczające skórę (emolienty) nie zawierające steroidów. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie antybiotyków w ciągu ostatniego tygodnia lub ciężkie aktywne zakażenie w ciągu ostatnich 4 tygodni przed fazą przesiewową, - inne aktywne choroby skóry, które mogłyby wpłynąć na wyniki leczenia, - inna forma łuszczycy od łuszczycy plackowatej, - wcześniejsze leczenie systemowe lub z zastosowaniem fototerapii psoralen-UVA w ciągu ostatnich 4 tygodni przed włączeniem do badania, - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem kortykosteroidów miejscowych, analogów witaminy A lub D, ditranolu, fototerapii UVB w ciągu ostatnich 2 tygodni przed włączeniem do badania, - wcześniejsze stosowanie etanerceptu lub przeciwciał anti-TNF. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ lub $\geq 90\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. • Ogólna ocena lekarza (PGA) w 12. tygodniu. • Ogólna ocena pacjenta (ang. <i>Patient's Global Assessment of Psoriasis, PtGA</i>) w 12. tygodniu. • Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza SF-36 względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. • Ocena nasilenia świądu dokonana przez pacjenta. • Profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Strober 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: Randomizacja do grup w stosunku 2:2:1 Zaślepienie: podwójne. iniekcje w tym samym czasie Opis utraty chorych z badania: grupa etanercept: 12 (8,6%), grupa placebo: 6 (8,3%), grupa briakinumab: 8 (5,8%) Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, (41 ośrodków w Stanach Zjednoczonych) Okres leczenia: 12 tygodni Okres obserwacji: 12 tygodni Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna), mITT (profil bezpieczeństwa). Podejście do testowania hipotezy: <i>Superiority</i> (briakinumab względem etanerceptu i placebo) Interwencje: etanercept 50 mg s.c BIW do 11. tyg. vs placebo (grupa kontrolna) vs briakinumab 200 mg w 0 i 4 tyg., 100 mg w 8 tyg. <u>Liczebność grup:</u> Grupa etanercept 50 mg: N=139 Grupa kontrolna: placebo N=72 Grupa briakinumab N=139</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - Wiek ≥ 18 lat; - Stabilna ≥ 2 mies. łuszczycy plackowata ≥ 6 mies. ($\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥ 12; PGA ≥ 3); - Zakwalifikowani do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - Wcześniejsze leczenie anty IL-12/23p40, etanerceptem; - Nadwrażliwość na etanercept; - Niezdolność do przerywania dotychczasowej terapii</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych, • Ogólna ocena lekarza (PGA) w 12. tygodniu; <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 90\%$ lub 100% poprawę względem wartości wstępnych, • Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI, • Profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Tyning 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen Inc. & Wyeth</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizacja do grup w stosunku 1:1, ze stratyfikacją (wcześniejsze leczenie) przy użyciu IVRS</p> <p>Zaślepienie: podwójne (identyczne strzykawki, taka sama liczba iniekcji)</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Grupa badana (etanercept) do 12 tyg: 6 (1,9%), grupa placebo do 12 tyg.: 15 (4,9%)</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, (39 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie)</p> <p>Okres leczenia: 12 tygodni</p> <p>Okres obserwacji: 96 tygodni</p> <p>Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa).</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (względem placebo)</p> <p>Interwencje: etanercept 50 mg s.c. BIW vs placebo</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa etanercept 50 mg: N=311 Grupa kontrolna: placebo N=307</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiek ≥ 18 lat; - Stabilna łuszczycza plackowata o stopniu zaawansowania umiarkowanym do ciężkiego ($\geq 10\%$ BSA zajętej przez chorobę; PASI ≥ 10); - Przynajmniej jedna wcześniejsza fototerapia lub terapia ogólnoustrojowa (albo wskazania do tego rodzaju terapii). <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Choroba psychiczna w wywiadzie; - Schorzenia skóry inne niż łuszczycza; - Aktywna grudkowata, erytrodermiczna, lub krostkowa łuszczycza; - Terapia ETA lub innymi lekami biologicznymi; - Zaburzenia funkcjonowania nerek i wątroby lub hematologiczne 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ lub 90% poprawę względem wartości wstępnych, • zmiana wyniku PASI, • ocena funkcjonalności w skali <i>Functional Assessment of Chronic Illness, Therapy Fatigue</i> (FACIT-F), • ocena nasilenia zmian depresyjnych w skali <i>Beck Depression Inventory</i> (BDI) oraz <i>Hamilton scale for Depression</i> (Ham-D), • Profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Infliksymab vs Placebo			
<p>Chaudhari 2001</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor Inc., Johnson & Johnson</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: tak, randomizacja w stosunku 1:1:1 przy zastosowaniu metody permutowanych bloków. Zaślepienie: podwójne. leki dostarczone w identycznych fiolkach Opis utraty chorych z badania: Grupa badana I: 1/11 (9,1%*). Grupa badana II: 1/11 (9,1%*). Grupa placebo: 1/11 (9,1%*). Łącznie: 3/33 (9,1%*) w 10. tyg. Klasyfikacja AOTM: IIa; Jednośrodkowe (1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych) Faza podwójnie zamaskowana: - Okres leczenia: 6 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu) - Okres obserwacji: 10 tygodni. Faza otwarta open-label: okres leczenia/obserwacji: 10.-26. tydzień. Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa). Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (względem placebo) Interwencje: infliksymab 5 mg/kg (dożylnie) vs infliksymab 10 mg/kg (dożylnie) vs placebo (grupa kontrolna) <u>Liczebność grup:</u> INF I : 5 mg/kg N=11. INF II : 10 mg/kg N=11. Grupa kontrolna: placebo N=11.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - dorosłe osoby z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, - łuszczycza zdiagnozowana ≥ 6 miesięcy wcześniej, - łuszczycza zajmująca (BSA) $\geq 5\%$ ciała, - dobry ogólny stan zdrowia, - nieskuteczne leczenie miejscowe kortykosteroidami, - brak zmian w RTG klatki piersiowej w ciągu 1 miesiąca od otrzymania pierwszej dawki leku, <u>Uwaga:</u> dopuszczalne było stosowanie: środków zmiękczających skórę (emolienty) i szamponów zawierających kwas salicylowy i pogazową smołę.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - stosowanie terapii miejscowej w ciągu ostatnich 14 dni lub terapii systemowej w ciągu ostatnich 28 dni lub stosowanie przeciwciał monoklonalnych anti-TNF-α, ludzkich lub mysich immunoglobulin, białek fuzyjnych wiążących się z receptorem TNFα lub inne białka fuzyjne, - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem leków biologicznych, - pozytywny wynik testu na obecność wirusa HIV, antygeny powierzchniowego WZW B, WZW C, - w wywiadzie: -- uzależnienie od alkoholu lub leków/narkotyków, -- ciężkie zakażenia, takie jak zapalenie wątroby, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, w ciągu ostatnich 3 miesięcy, -- aktywna gruźlica w ciągu ostatnich 3 lat, -- nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat lub limfadenopatia lub splenomegalia stwierdzone w trakcie badania lekarskiego, - klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych.</p> <p><u>Uwaga AOTMiT:</u> Włączeni pacjenci mieli wskaźnik PASI: ≥ 10</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> Ogólna ocena lekarza (PGA) odpowiedzi na leczenie w 10. tygodniu. <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ lub 50% poprawę względem wartości wstępnych % zmiana względem wartości wstępnych wskaźnika PASI Profil bezpieczeństwa. </p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Gottlieb 2004 (SPiRiT)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor Inc.</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, zastosowano metodę <i>adaptive treatment</i>, randomizacja do grup w stosunku 2:2:1 ze stratyfikacją (ośrodek).</p> <p>Zaślepienie: podwójne. Terapie podawane w takiej samej formie, infuzje przygotowywane przez niezależny personel</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Grupa badana I: 30/99 (30,3%*). Grupa badana II: 18/99 (18,2%*). Grupa placebo: 37/51 (72,5%*). Łącznie: 174/249 (69,9%*) w 30. tyg.</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe (24 ośrodki w Stanach Zjednoczonych),</p> <p>Okres leczenia: 6 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu).</p> <p>Okres obserwacji: 30 tygodni.</p> <p>Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna), mITT (bezpieczeństwo).</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (względem placebo).</p> <p>Interwencje: infliksymab 3 mg/kg (dożylnie) vs infliksymab 5 mg/kg (dożylnie) vs placebo (grupa kontrolna)</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: infliksymab 3 mg/kg N=99. Grupa badana II: infliksymab 5 mg/kg N=99. Grupa kontrolna: placebo N=51.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - łuszczycza plackowata zdiagnozowana ≥ 6 miesięcy wcześniej, - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem psoralenu-UVA lub inne leczenie systemowe, - wskaźnik PASI: ≥ 12, - łuszczycza zajmująca (BSA) $\geq 10\%$ ciała, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: środków zmiękczających skórę (emolienty) i szamponów zawierające kwas salicylowy i pogazową smołę. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - inne postaci łuszczycy od łuszczycy plackowatej, - w wywiadzie przewlekła choroba zakaźna lub zakażenie oportunistyczne, - ciężkie zakażenie w ciągu ostatnich 2 miesięcy przed włączeniem do badania, - aktywna lub utajona gruźlica, - ciąża lub plany zajścia w ciążę w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem do badania, - w wywiadzie choroba limfoproliferacyjna, - aktywny nowotwór złośliwy, - w wywiadzie nowotwór złośliwy zdiagnozowany w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem: raka podstawnkomórkowego skóry, wcześniej usuniętego, bez objawów nawrotu choroby). 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 10. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥ 50 lub 90% poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI • Ogólna ocena lekarza (PGA) w 10. tygodniu odpowiedzi na leczenie. • Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI (ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>) • Czas trwania odpowiedzi na leczenie • Profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Menter 2007 (EXPRESS 2)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor, Schering-Plough</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, zastosowano alokację wykorzystując algorytm minimalizacji w metodzie typu <i>biased-coin</i> ze stratyfikacją (ośrodek) przy użyciu IVRS</p> <p>Zaślepienie: podwójne. brak opisanej metody</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Grupa badana I: 21/313 (6,7%*) w 14. tyg. Grupa badana II: 17/314 (5,4%*) w 14. tyg. Grupa placebo: 24/208 (11,5%*) w 14. tyg. Łącznie: 62/835 (7,4%*) w 14. tyg, 190/778 (24,4%*) w 50. tyg, 252/835 (30,2%*) łącznie.</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe (63 ośrodki w Europie, Kanadzie, Stanach Zjednoczonych)</p> <p>Okres leczenia: 6 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu; potem co 8 tygodni lub w razie potrzeby).</p> <p>Okres obserwacji: 50 tygodni.</p> <p>Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna). Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa – brak definicji.</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (względem placebo)</p> <p>Interwencje: infliksymab 3 mg/kg (dożylnie)# vs infliksymab 5 mg/kg (dożylnie)# vs placebo (grupa kontrolna)#</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: infliksymab 3 mg/kg N=313. Grupa badana II: infliksymab 5 mg/kg N=314. Grupa kontrolna: placebo N=208.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorosłe osoby z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, - kandydaci do leczenia z zastosowaniem fototerapii lub innego leczenia systemowego, - wskaźnik PASI: ≥ 12, - łuszczycza zajmująca (BSA) $\geq 10\%$ ciała, - w wywiadzie brak ciężkich zakażeń, choroby limfoproliferacyjnej, aktywnej gruźlicy, - łuszczycza zdiagnozowana ≥ 6 miesięcy wcześniej, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: kortykosteroidów o słabym działaniu miejscowo na twarz i pachwiny po 10. tygodniu trwania badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie infliksymabem, - stosowanie w trakcie badania terapii miejscowej, fototerapii, terapii systemowej, - stosowanie w trakcie badania leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (z wyjątkiem NLPZ w stałych dawkach). 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 10. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 1-2 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 10. tygodniu • Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI w 10. tygodniu i kwestionariusza SF-36 • % poprawa względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI między 16.-30. i 16.-50. tygodniem • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 50. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali 90% poprawę względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI w 50. tygodniu • Ogólna ocena lekarza (PGA) i ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI w 50. tygodniu • Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 w 30. i 50. tygodniu • Profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Reich 2005 (EXPRESS)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor, Schering-Plough</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, zastosowano alokację wykorzystując algorytm minimalizacji w metodzie typu <i>biased-coin</i> w stosunku 4:1 ze stratyfikacją (ośrodek) przy użyciu IVRS</p> <p>Zaślepienie: podwójne. brak szczegółowego opisu</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Grupa badana: 7/77 (9,1%*) w 24. tyg. Grupa placebo: 18/301 (6,0%*) w 24. tyg. Łącznie: 25/378 (6,6%*) w 24. tyg, 14/334 (4,2%*) w 50. tyg. 39/378 (10,3%*).</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe (32 ośrodki w Europie i Kanadzie)</p> <p>Okres leczenia: 46 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu i co 8 tygodni do 46. tygodnia): I etap: 24 tyg. (faza podstawowa), II etap: 22 tyg. (faza rozszerzona)</p> <p>Okres obserwacji: 50 tygodni. Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna), mITT (profil bezpieczeństwa). Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (względem placebo)</p> <p>Interwencje: infliksymab 5 mg/kg (dożylnie) vs placebo (grupa kontrolna)</p> <p>W 24. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie infliksymabem. Infliksymab lub placebo podawano w 0., 2., 6. tygodniu.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: infliksymab N=301. Grupa kontrolna: placebo N=77.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorosłe osoby z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, - łuszczycza zdiagnozowana ≥ 6 miesięcy wcześniej, - kandydaci do leczenia z zastosowaniem fototerapii lub innego leczenia systemowego, - wskaźnik PASI: ≥ 12, - łuszczycza zajmująca (BSA) $\geq 10\%$ ciała, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: hydrokortyzonu (2,5%) lub jego odpowiednika miejscowo na twarz i/lub pachwiny po 10. tygodniu trwania badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w wywiadzie przebyte ciężkie zakażenia lub ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń, choroba limfoproliferacyjna lub aktywna gruźlica, - wcześniejsze leczenie infliksymabem lub innym antagonistą TNF-α. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 10. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 24. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 10. tygodniu • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali 50% lub 90% poprawę względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI • % poprawa względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI • % poprawa względem wartości wstępnych w 10., 24., 50 tygodniu oceniana za pomocą wskaźnika aktywności łuszczycy paznokci (NAPSI, ang. <i>Nail Psoriasis Severity Index</i>) • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 24., 50. Tygodniu • Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza SF-36 • Profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Torii 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, randomizacja z użyciem dynamicznej metody alokacji w stosunku 2:1</p> <p>Zaślepienie: podwójne. taki sam sposób podania interwencji i placebo</p> <p>Opis utraty chorych z badania: grupa badana: 3 (9%) do 14 tyg., grupa kontrolna: 4 (21%) do 14 tyg.</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe (28 ośrodków w Japonii)</p> <p>Okres leczenia: 14 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu, co 8 tygodni od 14. tygodnia do 62. tygodnia).</p> <p>Okres obserwacji: 78 tygodni</p> <p>Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa).</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (względem placebo)</p> <p>Interwencje: infliksymab 5 mg/kg (dożylnie) vs placebo (Grupa kontrolna)</p> <p>Infliksymab lub placebo podawano w 0., 2., 6. tygodniu. W 16. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie infliksymabem.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: infliksymab N=35. Grupa kontrolna: placebo N=19.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - pacjenci z łuszczycą plackowatą oraz pacjenci z łuszczycowym zapaleniem stawów wymagający terapii ogólnoustrojowej lub fototerapii - łuszczycy o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI: ≥ 12) zdiagnozowana ≥ 6 miesięcy wcześniej, - łuszczycy zajmująca (BSA) $\geq 10\%$ ciała, - dopuszczalne było stosowanie kortykosteroidów o słabym działaniu na skórze głowy, twarzy i pachwin, - pisemna zgoda na udział w badaniu. - niepowodzenie wcześniejszej terapii (cyklosporyną, metotreksatem lub acytretyną)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - w wywiadzie lub aktualnie ciężkie infekcji, choroba limfoproliferacyjna, aktywna gruźlica.</p> <p>Uwaga analityka AOTMiT: W kryterium włączenia nie było podanego kryterium wiekowego. W grupach (odpowiednio PLC i INF) średnia\pmSD (mediana) wynosiły: 43.3\pm12.3 (42.0) i 46.9\pm13.0 (46.0).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 10. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ lub $\geq 90\%$ poprawę względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI w 14. tygodniu. • Ogólna ocena lekarza (PGA) w 14. tygodniu. • Zmiana wskaźnika NAPSI w 14. tygodniu. • Zmiana oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI w 14. tygodniu. • Ocena nasileniu bólu w skali VAS. • Ocena wg kryteriów ACR. • Profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Yang 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd.</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: nie, brak opisu. Zaślepienie: podwójne. Opis utraty chorych z badania: Grupa badana: 1/84 (1,2%) w 10. tyg. Grupa kontrolna: 1/45 (2,2%) w 10. tyg. Łącznie: 2/129 (1,6%*) w 10. tyg, 13/127 (10,2%*) w 26. tyg, 15/129 (11,6%*) łącznie. Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe (8 ośrodków w Chinach) Okres leczenia: 10 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu, co 8 tygodni do 22. tygodnia). Okres obserwacji: 26 tygodni. Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa). Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (względem placebo) Interwencje: infliksymab 5 mg/kg (dożylnie) vs placebo (grupa kontrolna) Infliksymab lub placebo podawano w 0., 2., 6. tygodniu. W 10. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie infliksymabem. <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: infliksymab N=84. Grupa kontrolna: placebo N=45.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek 18-65 lat, - łuszczycą zdiagnozowaną ≥ 6 miesięcy wcześniej, - nieskuteczne leczenie cyklosporyną, metotreksatem lub acytretyną, - wskaźnik PASI: ≥ 12, - łuszczycą zajmująca (BSA) $\geq 10\%$ ciała, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - inne postaci łuszczycy od łuszczycy plackowatej, - w wywiadzie przewlekła choroba zakaźna lub ciężkie zakażenie oportunistyczne, - ciężkie zakażenie w ciągu ostatnich 2 miesięcy przed włączeniem do badania, - aktywna lub utajona gruźlica, - ciąża lub plany zajścia w ciążę w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania, - w wywiadzie choroba limfoproliferacyjna, - aktywny nowotwór złośliwy lub wywiadzie nowotwór złośliwy zdiagnozowany w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem: raka podstawnokomórkowego skóry, wcześniej usuniętego, bez objawów nawrotu choroby).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 10. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI w 10. tygodniu względem wartości wstępnych • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 10. tygodniu • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$, $\geq 90\%$ lub 100% poprawę względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik ≤ 2 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) • Zmiana oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI • Profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Ustekinumab vs Placebo			
<p>Igarashi 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Pharmaceuticals</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: randomizacja w stosunku 2:2:1 Zaślepienie: podwójne. Opis utraty chorych z badania: UST 45 mg: I etap: 0, II etap: 6 (9%) UST 90 mg: I etap: 4 (6%), II etap: 4 (7%) placebo: I etap: 4 (13%), II etap: 3 (9%) Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe (35 ośrodków w Japonii) Okres leczenia: I etap: 4 tyg. (faza podstawowa), II etap: 12–64 tyg. (faza rozszerzona) Okres obserwacji: 72 tyg. Typ analizy: mITT (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa). Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (względem placebo) Interwencje: ustekinumab 45 mg (podskórnie) vs ustekinumab 90 mg (podskórnie) vs placebo (grupa kontrolna). <u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: UST 45 mg N=64. Grupa badana II: UST 90 mg N=62. Grupa kontrolna: placebo N=32.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiek ≥ 20 lat; - Umiarkowana do ciężkiej łuszczycy ≥ 6 m-cy; - $\geq 10\%$ BSA; - Kwalifikują się do fototerapii lub terapii ogólnoustrojowej. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Postać łuszczycy inna niż plackowata; - Pojawienie się łuszczycy lub zaostrzenie objawów w związku z leczeniem β-blokerami, antagonistami wapnia lub produktami litu; - Inna aktywna choroba skórna; - Fototerapia lub terapia ogólnoustrojowa w ciągu 4 tyg. przed włączeniem do badania; - Terapia miejscowa 2 tyg. przed włączeniem do badania; - Infekcje oportunistyczne; - Ciężkie infekcje lub nowotwór złośliwy; - Aktywna lub uśpiona gruźlica obecnie lub w wywiadzie. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ lub $\geq 90\%$ poprawę względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI • Ból stawów w skali VAS, • Ocena niesprawności <i>Psoriasis Disability Score</i> (PDI) • Ogólna ocena lekarza (PGA) • Zmiana wskaźnika NAPSII • Zmiana wskaźnika PASI • Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza SF-36 • Profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Leonardi 2008 (PHOENIX 1)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor Inc. (obecnie Janssen Biotech, Inc.)</p>	<p>Rodzaj badania: RCT, faza III</p> <p>Grupy: równoległe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, zastosowano alokację wykorzystując algorytm minimalizacji w metodzie typu <i>biased-coin</i> ze stratyfikacją (ośrodek, masa ciała, wcześniejsze leczenie) przy użyciu IVRS (ClinPhone)</p> <p>Zaślepienie: podwójne.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Grupa badana I: 1/255 (0,4%*) w 12. tyg. Grupa badana II: 11/255 (4,3%*) w 12. tyg. Grupa placebo: 12/255 (4,7%*) w 12. tyg. Łącznie: 24/766 (3,1%*) w 12. tyg; 299/482 (39,0%*) w 76. tyg.</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: wieloośrodkowe (48 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Belgii);</p> <p>Okres leczenia: 12 tygodni (podanie w 0., 4. tygodniu, potem co 12 tygodni).</p> <p>Okres obserwacji: 76 tygodni.</p> <p>Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna), mITT (bezpieczeństwo).</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (względem placebo)</p> <p>Interwencje: ustekinumab 45 mg (podskórnym) vs ustekinumab 90 mg (podskórnym) vs placebo (grupa kontrolna).</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: UST 45 mg N=255. Grupa badana II: UST 90 mg N=256. Grupa kontrolna: placebo N=255.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - łuszczycą plackowatą zdiagnozowaną ≥ 6 miesięcy wcześniej, - kandydaci do leczenia systemowego lub fototerapii, - wskaźnik PASI: ≥ 12, - łuszczycą zajmująca (BSA) $\geq 10\%$ ciała, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - w wywiadzie brak objawów aktywnej gruźlicy, pacjenci z utajoną gruźlicą zostali dopuszczeni do badania, jeśli rozpoczęli leczenie przed przyjęciem badanego leku lub w trakcie pierwszego podania leku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - łuszczycą w innej postaci niż łuszczycą plackowatą, - ostatnio przebyte ciężkie zakażenie ogólne lub miejscowe, - w wywiadzie nowotwór złośliwy (z wyjątkiem leczonego raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry zdiagnozowanego w ciągu ostatnich 5 lat), - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem leku oddziałującego na IL 12 lub IL 23, - stosowanie leków biologicznych lub eksperymentalnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy, - konwencjonalna terapia systemowa lub fototerapia stosowana w ciągu ostatnich 4 tygodni, - leczenie miejscowe łuszczycy w ciągu ostatnich 2 tygodni. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75 po 12 tygodniach. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$, $\geq 90\%$ lub 100% poprawę względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI • średnia procentowa zmiana PASI po 12 tygodniach • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 12. tygodniu • Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych w 12. tygodniu • Profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Papp 2008 (PHOENIX 2)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor Inc. (obecnie Janssen Biotech, Inc.)</p>	<p>Rodzaj badania: RCT</p> <p>Grupy: równoległe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, zastosowano alokację wykorzystując algorytm minimalizacji w metodzie typu <i>biased-coin</i> w stosunku 1:1:1 ze stratyfikacją (ośrodek, masa ciała, wcześniejsze leczenie); przy użyciu IVRS (ClinPhone).</p> <p>Zaślepienie: tak, podwójne.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Grupa badana I: 6/409 (1,5%*) w 12. tyg. Grupa badana II: 9/411 (2,2%*) w 12. tyg. Grupa placebo: 18/410 (4,4%*) w 12. tyg. Łącznie: 33/1230 (2,7%*) w 12. tyg, 108/963 (11,2%*) w 28. tyg, 8/234 (3,4%*) w 52. tyg.</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Wieloośrodkowe (70 ośrodków w Europie, Stanach Zjednoczonych i Kanadzie)</p> <p>Okres leczenia: 12 tygodni (podanie w 0., 4. tygodniu, potem co 12 tygodni).</p> <p>Okres obserwacji: 52 tygodnie.</p> <p>Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna), mITT (bezpieczeństwo).</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (względem placebo)</p> <p>Interwencje: ustekinumab 45 mg (podskórną) vs ustekinumab 90 mg (podskórną) vs placebo (grupa kontrolna).</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: UST 45 mg N=409. Grupa badana II: UST 90 mg N=411. Grupa kontrolna: placebo N=410.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - łuszczycą plackowatą zdiagnozowaną ≥ 6 miesięcy wcześniej, - wskaźnik PASI: ≥ 12, - łuszczycą zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - kandydaci do leczenia systemowego lub fototerapii, - pacjenci z utajoną gruźlicą zostali dopuszczeni do badania, jeśli rozpoczęli leczenie przed przyjęciem badanego leku lub w trakcie pierwszego podania leku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - łuszczycą w innej postaci niż łuszczycą plackowatą, - ostatnio przebyte ciężkie zakażenie ogólne lub miejscowe, - w wywiadzie nowotwór złośliwy (z wyjątkiem leczonego raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry zdiagnozowanego w ciągu ostatnich co najmniej 5 lat), - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem leku oddziałującego na IL-12 lub IL-23, - stosowanie leków biologicznych lub eksperymentalnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub 5 okresów półtrwania leku, - konwencjonalna terapia systemowa lub fototerapia stosowana w ciągu ostatnich 4 tygodni, - leczenie miejscowe łuszczycy w ciągu ostatnich 2 tygodni. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PASI 75 po 12 tygodniach <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$, $\geq 90\%$ lub 100% poprawę względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI • Średnia procentowa zmiana PASI po 12 tygodniach, • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 12. tygodniu • Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych w 12. tygodniu • Ocena jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza WLQ (ang. Work Limitations Questionnaire) i skali VAS względem wartości wstępnych w 12. tygodniu • Ocena nasilenia leku i depresji mierzona za pomocą skali HADS (ang. Hospital Anxiety and Depression Scales) względem wartości wstępnych w 12. tygodniu • Profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Tsai 2011 (PEARL)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor Inc.</p>	<p>Rodzaj badania: RCT</p> <p>Grupy: równoległe</p> <p>Opis metody randomizacji: tak, zastosowano alokację wykorzystując algorytm minimalizacji w metodzie typu <i>biased-coin</i> w stosunku 1:1, ze stratyfikacją (ośrodek i masa ciała pacjenta), z zastosowaniem IVRS.</p> <p>Zaślepienie: podwójne.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Grupa badana: 4/61 (6,6%*) w 12. tyg. Grupa kontrolna: 5/60 (8,3%*) w 12. tyg. Łącznie: 9/121 (7,4%*) w 12. tyg, 22/121 (18,2%*) w 36. tygodniu.</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Wieloośrodkowe (13 ośrodków w Korei i na Tajwanie)</p> <p>Okres leczenia: 12 tygodni (podanie w 0., 4., 16. tygodniu).</p> <p>Okres obserwacji: 36 tygodni.</p> <p>Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna), mITT (bezpieczeństwo).</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (względem placebo)</p> <p>Interwencje: ustekinumab 45 mg (podskórnie) vs placebo (grupa kontrolna).</p> <p>Ustekinumab podawany w 0., 4. 16. tygodniu. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie ustekinumabem.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: ustekinumab 45 mg N=61. Grupa kontrolna: placebo N=60.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 20 lat, - pochodzenie koreańskie lub tajwańskie, - zdiagnozowana łuszczycza plackowata, - wskaźnik PASI: ≥ 12, - łuszczycza zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - kandydaci do leczenia systemowego lub fototerapii, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - pacjenci z nowo zdiagnozowaną utajoną gruźlicą zostali dopuszczeni do badania, jeśli wykluczono aktywną postać gruźlicy i zastosowano odpowiednie leczenie postaci utajonej (np. izoniazyd) przed przyjęciem badanego leku lub w trakcie pierwszego podania leku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie terapii biologicznej w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed randomizacją, - terapia systemowa lub fototerapia stosowana w ciągu ostatnich 4 tygodni przed randomizacją, - leczenie miejscowe łuszczycy w ciągu ostatnich 2 tygodni przed randomizacją, - w wywiadzie przewlekła lub nawracająca choroba zakaźna lub nowotwór. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 12. tygodniu • Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych w 12. tygodniu • Profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Zhu 2013 (LOTUS)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development</p>	<p>Rodzaj badania: RCT</p> <p>Grupy: równoległe</p> <p>Opis metody randomizacji: brak opisu.</p> <p>Zaślepienie: podwójne.</p> <p>Opis utraty chorych z badania: 3/160 (1,9%*) w grupie badanej oraz 3/162 (1,9%*) w grupie kontrolnej.</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIa;</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Wieloośrodkowe (14 ośrodków w Chinach)</p> <p>Okres leczenia: 12 tygodni (podanie w 0., 4. tygodniu).</p> <p>Okres obserwacji: 36 tygodni.</p> <p>Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna), mITT (bezpieczeństwo).</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> (względem placebo)</p> <p>Interwencje: ustekinumab 45 mg (podskórnie) vs placebo (grupa kontrolna).</p> <p>Ustekinumab podawany w 0., 4. tygodniu. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie ustekinumabem.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: ustekinumab N=160. Grupa kontrolna: placebo N=162.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - pochodzenie chińskie, - łuszczycą plackowatą zdiagnozowaną ≥ 6 miesięcy wcześniej, - łuszczycą zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - wskaźnik PASI: ≥ 12, - w wywiadzie brak aktywnej lub utajonej gruźlicy przed rejestracją do badania, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - pacjenci z nowo zdiagnozowaną utajoną gruźlicą zostali dopuszczeni do badania, jeśli wykluczono aktywną postać gruźlicy i zastosowano odpowiednie leczenie postaci utajonej przed przyjęciem badanego leku lub w trakcie pierwszego podania leku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - łuszczycą w innej postaci niż łuszczycą plackowatą, - w wywiadzie utajona lub aktywna gruźlica, - objawy ciężkie, postępującej lub niekontrolowanej choroby. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 12. tygodniu • Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych w 12. tygodniu • Profil bezpieczeństwa.

PGA – ogólna ocena lekarza; **PtGA** – ogólna ocena nasilenia choroby dokonana przez pacjenta; **PROMIS** (ang. PROMIS Emotional Distress/ Depression) – skala do oceny nasilenia złego samopoczucia/depresji; **PSSI** (ang. Psoriasis Scalp Severity Index) – wskaźnik ciężkości przebiegu łuszczycy skóry głowy.

* Wartości obliczone przez autorów analizy wnioskodawcy.

^ Podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii [na podstawie *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*].

Infliksymab lub placebo podawano w 0., 2., 6. tygodniu. W 14. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie infliksymabem w dawce 5 mg/kg, a pacjenci z grup badanych zostali zrandomizowani do leczenia ciągłego lub w razie konieczności.

Tabela 14. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa	Opis skali/kwestionariusza
PASI (ang. Psoriasis Area and Severity Index)	Jest to wskaźnik służący do oceny nasilenia objawów łuszczycy dokonywanej przez lekarza. Łączy w sobie ocenę rozległości zmian łuszczycowych (powierzchnia ciała zajęta przez chorobę w 4 regionach anatomicznych ciała: głowa, tułów, ręce, nogi) oraz ich nasilenia (rumień, stopień złuszczenia, stwardnienie placków łuszczycowych w każdym regionie anatomicznym ciała). Wskaźnik PASI oceniany jest przy użyciu skali od 0 do 72, gdzie 0 oznacza brak objawów łuszczycy, a 72 oznacza bardzo ciężkie objawy łuszczycy.
PGA (ang. Physician Global Assessment)	Ogólna ocena lekarza jest powszechnie używaną skalą w badaniach dotyczących łuszczycy. Zaawansowanie łuszczycy oceniane jest w punktach od 1 do 7, gdzie 1 – oznacza brak zmian łuszczycowych, 2 – pośredni stopień między brakiem zmian, a stopniem następnym, 3 – nieznaczny naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, łuszczenie i/lub rumień, 4 – stopień pośredni między 3 a 5, 5 – umiarkowany naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, łuszczenie i/lub rumień, 6 – znaczny naciek w obrębie blaszki łuszczycowej, 7 – najbardziej nasilony naciek w obrębie blaszki łuszczycowej i/lub rumień.
DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index)	Służy do oceny stopnia w jakim choroba wpływa na jakość życia. Oceny dokonują pacjenci przy użyciu 30 punktowego kwestionariusza, gdzie 0 punktów oznacza brak jakiegokolwiek wpływu choroby na jakość życia pacjenta, a 30 punktów oznacza bardzo silny wpływ choroby na jakość życia pacjenta. Poszczególne zakresy punktów to: 0-1: brak wpływu choroby na życie 2-6: mały wpływ choroby 7-12: umiarkowany wpływ 13-18: bardzo duży wpływ 19-30: skrajnie duży wpływ
BSA (ang. Body Surface Area)	Służy do oceny procentowego zajęcia skóry. Wyróżnia następujące stopnie zaawansowania łuszczycy: stopień lekki przy zajęciu skóry poniżej 5%, stopień umiarkowany przy zajęciu skóry w 5–20%, stopień umiarkowany–zaawansowany, przy zajęciu skóry 20–30% (lub mniej, gdy zajęte są ręce lub stopy), stopień zaawansowany – zajęcie skóry powyżej 30%.
NAPSI (ang. Nail Psoriasis Severity Index)	Liczbowy wskaźnik umożliwiający ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w odniesieniu do łożyska oraz płytek paznokciowych. Każda płytka paznokciowa dzielona jest na cztery kwadranty. Punkt przyznaje się w momencie stwierdzenia bielactwa paznokci, dołeczkwania, czerwonych plamek w obłóczku, lub kruchości płytki w danym kwadrancie. W przypadku łożyska paznokcia punkt przyznawany jest w momencie stwierdzenia zmian o typie plam olejowych, wybroczyn, onycholizy lub hiperkeratozy w danym kwadrancie. Maksymalna liczba punktów dla jednego paznokcia wynosi 8. Całkowity wynik NAPSI zawiera się w przedziale od 0 do 80 punktów, lub do 160, jeśli oceniane są także paznokcie stop.
PSSI (ang. Psoriasis Scalp Severity Index)	Jest to modyfikacja wskaźnika PASI. Ogranicza się do objawów łuszczycy występujących w okolicy skóry głowy. Skupia się na trzech cechach: obecności stwardnienia, rumienia i łusek, którym przypisuje się wartości od 0 do 4 punktów, w zależności od stopnia nasilenia zmian. Uzyskane wartości mnoży się następnie przez współczynnik odpowiadający powierzchni zajętej przez zmiany. Następnie PSSI oblicza się jako sumę iloczynów, a wskaźnik może przyjąć wartości od 0 do 72 punktów.
Kwestionariusz SF-36 (Short Form 36)	Wykorzystywany do oceny jakości życia w chorobie. Składa się z 11 pytań, zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają na ocenę ośmiu doniesień: funkcjonowania fizycznego, ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego, odczuwania bólu, ogólnego poczucia zdrowia, witalności, funkcjonowania socjalnego, funkcjonowania emocjonalnego i zdrowia psychicznego. Poszczególne elementy składają się na dwie skale: wymiaru fizycznego jakości życia PCS (ang. Physical Component Score) oraz wymiaru psychicznego MCS (ang. Mental Component Score), w których można uzyskać odpowiednio 103 i 68 punktów. Łącznie można uzyskać maksymalnie 171 punktów, co oznacza najlepszą ocenę jakości życia. ⁶

⁶ Tylka J, Piotrowicz R. Kwestionariusz oceny jakości życia SF-36 – wersja polska. Kardiologia Polska 2009; 67: 1166-1169.
<http://ojs.kardiologiapolska.pl/kp/article/viewFile/1569/4751>

Nazwa	Opis skali/kwestionariusza
17-HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale)	<p>HAM-D jest skalą o udowodnionej skuteczności i stosowaną od wielu lat w ocenie stopnia nasilenia depresji przed, w trakcie i po leczeniu. Powinna być przeprowadzana przez doświadczonego klinicystę pracującego z pacjentami psychiatrycznymi.</p> <p>Ocena punktowa opiera się na 17 pytaniach. 8 Pytań jest punktowanych na 5-cio punktowej skali w granicach od 0 (nie występuje) do 4 (ciężkie objawy). 9 pytań jest punktowanych w zakresie 0-2 pkt.</p> <p>Wynikiem skali jest suma punktów z poszczególnych pytań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0-7 pkt: stan prawidłowy • 8-13: łagodna depresja, • 14-18: umiarkowana depresja, • 19-22: ciężka depresja, • 22 pkt: bardzo ciężka depresja.⁷

[Źródło: Analiza weryfikacyjna AOTM-OT-4351-4/2015]

Uwaga AOTMiT:

W analizie wnioskodawcy nie zostały opisane wyżej wymienione skale/kwestionariusze.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena wiarygodności badań RCT przeprowadzona została przy wykorzystaniu skali Jadad, według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecność i prawidłowość opisu metody randomizacji,
- obecność i prawidłowość opisu metody zaślepienia,
- poprawny opis utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Cztery randomizowane badania porównujące ADA vs PLC włączone do przeglądu wnioskodawcy zostały ocenione na 4 (Asahina 2010 i Gordon 2006) lub 5 punktów (REVEAL i CHAMPION) na 5 możliwych w skali Jadad. Ocena ta jest zgodna z tą przedstawioną w pracy poglądowej Correr 2013, natomiast w analizie wnioskodawcy badanie Asahina 2010 zostało ocenione na 3 punkty, a Gordon 2006 na 5. Zdaniem analityków Agencji badanie Gordon 2006 powinno zostać ocenione na 4/5 punktów ze względu na brak opisu metody randomizacji, a Asahina 2020 na 4/5 punktów ze względu na podany opis metody zaślepienia.

Wszystkie badania były randomizowane i podwójnie zaślepienie oraz we wszystkich badaniach zawarto informacje o pacjentach utraconych z badania. Szczegóły na temat pozostałych składowych oceny w skali Jadad poszczególnych badań przedstawia tabela poniżej.

⁷ Hamilton, M: A rating scale for depression, *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 23:56-62, 1960
<http://imaging.ubmmedica.com/all/editorial/psychiatrictimes/pdfs/clinical-scales-ham-d-instructions.pdf> (data dostępu 7.12.2012 r.)

Tabela 15. Ocena (w skali Jadad) badań włączonych do analizy [opracowanie własne AOTMiT]

Badanie	Opis randomizacji	Opis zaślepienia	Pkt Jadad – AKL Wnioskodawcy	Pkt Jadad – AWA Agencji
Asahina 2010	randomizacja w stosunku 1:1:1:1 (opis niewystarczający do przyznania punktu)	identyczne strzykawki, taka sama liczba iniekcji (przyznany punkt)	3/5	4/5
Gordon 2006	randomizacja centralna w stosunku 1:1:1, ze stratyfikacją (masa ciała) (opis niewystarczający do przyznania punktu)	identycznie oznakowane strzykawki, iniekcje w tym samym czasie	5/5	4/5
Menter 2008	randomizacja w stosunku 2:1, ze stratyfikacją (ośrodek), z zastosowaniem IVRS	identycznie oznakowane strzykawki, iniekcje w tym samym czasie	5/5	5/5
Saurat 2008	randomizacja w stosunku 2:2:1, ze stratyfikacją (ośrodek) z zastosowaniem metody blokowej, IVRS	identyczne strzykawki, taka sama liczba iniekcji	5/5	5/5
Bagel 2011	randomizacja za pomocą IVRS, ze stratyfikacją (BMI)	brak opisu	4/5	4/5
Gottlieb 2003	randomizacja metodą blokową z równą alokacją do grup	identycznie oznakowane strzykawki	5/5	5/5
Gottlieb 2011	randomizacja do grup w stosunku 2:2:1 (opis niewystarczający do przyznania punktu)	identyczne strzykawki, taka sama liczba iniekcji	4/5	4/5
Kerkhof 2008	randomizacja przeprowadzona przy użyciu systemu <i>Clinical Operations Randomization Environment</i> , w stosunku 2:1	brak opisu	4/5	4/5
Leonardi 2003	randomizacja centralna metodą bloków permutowanych, równa alokacja do grup	identycznie wyglądające strzykawki, taka sama liczba iniekcji	4/5	5/5
Papp 2005	randomizacja ze stratyfikacją (wcześniejsze leczenie) (opis niewystarczający do przyznania punktu)	identycznie wyglądające strzykawki, taka sama liczba iniekcji	5/5	4/5
Strober 2011	randomizacja do grup w stosunku 2:2:1 (opis niewystarczający do przyznania punktu)	identyczne strzykawki, iniekcje w tym samym czasie	4/5	4/5
Tyring 2006	randomizacja do grup w stosunku 1:1, ze stratyfikacją (wcześniejsze leczenie) przy użyciu IVRS	identyczne strzykawki, taka sama liczba iniekcji, maskowanie miejsca iniekcji	5/5	5/5
Igarashi 2012	randomizacja w stosunku 2:2:1 (opis niewystarczający do przyznania punktu)	brak opisu	3/5	3/5
Leonardi 2008	zastosowano alokację wykorzystując algorytm minimalizacji w metodzie typu <i>biased-coin</i> ze stratyfikacją (ośrodek, masa ciała, wcześniejsze leczenie) przy użyciu IVRS (ClinPhone)	taka sama liczba iniekcji (opis niewystarczający do przyznania punktu)	5/5	4/5

Badanie	Opis randomizacji	Opis zaślepienia	Pkt Jadad – AKL Wnioskodawcy	Pkt Jadad – AWA Agencji
Papp 2008	zastosowano alokację wykorzystując algorytm minimalizacji w metodzie typu <i>biased-coin</i> w stosunku 1:1:1 ze stratyfikacją (ośrodek, masa ciała, wcześniejsze leczenie); przy użyciu IVRS (ClinPhone)	brak opisu	4/5	4/5
Tsai 2011	zastosowano alokację wykorzystując algorytm minimalizacji w metodzie typu <i>biased-coin</i> w stosunku 1:1, ze stratyfikacją (ośrodek i masa ciała pacjenta), z zastosowaniem IVRS	pacjenci otrzymywali tę samą liczbę iniekcji w tym samym okresie (opis niewystarczający do przyznania punktu)	5/5	4/5
Zhu 2013	brak opisu	brak opisu	3/5	3/5
Chaudhari 2001	randomizacja w stosunku 1:1:1 przy zastosowaniu metody permutowanych bloków	leki dostarczone w identycznych fiolkach	5/5	5/5
Gottlieb 2004	zastosowano metodę <i>adaptive treatment</i> ; randomizacja do grup w stosunku 2:2:1 ze stratyfikacją (ośrodek).	terapię podawane w takiej samej formie, infuzję przygotowywane przez niezależny personel	5/5	5/5
Menter 2007	zastosowano alokację wykorzystując algorytm minimalizacji w metodzie typu <i>biased-coin</i> ze stratyfikacją (ośrodek) przy użyciu IVRS	brak opisanej metody	4/5	4/5
Reich 2005	zastosowano alokację wykorzystując algorytm minimalizacji w metodzie typu <i>biased-coin</i> w stosunku 4:1 ze stratyfikacją (ośrodek) przy użyciu IVRS	brak szczegółowego opisu	4/5	4/5
Torii 2010	randomizacja z użyciem dynamicznej metody alokacji w stosunku 2:1	taki sam sposób podania interwencji i placebo	5/5	5/5
Yang 2012	randomizacja w stosunku 2:1 (opis niewystarczający do przyznania punktu)	nie podano szczegółowego opisu metody zaślepienia	4/5	3/5

Nie zaobserwowano większych różnic pod względem demograficznym w populacji pacjentów włączonych do poszczególnych badań (średni wiek, odsetek mężczyzn). Jednak wśród włączonych badań, z których większość przeprowadzona była na terenie Europy, Stanów Zjednoczonych i Kanady (wysoki odsetek pacjentów rasy białej) znajduje się też 6 badań przeprowadzonych na terenie Azji (Asahina 2010, Torii 2010, Igarashi 2012 – w Japonii, Yang 2012 i Zhu 2013 – w Chinach, Tsai 2011 – w Korei i na Tajwanie), które odbiegają od pozostałych badań przede wszystkim pod względem klinicznym – średni czas trwania choroby jest krótszy, a współczynnik PASI oraz BSA są wyższe niż w przypadku pozostałych badań (przeprowadzonych na terenie Stanów Zjednoczonych, Kanady i Europy). Także między pozostałymi badaniami zaobserwowano różnice pod względem klinicznym – szczegóły dotyczące tych różnic w populacji pacjentów włączonych do badań zawiera tabela przedstawiona poniżej.

Tabela 16. Ocena homogeniczności populacji pacjentów włączonych do badań [opracowanie własne AOTMiT]

Badanie	Średni czas trwania choroby [lata] (średnia±SD)			Nasilenie choroby					
				PASI [pkt] (średnia±SD)			%BSA [%] (średnia±SD)		
	ADA	PLC		ADA	PLC		ADA	PLC	
Asahina 2010	14.0 ± 7.36	15.5 ± 8.83		30.24±10.946	29.10±11.767		48.3 ± 19.57	46.7 ± 19.98	
Gordon 2006	21 (1.3-57.9)	19 (1.0-39.9)		16.7 (5.4-39) ^b	16.0 (5.5-40.4) ^b		29 (6-58)	28 (7-75)	
Menter 2008	18.1 ± 11.91	18.4 ± 11.94		19.0±7.08	18.8±7.09		25.8 ± 15.51	25.6 ± 14.76	
Saurat 2008	17.9 ± 10.1	18.8 ± 8.7		20.2±7.5 (10.4-52.9) ^b	19.2±6.9 (6.5-38.1) ^b		33.6 ± 19.9	28.4 ± 16.1	
	ETA 25	ETA 50	PLC	ETA 25	ETA 50	PLC	ETA 25	ETA 50	PLC
Bagel 2011	-	17.5 ^c (1-45) ^b	11.9 ^c (1-49) ^b	-	15.5 ^c (8-46) ^b	15.2 ^c (10-41) ^b	-	15.5 ^c (7-85) ^b	15.0 ^c (10-68) ^b
Gottlieb 2003	23 ± 1.6	-	20 ± 1.7	17.8±1.1	-	19.5±1.3	30 ± 2.3	-	34 ± 3.0
Gottlieb 2011	-	17.0 ± 12.7	19.1 ± 13.2	-	19.4±8.0	18.5±6.9	-	24.1 ± 15.0	23.8 ± 15.5
Kerkhof 2008	-	19.3 ± 11.3	17.3 ± 8.2	-	21.4±9.3	21.0±8.7	-	26.5 ± 15.0	30.3 ± 17.8
Leonardi 2003	18.5±0.9	18.5±0.9	18.4±0.9	18.5±0.7	18.4±0.7	18.3±0.6	28.8±1.4	29.9±1.6	28.8±1.4
Papp 2005	21.5 ^c (0.8–64.6) ^b	18.1 ^c (0.8–60.5) ^b	17.5 ^c (1.4–51.2) ^b	16.9 ^c (4.0–51.2) ^b	16.1 ^c (7.0–57.3) ^b	16.0 ^c (7.0–62.4) ^b	23.0 ^c (7.8–95.0) ^b	25.0 ^c (10.0–80.0) ^b	20.0 ^c (10.0–95.0) ^b
Strober 2011	-	15.2 ± 12.1	15.5 ± 11.7	-	18.5±6.0	18.3±6.4	-	24.7 ± 13.9	22.1 ± 13.4
Tyring 2006	-	20.1 ± 12.3	19.7 ± 11.4	-	18.3±7.6	18.1±7.4	-	27.2 ± 18.2	27.2 ± 17.2
	UST 45	UST 90	PLC	UST 45	UST 90	PLC	UST 45	UST 90	PLC
Igarashi 2012	15.8 ± 8.2	17.3 ± 10.7	16.0 ± 11.2	30.1±12.9	28.7±11.2	30.3±11.8	47.0 ± 23.7	46.6 ± 19.7	49.8 ± 22.5
Leonardi 2008	19.7 ± 11.7	19.6 ± 11.1	19.6 ± 11.1	20.5 ± 8.6	19.7 ± 7.6	20.4 ± 8.6	27.2 ± 17.5	25.2 ± 15.0	27.7 ± 17.4
Papp 2008	19.3 ± 11.7	20.3 ± 12.3	20.8 ± 12.2	19.4 ± 6.8	20.1 ± 7.5	19.4 ± 7.5	25.9 ± 15.5	27.1 ± 17.4	26.1 ± 17.4
Tsai 2011	11.9±7.5	-	13.9±7.3	25.2±11.9	-	22.9±8.6	41.8±24.4	-	35.8±21.4
Zhu 2013	14.6±8.9	-	14.2±8.6	23.2±9.5	-	22.7±9.5	35.1±18.5	-	35.1±19.6
	INF	PLC		INF	PLC		INF	PLC	
Chaudhari 2001	bd	bd		22.1±11.5 (10.0-42.6) ^b	20.3±5.5 (13.8-31.9) ^b		bd	bd	
Gottlieb 2004	16 ^c (10-25) ^b	16 ^c (6-22) ^b		20 ^c (14-28) ^b	18 ^c (15-27) ^b		25 ^c (20-40) ^b	26 ^c (19-51) ^b	
Menter 2007	19.1±11.7 (17.9 ^c)	17.8±10.8 (16.1 ^c)		20.4±7.5 (18.6 ^c)	19.8±7.7 (17.4 ^c)		28.7±16.4 (24.0 ^c)	28.4±17.6 (22.0 ^c)	
Reich 2005	19.1±11.0	17.3± 11.1		22.9±9.3	22.8±8.7		34.1±19	33.5±18	
Torii 2010	14.2±8.9 (11.4 ^c)	11.1±6.5 (9.3 ^c)		31.9±12.8 (22.8 ^c)	33.1±15.6 (33.6 ^c)		45.6±21.4 (42.0 ^c)	50.2±27.3 (51.0 ^c)	
Yang 2012	16.0±10.8	16.0±8.9		23.9±10.7	25.3±12.7		bd	bd	

a) Grupy włączone do analizy klinicznej (z pominięciem ramion z interwencjami niezgodnymi z dawkowaniem zawartym w ChPL);

b) Zakres;

c) Mediana.

bd – brak danych.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. „Wyniki porównawczej analizy skuteczności oparto głównie na danych z badań klinicznych o relatywnie **krótkim okresie obserwacji** (od 10 do 16 tygodni).”
2. „**Niska liczebność grup** placebo w badaniach dotyczących porównania INF vs PLC, co zwiększa niepewność uzyskanych wyników dla PLC, a tym samym dla porównania INF vs PLC.”
3. „Kryteria włączenia do dwóch badań nie były spójne z kryteriami założonymi w niniejszej analizie - w badaniach Gordon 2006 i Chaudhari 2011 **kwalifikowano pacjentów z wyjściowym BSA $\geq 5\%$** , podczas gdy populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z wyjściowym BSA $\geq 10\%$ oraz PASI ≥ 10 , przy czym średnie wyjściowej wartości PASI oraz BSA w populacji z w/w badań nie różniły się od wartości średnich dla populacji z innych badań, w których stosowano bardziej restrykcyjne kryteria włączenia.”
4. „Niska wiarygodność pięciu badań (2–3 punkty w skali Jadad) wynikająca z braku zaślepienia lub braku opisu metody randomizacji i zaślepienia prowadzi do powstania ograniczeń w zakresie metodologii badań włączonych. Przy czym 3 na 4 badania włączone dla porównania ADA vs PLC cechują się bardzo wysoką wiarygodnością (5/5 pkt w skali Jadad).”
Komentarz analityka Agencji: W ocenie analityków Agencji oraz na podstawie publikacji Correr 2013 wiarygodność badań porównujących ADA vs PLC została oceniona w skali Jadad na: 4/5 (Asahina 2010 i Gordon 2006) i 5/5 (REVEAL i CHAMPION).
5. „Część wyników dla zmiennych ciągłych podano w postaci wartości średniej i wartości p, na podstawie których autorzy niniejszej analizy obliczyli wartość odchylenia standardowego, niezbędnego do ilościowej kumulacji wyników. Wyznaczanie odchylenia standardowego z wartości p i średniej związane jest z ryzykiem oszacowania.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. **Brak danych dla populacji wnioskowanej, tj. pacjentów z mniejszym natężeniem choroby (PASI w przedziale 10-18) niż w populacji już objętej refundacją w aktualnym programie lekowym B.47 (populacja PASI > 18).**
2. Pojęcie „ciężkiej” łuszczycy nie jest zawsze tak samo definiowane. W niektórych publikacjach/badaniach, łuszczycy o ciężkim natężeniu jest równoznaczna z wskaźnikiem PASI > 18, a w innych jest to PASI > 10. Niezbędne dlatego jest każdorazowe dokładne określenie wartości współczynnika PASI.
3. W różnych badaniach było możliwe przyjmowanie (lub brak takiej możliwości lub brak informacji na ten temat) różnych kointerwencji podczas badania:
 - kortykosteroidów miejscowych o małej do średniej mocy: Asahina 2010, Gordon 2006, Menter 2008, Kerkhof 2008, Leonardi 2003, Papp 2005, Saurat 2008, Gottlieb 2003, Tying 2006, Menter 2007, Reich 2005 (po upływie 10 tyg. badania), Torii 2010;
 - kwasu foliowego - Saurat 2008;
 - szamponów - Saurat 2008 (szampony bez zawartości kortykosteroidów), Chaudhari 2001, Gottlieb 2003 i Gottlieb 2004 (szampony na bazie dziegciu);
 - substancji zmiękczających - Saurat 2008, Chaudhari 2001;
 - emolientów - Gottlieb 2004;
 - niesteroidowych leków przeciwzapalnych - Menter 2007.
4. W dostępnych badaniach nie stosowano zawężenia kryteriów włączenia do oceny DLQI – wnioskowany program lekowy wymaga, aby DLQI > 10.
5. Kryterium włączenia do (zarówno do wnioskowanego jak i obowiązującego) programu lekowego "pacjenci mogą być zakwalifikowani do leczenia dopiero gdy nie uzyskano u nich poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej lub występują przeciwwskazania do stosowania tych metod" nie ma odzwierciedlenia w kryteriach włączenia do badań. W niektórych badaniach jest wymagane wcześniejsze leczenie ogólne/miejscowe, jednak nie ma wymogu niepowodzenia 2 terapii.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa adalimumabu względem placebo oraz aktywnych komparatorów (etanerceptu, infliksymabu, ustekinumabu) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej (tzn. pacjenci, u których ocena nasilenia procesu łuszczycowego wynosi

odpowiednio: PASI > 10, BSA >10% oraz DLQI > 10), u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły działania niepożądane po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej, w tym cyklosporyny, retinoidów, metotreksatu, lub metody PUVA.

Analiza heterogeniczności badań klinicznych

W analizie klinicznej wnioskodawcy uznano, że „pomimo stwierdzenia pewnej różnorodności w zakresie populacji, interwencji i długości okresu obserwacji, uprawnione jest przeprowadzenie metaanalizy uwzględniającej wyniki dla poszczególnych punktów końcowych wszystkich włączonych do analizy badań dotyczących oceny każdego z leków biologicznych. W kolejnym kroku przeprowadzono analizę heterogeniczności na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy nie są homogeniczne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość $p < 0,1$), przeprowadzono kumulację metodą *random effect model*. W innych przypadkach ($p \geq 0,1$) przeprowadzono kumulację metodą *fixed effect model*.”

W przypadku stwierdzenia heterogeniczności w analizie wnioskodawcy przeprowadzono analizę wrażliwości polegającą na wykluczaniu badań, które w największym stopniu odbiegały od pozostałych analizowanych prac oraz poszukiwano czynników odpowiedzialnych za zaobserwowane różnice między tymi badaniami.

Porównanie bezpośrednie

Dla każdego z badań wyniki obliczeń w przypadku punktów końcowych dychotomicznych, przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi. Dodatkowo w przypadku punktów końcowych dychotomicznych, umożliwiającymi porównanie bezpośrednie pomiędzy interwencją a komparatorami, wyniki obliczeń przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR, RB) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD). Wartości median prezentowano wyłącznie wtedy, gdy w publikacji nie przedstawiono danych średnich. W analizie uwzględniano średnie wartości końcowe wyłącznie w przypadku niedostępności wyników raportowanych w postaci średnich zmian.

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Poza obliczeniami własnymi przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0),
- xyExtract w wersji 4.1 (2008).

Porównanie pośrednie

W analizie klinicznej wnioskodawcy zastosowano metodę MTC (z ang. *Mixed Treatment Comparison*), która pozwala na porównanie dwóch interwencji (A i C) poprzez wspólny komparator (B), jak również uwzględnia informacje pochodzące z badań porównujących interwencje A i C z innymi komparatorami niż B. W analizie zastosowano zarówno modele efektów stałych, jak i losowych. Wyboru modelu dokonywano w zależności od heterogeniczności badań oraz wartości parametru DIC, (ang. *Deviance Information Criterion*) uwzględniającego złożoność modelu i adekwatność dopasowania (wskazane jest wybieranie modeli o niższym DIC). DIC to miara dopasowania estymowanego modelu statystycznego do rzeczywistości. Porównanie pośrednie przeprowadzono w programie WinBUGS stanowiącym narzędzie służące do przeprowadzania analiz bayesowskich. W trakcie analizy korzystano również z arkusza NetMetaXL opracowanego przy współudziale agencji CADTH współpracującego z oprogramowaniem WinBUGS. W niniejszej analizie wykorzystano algorytmy porównania pośredniego opracowane przy współpracy naukowców z University of Sheffield oraz University of Bristol pod nadzorem agencji NICE.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. „Długookresowa skuteczność oceniana była jedynie w badaniach stanowiących kontynuację badań RCT. Dane z tych prac nie pozwalają na porównanie poszczególnych leków z placebo, ani z innym aktywnym komparatorem.”

2. „Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących ADA z aktywnymi komparatorami analiza porównawcza oparta została o wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą MTC, które mogą być obciążone błędem systematycznym.”
3. „Przy wyszukiwaniu badań klinicznych w poszczególnych bazach informacji medycznej uwzględniano wyłącznie badania skierowane na ocenę efektywności leczenia pacjentów z łuszczycą, odrzucano natomiast badania dotyczące wyłącznie pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, nawet jeśli w badaniach tych analizowano wyniki dla punktów końcowych odnoszących się do oceny zmian skórnych.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. **Populacja dla której przedstawiono analizy (PASI>10, BSA>10% oraz DLQI>10) jest szersza niż populacja o którą ma być poszerzona grupa pacjentów objęta refundacją (pacjenci z PASI > 10 i PASI ≤ 18). Populacja pacjentów z łuszczycą ciężką (PASI > 18) jest aktualnie objęta refundacją w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.**
2. Niemożliwa była weryfikacja niektórych danych zawartych w AKL wnioskodawcy – nie odnaleziono ich w publikacjach źródłowych.
3. W analizie zidentyfikowano pomyłki i nieprawdziwe informacje (w tym błędną ekstrakcję danych), które przedstawiono poniżej (Tabela 17.)

Tabela 17. Pomyłki i nieprawdziwe informacje (w tym błędna ekstrakcja danych) zidentyfikowane w AKL wnioskodawcy.

Nr strony w analizie wnioskodawcy	Błędna Informacja	Komentarz oceniającego
Str 75, Tabela 17	(Zhu 2013) bd	14,4
Str. 82, Tabela 23	12,67 [0,72; 223,08], p<0,001 (IS)	12,67 [0,72; 223,08], p<0,083 (NS)
Str. 89, Tabela 34	8/43 (19)	7/43 (16)
Str. 96, Tabela 45	12,55 [0,72; 217,62], p=0,03 (IS) 6,23 [0,84; 46,18], p<0,05 (IS)	12,55 [0,72; 217,62], p=0,08 (NS) 6,23 [0,84; 46,18], p=0,07 (NS)
Str. 105, Tabela 57	3/139 (2)	12/139 (8,6%)
Str. 106, Tabela 58	3/139 (2) 0,78 [0,13; 4,55], p=0,967 (NS) 13/786 (2) 1,06 [0,45; 2,48] (NS)	4/139 (2,9%) 1,04 [0,19; 5,52] (NS) 14/786 1,12 [0,48; 2,61] (NS)
Str. 106, Tabela 58 Str. 136, Tabela 102	1,06 [0,45; 2,48], p=0,8998 (NS)	1,12 [0,48; 2,61] (NS)
Str. 111, Tabela 65	p=0,024	p=0,104 (RB) lub p=0,031 (RD)
Str 121, Tabela 76	0/255 0,08 [0,004; 1,36] NNT = 43 [23; 285]	1/255 0,17 [0,02; 1,37] Brak NNT / NS dla RD
	2/409 0,25 [0,05; 1,17] (NS) -0,02 [-0,03; 0,0004] (NS)	1/409 0,13 [0,02; 1] (IS) -0,02 [-0,03; 0], p=0,019, NNT= 59 [32, 352]
	2/255 0,33 [0,07; 1,64] -0,005 [-0,02; 0,013]	4/255 0,67 [0,19; 2,33] -0,01 [-0,03; 0,02]
Str. 132, Tabela 94	RR=0,46 [0,27; 0,80], (IS) RD= -0,12 [-0,25; 0,004], p=0,0055	RR=0,43 [0,32; 0,58], p<0,001 RD=-0,11 [-0,14; -0,07], NNT=10 [7; 15], p<0,001
Str. 136, Tabela 102	0,61 [0,27; 1,36] (NS)	0,45 [0,31; 0,65] (IS)

Poprawne wartości umieszczano w tabelkach w niniejszej AWA, lub podawano informację o błędnej danej pod tabelką.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Brak jest wyników dla wnioskowanej populacji pacjentów, tj. obejmującej pacjentów z PASI > 10 i ≤18.

W ramach AKL przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono ocenę skuteczności klinicznej ADA dla populacji szerszej niż wnioskowana, obejmującej pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej w odniesieniu do placebo i innych leków biologicznych, wskazanych jako komparatory. Dostępne badania zajmowały się oceną efektywności poszczególnych leków w leczeniu łuszczycy w stopniu umiarkowanym oraz ciężkim łącznie; kryteria włączenia w zależności od badania, wynosiły PASI≥10 lub PASI≥12. **Brak jest badań, które dotyczyłyby lub pozwalały na wyodrębnienie danych dla populacji pacjentów z łuszczycą umiarkowaną (10 < PASI ≤ 18), tj. populacji, dla której obecnie terapia adalimumabem nie jest refundowana.** W większości dostępnych badań nie stosowano również zawężenia kryteriów włączenia do oceny DLQI – projekt programu lekowego (jak i obowiązujący program) wymagają, aby DLQI>10.

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy skuteczności dla porównania ADA z PLC oraz z pozostałymi komparatorami (ETA, UST, INF) z badań odnoszących się do populacji pacjentów z łuszczycą w stopniu umiarkowanym oraz ciężkim (PASI≥10 lub PASI≥12 – w zależności od badania) – tj. **populacji szerszej niż wnioskowana.**

Tabela 18. Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania ADA z pozostałymi komparatorami

Pkt. końcowy	PASI75	PASI50	PASI90	DLQI	PGA: 0-1
ADA vs PLC	IS na korzyść ADA OR=35,3 [23,98; 51,97]	IS na korzyść ADA OR=24,51 [12,26; 48,97]	IS na korzyść ADA OR=26,50 [14,67; 47,87]	IS na korzyść ADA WMD=-6,67 [-8,17; -5,18]	IS na korzyść ADA OR=30,57 [19,92; 46,9]
ADA vs ETA50	IS na korzyść ADA OR=2,73 [1,64; 4,56]	NS	IS na korzyść ADA OR=2,52 [1,14; 5,57]	bd	IS na korzyść ADA OR=2,97 [1,71; 5,14]
ADA vs ETA100	NS	NS	NS	bd	NS
ADA vs UST45	NS	NS	NS	NS	NS
ADA vs UST90	NS	IS na korzyść UST90 OR=0,39 [0,18; 0,83]	IS na korzyść UST90 OR=0,40 [0,19; 0,83]	NS	NS
ADA vs INF	IS na korzyść INF OR=0,24 [0,11; 0,5]	IS na korzyść INF OR=0,22 [0,09; 0,55]	IS na korzyść INF OR=0,16 [0,04; 0,62]	IS na korzyść INF WMD=2,2 [0,2; 4,2]	IS na korzyść INF OR=0,24 [0,12; 0,49]

NS – nieistotne statystycznie, IS – istotne statystycznie, bd – brak danych, DLQI – zmiana (poprawa) [%], PGA: 0-1 – odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysta” lub „prawie czysta” w skali PGA.

Szczegółowe wyniki dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w poniższych podrozdziałach. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

• PASI 75

PASI 75: odpowiedź na leczenie, wyrażona poprawą w skali oceny nasilenia łuszczycy (PASI, ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) po 10-16 tygodniach leczenia, o co najmniej 75%.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – PASI 75.

Porów-	Badanie	Ob	n/N (%)	RB [95% CI]	NNT	p
--------	---------	----	---------	-------------	-----	---

nanie		[tyg.]	Grupa badana	Grupa kontrolna		[95% CI]		
ADA vs PLC	Asahina 2010	16	27/43 (63)	2/46 (4)	14,44 [3,65; 57,11]	2 [2; 3]	<0,001	
	Gordon 2006	12	24/45 (53)	2/52 (4)	13,87 [3,47; 55,46]	3 [2; 3]	<0,001	
	Menter 2008	12	554/814 (68)	20/398 (5)	13,54 [8,81; 20,81]	2 [2; 2]	<0,001	
		16	578/814 (71)	26/398 (7)	10,87 [7,48; 15,80]	2 [2; 2]	<0,001	
	Saurat 2008	12	83/108 (77)	8/53 (15)	5,09 [2,67; 9,72]	2 [2; 2]	<0,001	
		16	86/108 (80)	10/53 (19)	4,22 [2,40; 7,44]	2 [2; 2]	<0,001	
	Metaanaliza (random effect)	12-16	715/1010 (71)	40/549 (7)	8,64 [4,47; 16,68]	2 [2; 2]	<0,0001	
	Test heterogeniczności: $I^2=66\%$, $p=0,03$							
	Metaanaliza* (fixed effect)	12-16	629/902 (70)	30/496 (6)	11,19 [7,89; 15,88]	2 [2; 2]	<0,0001	
	Test heterogeniczności: $I^2 = 0,00\%$, $p = 0,88$							
Metaanaliza*** (fixed effect)	12	661/967 (68)	30/503 (6)	11,26 [7,94; 15,97] ^b	2 [2; 2] ^b	<0,0001 ^b		
Test heterogeniczności: $I^2 = 70\%$, $p=0,03$								
Metaanaliza*** (random effect)	12	661/967 (68)	30/503 (6)	9,45 [4,43; 20,15] ^b	2 [2; 2] ^b	<0,0001 ^b		
Test heterogeniczności: $I^2 = 70\%$, $p=0,03$								
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs PLC					OR=35,3 [23,98; 51,97]			
ETA 50 vs PLC	Gottlieb 2003	12	17/57 (30)	1/55 (2)	16,40 [2,98; 95,36]	4 [3; 7]	<0,001	
	Kerkhof 2008	12	36/96 (38)	1/46 (2)	17,25 [3,25; 98,63]	3 [3; 5]	<0,0001	
	Leonardi 2003	12	55/162 (34)	6/166 (4)	9,39 [4,30; 20,90]	4 [3; 5]	<0,001	
	Papp 2005	12	67/196 (34)	6/193 (3)	11,00 [5,04; 24,38]	4 [3; 5]	<0,0001	
	Metaanaliza	12	175/511 (34)	14/460 (3)	11,31 [6,61; 19,34]	4 [3; 4]	<0,0001	
Test heterogeniczności: $I^2 = 0,00\%$ $p=0,9149$								
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs ETA 50					OR=2,73 [1,64; 4,56]			
ETA 100 vs PLC	Bagel 2011	12	37/62 (59)	3/62 (5)	12,33 [4,39; 36,53]	2 [2; 3]	<0,0001	
	Gottlieb 2011	12	79/141 (56)	5/68 (7)	7,62 [3,43; 17,81]	3 [2; 3]	<0,0001 ^a	
	Leonardi 2003	12	81/164 (49)	6/166 (4)	13,66 [6,35; 30,04]	3 [2; 3]	<0,001	
	Papp 2005	12	96/194 (49)	6/193 (3)	15,92 [7,38; 34,95]	3 [2; 3]	<0,0001	
	Strober 2011	12	55/139 (40)	5/72 (7)	5,70 [2,52; 13,47]	4 [3; 5]	<0,0001 ^a	
	Tyring 2006	12	147/311 (47)	15/306 (5)	9,64 [5,88; 16,00]	3 [3; 3]	<0,0001	
	Metaanaliza	12	495/1011 (49)	40/867 (5)	10,34 [7,61; 14,04]	3 [3 3]	<0,0001	
Test heterogeniczności: $I^2 = 0,00\%$ $p=0,5438$								
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs ETA 100					OR=1,44 [0,89; 2,3]			
UST 45 vs PLC	Igarashi 2012	12	38/64 (59)	2/31 (6)	9,20 [2,37; 35,70]	2 [2; 3]	<0,0001	
	Leonardi 2008	12	171/255 (67)	8/255 (3)	21,38 [10,75; 42,50]	2 [2; 2]	<0,0001	
	Papp 2008	12	273/409 (67)	15/410 (4)	18,24 [11,05; 30,12]	2 [2; 2]	<0,0001	
	Tsai 2011	12	41/61 (67)	3/60 (5)	13,44 [4,40; 41,07]	2 [2; 3]	<0,0001	
	Zhu 2013	12	132/160 (83)	18/162 (11)	7,43 [4,78; 11,54]	2 [2; 2]	<0,001	
	Metaanaliza	12	655/946 (70)	46/919 (5)	13,12 [7,82; 22,02]	2 [2; 2]	<0,0001	
	Test heterogeniczności: $I^2 = 62,49\%$ $p = 0,0306$							
Metaanaliza**	12	523/789 (66)	28/756 (4)	17,76 [12,33; 25,59]	2 [2; 2]	<0,0001		
Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$ $p = 0,6988$								
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs UST 45					OR=0,82 [0,51; 1,31]			
UST 90 vs PLC	Igarashi 2012	12	42/62 (68)	2/31 (6)	10,50 [2,72; 40,56]	2 [2; 3]	<0,0001	
	Leonardi 2008	12	170/256 (66)	8/255 (3)	21,17 [10,64; 42,10]	2 [2; 2]	<0,0001	
	Papp 2008	12	311/411 (76)	15/410 (4)	20,68 [12,55; 34,09]	2 [2; 2]	<0,0001	
	Metaanaliza	12	523/729 (72)	25/696(4)	19,78 [13,45; 29,09]	2 [2; 2]	<0,0001	
Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$ $p = 0,6340$								
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs UST 90					OR=0,62 [0,39; 1,01]			
INF vs PLC	Chaudhari 2001	10	9/11 (82)	2/11 (18)	4,50 [1,25; 16,25]	2 [2; 4]	0,0089	
	Gottlieb 2004	10	87/99 (88)	3/51 (6)	14,94 [4,97; 44,89]	2 [2; 2]	<0,001	
	Menter 2007	10	237/314 (75)	4/208 (2)	39,25 [14,84; 103,80]	2 [2; 2]	<0,001	

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
	Reich 2005	10	242/301 (80)	2/77 (3)	30,95 [7,87; 121,68]	2 [2; 2]	<0,0001
	Torii 2010	10	24/35 (69)	0/19 (0)	27,22 [1,75; 424,16]	2 [2; 2]	<0,001
	Yang 2012	10	68/84 (81)	1/45 (2)	36,43 [5,23; 253,71]	2 [2; 2]	<0,001
	Metaanaliza	10	667/844 (79)	12/411 (3)	26,45 [15,14; 46,19]	2 [2; 2]	<0,0001
Test heterogeniczności: $I^2 = 45\%$ $p = 0,104$							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs INF					OR=0,24 [0,11; 0,5]		

a) Obliczenia własne Wnioskodawcy

b) Obliczenia własne Agencji

* po wykluczeniu badania Saurat 2008

** po wykluczeniu badania Zhu 2013

*** po wykluczeniu badania Asahina 2010

We wszystkich badaniach włączonych do analizy stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść leczenia biologicznego (adalimumabem, etanerceptem, ustekinumabem, infliksymabem) w porównaniu z placebo w uzyskaniu odpowiedzi PASI75.

Uwaga analityka AOTMiT: Populacja badania Asahina 2010 odbiega od pozostałych badań włączonych do porównania ADA vs PLC (więcej informacji – Rozdz. 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy), z powodu czego przeprowadzono analizę wrażliwości z pominięciem wyników tego badania, oraz przyjęto wyniki z 12 tyg. badań Menter 2008 i Saurat 2008. Otrzymane w metaanalizie wyniki wykazywały statystycznie istotne różnice na korzyść ADA, jednak heterogeniczność jest znaczna.

Ocena heterogeniczności

Kumulacja wyników dla porównania ADA vs PLC dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (12–16 tygodni) wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść ADA (RR = 8,64 [4,47; 16,68]; NNT = 2 [2; 2]), przy czym stwierdzono statystycznie istotną heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań. Wydaje się, że największy wpływ na heterogeniczność wyników miało badanie Saurat 2008 w którym prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi w grupie kontrolnej było znacznie wyższe niż w innych badaniach. Nie zidentyfikowano uzasadnienia tej obserwacji.

Zaobserwowano, że w grupach stosujących ETA w dawce 100 mg/tydzień uśredniony odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI75 był numerycznie wyższy niż w grupach otrzymujących ETA w dawce 50 mg/tydzień (49% vs 34%). Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań włączonych do metaanalizy dla porównania ETA (w obydwu dawkach) vs PLC.

Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań dla porównania UST 45 mg z PLC. Wynika ona najprawdopodobniej z wysokiego odsetka pacjentów osiągających odpowiedź w grupie PLC w badaniu Zhu 2013. Natomiast nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań włączonych dla porównania UST 90 mg z PLC.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań dla porównania INF vs PLC.

Porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność ADA w odniesieniu do szansy uzyskania PASI75 w porównaniu z ETA w dawce 50 mg/tydzień (OR = 2,73 [1,64; 4,56]), jak również w porównaniu z brakiem leczenia (PLC) (OR = 35,3 [23,98; 51,97]). Z kolei, szansa uzyskania odpowiedzi PASI75 w grupie ADA była istotnie statystycznie niższa w porównaniu z grupą INF (OR = 0,24 [0,11; 0,5]). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ADA a ETA w dawce 100 mg/tydzień, a także pomiędzy ADA oraz UST niezależnie od dawki komparatora (tabela powyżej).

Na podstawie analizy MTC stwierdzono również, iż prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności w zakresie redukcji nasilenia procesu łuszczycowego o co najmniej 75% w skali PASI jest największe dla INF (99,97%), natomiast dla ADA wynosi (52,73%) (tabela poniżej).

W ramach analizy wrażliwości w analizie wnioskodawcy przeprowadzono dodatkową analizę wykluczając badanie Asahina 2010 ze względu na różnicę okresu w jakim raportowano dane, nie zaobserwowano wpływu wyników badania Asahina 2010 na wnioskowanie. Ze względu na wysokie ryzyko wyjściowe w badaniach Chaudhari 2010, Zhu 2013 oraz Saurat 2006 przeprowadzono także dodatkową analizę, jednak nie

zaobserwowano wpływu wyżej wymienionych badań na wnioskowanie. Przeprowadzono także dodatkową analizę po wykluczeniu badań ze skrajnie wysoką lub niską wartością PASI na początku badania, jednak po wykluczeniu z analizy badań Torii 2010, Igarashi 2012, Gordon 2006 oraz Asahina 2012 kierunek wnioskowania nie zmienił się. Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności dla PASI75.

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności			
	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności	analiza wrażliwości po wykluczeniu badania Asahina 2010	analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Chaudhari 2010, Zhu 2013, Saurat 2008	analiza wrażliwości po wykluczeniu badań Torii 2010, Igarashi 2012, Asahina 2010, Gordon 2006
INF	0,9997	0,9996	0,9997	0,9995
UST 90	0,8284	0,8284	0,8183	0,8277
UST 45	0,6337	0,6339	0,6099	0,6348
ADA	0,5273	0,5259	0,5665	0,5246
ETA 100	0,3442	0,3455	0,339	0,3467
ETA 50	0,1667	0,1667	0,1667	0,1667
PLC	0	0	0	0

• PASI 50

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – PASI 50

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
ADA vs PLC	Asahina 2010	16	35/43 (81)	9/46 (20)	4,16 [2,28; 7,60]	2 [2; 3]	<0,0001 ^a
	Gordon 2006	12	34/45 (76)	bd/52 (bd)	n/a	n/a	n/a
	Saurat 2008	12	98/108 (91)	14/53 (26)	3,44 [2,18; 5,41]	2 [2; 2]	<0,001
		16	95/108 (88)	16/53 (30)	2,91 [1,92; 4,41]	2 [2; 2]	<0,0001 ^a
	Metaanaliza	16	130/151 (79)	25/99 (25)	3,27 [2,33; 4,60]	2 [2; 3]	<0,0001
Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$, $p = 0,34$							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs PLC					OR=24,51 [12,26; 48,97]		
ETA 50 vs PLC	Gottlieb 2003	12	40/57 (70)	6/55 (11)	6,43 [3,14; 13,99]	2 [2; 3]	<0,001
	Kerkhof 2008	12	66/96 (69)	4/46 (9)	7,91 [3,34; 20,19]	2 [2; 3]	<0,0001
	Leonardi 2003	12	94/162 (58)	24/166 (14)	4,01 [2,74; 5,97]	3 [2; 3]	<0,001
	Papp 2005	12	126/196 (64)	18/193 (9)	6,89 [4,45; 10,87]	2 [2; 3]	<0,0001
	Metaanaliza	12	326/51 (64)	52/460 (11)	5,66 [4,33; 7,41]	2 [2; 3]	<0,0001
Test heterogeniczności: $I^2 = 30\%$ $p = 0,23$							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs ETA 50					OR=1,99 [0,94; 4,22]		
ETA 100 vs PLC	Bagel 2011	12	53/62 (85)	4/62 (7)	13,25 [5,50; 33,85]	2 [2; 2]	<0,0001
	Leonardi 2003	12	121/164 (74)	24/166 (14)	5,10 [3,53; 7,52]	2 [2; 2]	<0,001
	Papp 2005	12	150/194 (77)	18/193 (9)	8,29 [5,38; 13,01]	2 [2; 2]	<0,0001
	Tyring 2006	12	229/311 (74)	43/306 (14)	5,24 [3,97; 7,00]	2 [2; 2]	<0,0001
	Metaanaliza	12	553/731 (76)	89/727 (12)	6,37 [4,62; 8,78]	2 [2; 2]	<0,0001
Test heterogeniczności: $I^2 = 52,96\%$ $p = 0,0946$							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs ETA 100					OR=0,98 [0,47; 2,06]		
UST 45 vs PLC	Igarashi 2012	12	53/64 (83)	4/31 (13)	6,42 [2,55; 16,13]	2 [2; 2]	<0,0001
	Leonardi 2008	12	213/255 (84)	26/255 (10)	8,19 [5,67; 11,84]	2 [2; 2]	<0,0001
	Papp 2008	12	342/409 (84)	41/410 (10)	8,36 [6,23; 11,21]	2 [2; 2]	<0,0001
	Tsai 2011	12	51/61 (84)	8/60 (13)	6,27 [3,26; 12,07]	2 [2; 2]	<0,001
	Zhu 2013	12	146/160 (91)	32/162 (20)	4,62 [3,37; 6,32]	2 [2; 2]	<0,001
Metaanaliza	12	805/949 (85)	111/918 (12)	6,69 [5,01; 8,94]	2 [2; 2]	<0,0001	

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
		Test heterogeniczności: $I^2 = 55,59\%$ $p = 0,0609$					
	Metaanaliza*	12	659/789 (85)	79/756 (10)	7,95 [6,44; 9,82]	2 [2; 2]	<0,0001
		Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$ $p = 0,94$					
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs UST 45					OR=0,55 [0,26; 1,16]		
UST 90 vs PLC	Igarashi 2012	12	52/62 (84)	4/31 (13)	6,50 [2,59; 16,33]	2 [2; 2]	<0,0001
	Leonardi 2008	12	220/256 (86)	26/255 (10)	8,43 [5,84; 12,17]	2 [2; 2]	<0,0001
	Papp 2008	12	367/411 (89)	41/410 (10)	8,93 [6,67; 11,96]	2 [2; 2]	<0,0001
	Metaanaliza	12	639/729 (88)	71/696 (10)	8,57 [6,86; 10,70]	2 [2; 2]	<0,0001
		Test heterogeniczności: $I^2 = 0,00\%$ $p = 0,8066$					
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs UST 90					OR=0,39 [0,18; 0,83]		
INF vs PLC	Chaudhari 2001	10	9/11 (82)	bd/11 (bd)	bd	bd	bd
	Gottlieb 2004	10	96/99 (97)	11/51 (22)	4,50 [2,66; 7,60]	2 [2; 2]	<0,001
	Reich 2005	10	274/301 (91)	6/77 (8)	11,68 [5,41; 25,21]	2 [2; 2]	<0,0001
	Torii 2010	10	29/35 (83)	2/19 (11)	7,87 [2,10; 29,45]	2 [2; 2]	<0,001
	Yang 2012	10	79/84 (94)	6/45 (13)	7,87 [2,10; 29,45]	2 [2; 2]	<0,001
	Metaanaliza	10	478/519 (92)	25/192 (13)	7,32 [5,03; 10,65]	2 [2; 2]	<0,0001
		Test heterogeniczności: $I^2 = 37\%$ $p = 0,19$					
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs INF					OR=0,22 [0,09; 0,55]		

* po wykluczeniu badania Zhu 2013

We wszystkich badaniach, w których oceniana była odpowiedź PASI 50 stwierdzono istotne statystycznie różnice na korzyść leczenia biologicznego (adalimumabem, etanerceptem, ustekinumabem, infliksymabem) w porównaniu z placebo (w 2 badaniach [Gordon 2006 i Chaudhari 2001] podano jedynie wyniki dla 1 z grup uczestniczących w badaniu, co uniemożliwia włączenie tych badań do kumulacji ilościowej).

Ocena heterogeniczności

Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań dla porównania ETA 50 mg vs PLC, natomiast dla porównania ETA 100 mg vs PLC zaobserwowano istotną heterogeniczność, której przyczyny nie udało się ustalić. Zaobserwowano również, że w grupach stosujących ETA w dawce 100 mg/tydzień uśredniony odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI50 był numerycznie wyższy niż w grupach otrzymujących ETA w dawce 50 mg/tydzień (76% vs 64%).

Istotną statystycznie heterogeniczność stwierdzono także pomiędzy wynikami włączonych badań dla porównania UST 45 mg z PLC. Zaobserwowana heterogeniczność wynika najprawdopodobniej z wysokiego odsetka pacjentów z odpowiedzią PASI50 w grupie PLC w badaniu Zhu 2013.

Porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim metodą MTC wykazano, iż ADA w porównaniu z PLC w sposób istotny statystycznie zwiększa szansę wystąpienia odpowiedzi PASI50 (OR = 24,51 [12,26; 48,97]) w porównaniu z PLC. Z kolei, szansa otrzymania odpowiedzi PASI50 w grupie ADA była istotnie statystycznie niższa w porównaniu z grupą INF (OR = 0,22 [0,09; 0,55]) oraz z grupą UST w dawce 90 mg (OR = 0,39 [0,18; 0,83]). Nie stwierdzono natomiast różnicy w porównaniach pomiędzy ADA a UST w dawce 45 mg, czy ETA (bez względu na dawkę komparatora).

Tabela poniżej przedstawia prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności w zakresie redukcji nasilenia procesu łuszczycowego o co najmniej 50% w skali PASI, które największe było dla INF (98,76%), natomiast dla ADA wynosiło 41,16%.

Tabela 22. Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności dla PASI 50.

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
INF	0,9876
UST 90	0,829
UST 45	0,6549

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
ETA 100	0,4377
ADA	0,4116
ETA 50	0,1793
PLC	0

PASI 90

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności – PASI 90

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p	
			Grupa badana	Grupa kontrolna				
ADA vs PLC	Asahina 2010	12	17/43 (40)	0/46 (0)	37,39 [2,32; 603,17]	3 [2; 5]	<0,001	
	Gordon 2006	12	11/45 (24)	bd/52 (bd)	n/a	n/a	n/a	
	Menter 2008	12	301/814 (37)	8/398 (2)	18,40 [9,21; 36,74]	3 [3; 4]	<0,001	
		16	366/814 (45)	8/398 (2)	22,37 [11,22; 44,60]	3 [3; 3]	<0,001	
	Saurat 2008	12	52/108 (48)	4/53 (8)	6,38 [2,44; 16,70]	3 [2; 4]	<0,001	
		16	55/108 (51)	6/53 (11)	4,58 [2,11; 9,94]	3 [2; 4]	<0,001	
	Metaanaliza	12–16	449/1010 (44)	11/497 (2)	12,65 [3,00; 53,41]	3 [3; 3]	0,0005	
	Test heterogeniczności: $I^2 = 82\%$, $p = 0,0044$							
	Metaanaliza*	12–16	383/857 (45)	8/444 (2)	23,02 [11,79; 44,92]	3 [3; 3]	<0,0001	
	Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$, $p = 0,73$							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs PLC					OR=26,50 [14,67; 47,87]			
ETA 50 vs PLC	Gottlieb 2003	12	6/57 (11)	0/55 (0)	12,55 [0,72; 217,62]	RD=0,11 [0,02; 0,19] NNT=10 [6; 49]	0,08 0,015	
	Kerkhof 2008	12	13/96 (14)	1/46 (2)	6,23 [0,84; 46,18]	0,11 [0,03; 0,19] 9 [6; 31]	0,074 0,006	
	Leonardi 2003	12	19/162 (12)	1/166 (1)	19,47 [2,64; 143,74]	9 [7; 17]	<0,001	
	Papp 2005	12	21/196 (11)	1/193 (1)	20,68 [2,81; 152,22]	10 [7; 18]	<0,0001	
	Metaanaliza	12	59/511 (12)	3/460 (<1)	14,23 [5,00; 40,52]	10 [8; 13]	<0,0001	
		Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$ $p = 0,83$						
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs ETA 50					OR=2,52 [1,14; 5,57]			
ETA 100 vs PLC	Bagel 2011	12	16/62 (25)	1/62 (2)	16,00 [2,87; 93,36]	5 [3; 8]	<0,0001	
	Gottlieb 2011	12	33/141 (23)	1/68 (1)	15,91 [2,22; 113,92]	5 [4; 7]	0,007 ^a	
	Leonardi 2003	12	36/164 (22)	1/166 (1)	36,44 [6,47; 209,39]	5 [4; 7]	<0,001	
	Papp 2005	12	40/194 (21)	1/193 (1)	39,79 [7,06; 228,40]	5 [4; 7]	<0,0001	
	Strober 2011	12	19/139 (14)	3/72 (4)	3,28 [1,09; 10,21]	11 [6; 104]	0,049 ^a	
	Tyring 2006	12	65/311 (21)	4/306 (1)	15,99 [6,17; 41,89]	6 [5; 7]	<0,0001	
	Metaanaliza	12	209/1011 (21)	11/867 (1)	15,49 [8,64; 27,77]	6 [5; 6]	<0,0001	
Test heterogeniczności: $I^2 = 39\%$ $p = 0,15$								
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs ETA 100					OR=1,05 [0,5; 2,2]			
UST 45 vs PLC	Igarashi 2012	12	21/64 (33)	1/31 (3)	10,17 [1,43; 72,19]	4 [3; 7]	0,0013	
	Leonardi 2008	12	106/255 (42)	5/255 (2)	21,20 [8,79; 51,11]	3 [3; 3]	<0,0001	
	Papp 2008	12	173/409 (42)	3/410 (1)	57,81 [18,62; 179,51]	3 [3; 3]	<0,0001	
	Tsai 2011	12	30/61 (49)	1/60 (2)	29,51 [4,16; 209,54]	3 [2; 3]	<0,001	

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
	Zhu 2013	12	107/160 (67)	5/162 (3)	21,67 [9,08; 51,71]	2 [2; 2]	<0,001
	Metaanaliza	12	437/1386 (32)	15/933 (16)	28,09 [16,99; 46,45]	2 [2; 3]	<0,0001
	Test heterogeniczność: $I^2 = 87,75\%$; $p < 0,0001$						
	Metaanaliza**	12	330/789 (42)	70/756 (9)	31,17 [16,85; 57,65]	3 [3; 3]	<0,0001
Test heterogeniczności: $I^2 = 4,33\%$; $p = 0,3712$							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs UST 45					OR=0,49 [0,24; 1,02]		
UST 90 vs PLC	Igarashi 2012	12	27/62 (44)	1/31 (3)	13,50 [1,92; 94,77]	3 [2; 4]	<0,0001
	Leonardi 2008	12	94/256 (37)	5/255 (2)	18,73 [7,75; 45,27]	3 [3; 4]	<0,0001
	Papp 2008	12	209/411 (51)	3/410 (1)	69,50 [22,42; 215,45]	2 [2; 2]	<0,0001
	Metaanaliza	12	330/729 (45)	9/696 (1)	34,30 [17,93; 65,60]	3 [3; 3]	<0,0001
Test heterogeniczność: $I^2 = 52,17\%$ $p = 0,1236$							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs UST 90					OR=0,40 [0,19; 0,83]		
INF vs PLC	Gottlieb 2004	10	57/99 (58)	1/51 (2)	29,36 [4,19; 205,98]	2 [2; 3]	<0,001
	Menter 2007	10	142/314 (45)	1/208 (0)	94,06 [13,26; 667,14]	3 [2; 3]	<0,001
	Reich 2005	10	172/301 (57)	1/77 (1)	44,00 [6,26; 309,15]	2 [2; 3]	<0,0001
	Torii 2010	10	19/35 (54)	0/19 (0)	21,67 [1,38; 340,07]	2 [2; 3]	<0,001
	Yang 2012	10	48/84 (57)	0/45 (0)	52,49 [3,31; 831,78]	2 [2; 3]	<0,001
	Metaanaliza	10	438/833 (53)	3/400 (1)	49,93 [18,90; 131,89]	2 [2; 3]	<0,0001
Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$ $p = 0,90$							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs INF					OR=0,16 [0,04; 0,62]		

a) Obliczenia własne Wnioskodawcy. n/a – nie dotyczy (not applicable)

* po wykluczeniu badania Saurat 2008

** po wykluczeniu badania Zhu 2013

W prawie wszystkich badaniach, w których oceniana była odpowiedź PASI 90 (wyjątkiem były 2 badania porównujące PLC 50 mg vs PLC – Gottlieb 2003 i Kerkhof 2008) stwierdzono istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI90 w przypadku leczenia biologicznego (adalimumabem, etanerceptem, ustekinumabem, infliksymabem) w porównaniu z placebo (tylko w badaniu Gordon 2006 podano wyniki tylko dla grupy ADA, co uniemożliwia włączenie tego badania do kumulacji ilościowej).

Ocena heterogeniczności

Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami 3 badań włączonych do porównania ADA vs PLC. Wydaje się, że największy wpływ na heterogeniczność wyników miało badanie Saurat 2008, ze względu na względnie wysoki odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź w grupie placebo.

Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań dla porównania ETA vs PLC (niezależnie od dawki) oraz INF. Nie stwierdzono także istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań dla porównania UST 90 mg i PLC, zaobserwowano natomiast istotną statystycznie heterogeniczność dla porównania UST 45 mg i PLC, która najprawdopodobniej wynikała z wysokiego odsetka pacjentów z odpowiedzią w grupie PLC w badaniu Zhu 2013.

Porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim metodą MTC wykazano, że ADA w sposób istotny statystycznie zwiększa szansę uzyskania odpowiedzi PASI90 w porównaniu z ETA w dawce 50 mg (OR = 2,52 [1,14; 5,57]) oraz w porównaniu z PLC (OR = 26,5 [14,67; 47,87]). Szansa uzyskania odpowiedzi PASI90 jest natomiast znamienne statystycznie niższa dla ADA w porównaniu z UST w dawce 90 mg (OR = 0,4 [0,19; 0,83]) oraz w porównaniu z

INF (OR = 0,16 [0,04; 0,62]). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania ADA z UST w dawce 45 mg oraz ETA w dawce 100 mg.

Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności w zakresie redukcji nasilenia procesu łuszczycowego o co najmniej 90% w skali PASI było największe dla INF (98,5%), natomiast dla ADA wynosiło 43,06% (tabela poniżej).

Tabela 24. Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności dla PASI 90.

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
INF	0,985
UST 90	0,8403
UST 45	0,6678
ADA	0,4302
ETA 100	0,4084
ETA 50	0,1683
PLC	0

• PASI 100

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności – PASI 100

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
ADA vs PLC	Gordon 2006	12	5/45 (11)	0/52 (0)	12,67 [0,72; 223,08]		0,083
						0,11 [0,01; 0,21] NNT=9 [5; 73]	0,025
	Menter 2008	12	114/814 (14)	3/398 (1)	18,58 [5,94; 58,10]	8 [7; 10]	<0,001
		16	163/814 (20)	4/398 (1)	19,92 [7,44; 53,34]	6 [5; 7]	<0,001
	Saurat 2008	12	12/108 (11)	0/53 (0)	12,39 [0,75; 205,27]		0,079
						0,11 [0,05; 0,18] NNT=9 [6; 22]	<0,001
	Metaanaliza	12–16	186/967 (19)	5/503 (1)	17,38 [7,45; 40,55]	6 [5; 7]	<0,0001
Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$, $p = 0,7534$							
ETA 100 vs PLC	Gottlieb 2011	12	10/141 (7)	0/68 (0)	10,20 [0,61; 171,61]	15 [9;43]	0,107 ^a
	Strober 2011	12	8/139 (6)	0/72 (0)	8,86 [0,52; 151,43]	18 [10; 73]	0,132 ^a
	Metaanaliza	12	18/280 (6)	0/140 (0)	9,54 [1,29; 70,63]	16 [11; 32]	0,0272
Test heterogeniczności: $I^2=0\%$ $p=0,94$							
UST 45 vs PLC	Leonardi 2008	12	32/255 (13)	0/255 (0)	65,00 [4,00; 1055,80]	8 [6; 12]	<0,0001
	Papp 2008	12	74/409 (18)	0/410 (0)	149,36 [9,29; 2402,12]	6 [5; 7]	<0,0001
	Tsai 2011	12	5/61 (8)	0/60 (0)	10,82 [0,61; 191,53]		0,104
						0,08 [0,01; 0,16] NNT=13 [7; 131]	0,031
	Zhu 2013	12	38/160 (24)	1/162 (1)	38,48 [5,35; 276,87]	5 [4; 7]	<0,001
Metaanaliza	12	205/1034 (20)	1/888 (<1)	60,83 [17,37; 209,86]	6 [6; 8]	<0,0001	
Test heterogeniczności: $I^2 = 0,00\%$, $p=0,5753$							
UST 90 vs PLC	Leonardi 2008	12	28/256 (11)	0/255 (0)	56,78 [3,49; 925,01]	10 [7; 15]	<0,0001
	Papp 2008	12	75/411 (18)	0/410 (0)	150,63 [9,37; 2422,27]	6 [5; 7]	<0,0001
	Metaanaliza	12	103/667 (15)	0/665 (0)	103,69 [14,51; 740,87]	7 [6; 8]	<0,0001

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
Test heterogeniczności: $I^2 = 0,00\%$, $p=0,6182$							
INF vs PLC	Reich 2005	10	77/301 (26)	0/77 (0)	40,03 [2,51; 638,60]	4 [4; 5]	0,009 ^a

a) Obliczenia własne Wnioskodawcy

Uzyskanie odpowiedzi PASI100 analizowano w 12 badaniach: 3 porównujących ADA z PLC, 2 – ETA 100 mg z PLC, 4 – UST 45 mg z PLC, 2 – UST 90 mg z PLC oraz 1 – INF z PLC. Kumulacja wyników dla poszczególnych interwencji wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami na korzyść leczenia biologicznego (ADA, ETA i UST) w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań. W pojedynczym badaniu porównującym INF z PLC uzyskano istotną statystycznie przewagę na korzyść infliksymabu.

Porównanie pośrednie

Przeprowadzenie porównania pośredniego metodą MTC dla odpowiedzi na poziomie PASI100 nie było możliwe przy założeniu rozkładów nie informacyjnych dla zmiennych losowych.

• PGA: 0-1

PGA: 0-1: Uzyskanie oceny PGA (ang. *Physician's Global Assessment* – ogólna ocena lekarza): 0 (odpowiedź „czysta”) lub 1 (odpowiedź „prawie czysta”).

Tabela 26. Wyniki analizy – PGA: 0-1 (odpowiedź „czysta” lub „prawie czysta”)

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
ADA vs PLC	Asahina 2010	12	26/43 (60)	4/46 (9)	6,95 [2,64, 18,29]	2 [2; 3]	<0,001
	Gordon 2006	12	22/45 (49)	bd/52 (bd)	n/a	n/a	<0,05
	Menter 2008	12	488/814 (60)	16/398 (4)	14,91 [9,20, 24,18]	2 [2; 2]	<0,001
		16	506/814 (62)	17/398 (4)	14,55 [9,11; 23,24]	2 [2; 2]	<0,001
	Saurat 2008	12	72/108 (67)	5/53 (9)	7,07 [3,04, 16,45]	2 [2; 3]	<0,001
		16	79/108 (73)	6/53 (11)	6,46 [3,02, 13,85]	2 [2; 2]	<0,001
Metaanaliza	12–16	611/965 (63)	27/497 (5)	11,83 [8,14; 17,21]	2 [2; 2]	<0,0001	
Test heterogeniczności: $I^2 = 54\%$, $p = 0,11$							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs PLC					OR=30,57 [19,92; 46,9]		
ETA 50 vs PLC	Kerkhof 2008	12	37/96 (39)	2/46 (4)	8,86 [2,58; 32,70]	3 [3; 5]	<0,0001
	Leonardi 2003	12	55/162 (34)	8/166 (5)	7,04 [3,55; 14,21]	4 [3; 5]	<0,001
	Papp 2005	12	77/196 (39)	7/193 (4)	10,83 [5,27; 22,64]	3 [3; 4]	<0,00001
	Metaanaliza	12	169/454 (37)	17/405 (4)	8,84 [5,44; 14,34]	4 [3; 4]	<0,0001
Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$ $p=0,71$							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs ETA 50					OR=2,97 [1,71; 5,14]		
ETA 100 vs PLC	Bagel 2011	12	33/62 (54)	3/62 (5)	11,00 [3,89; 32,73]	3 [2; 3]	<0,0001
	Gottlieb 2011	12	56/141 (40)	2/68 (3)	13,50 [3,87; 49,61]	3 [3; 4]	0,0002
	Leonardi 2003	12	81/164 (49)	8/166 (5)	10,25 [5,26; 20,38]	3 [2; 3]	<0,001
	Papp 2005	12	111/194 (57)	7/193 (4)	15,78 [7,76; 32,66]	2 [2; 3]	<0,0001
	Strober 2011	12	41/139 (29)	3/72 (4)	7,08 [2,47; 21,19]	4 [3; 7]	0,0007
	Metaanaliza	12	322/700 (46)	23/561 (4)	11,76 [7,82; 17,70]	3 [3; 3]	<0,0001

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RB [95% CI]	NNT [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$ $p = 0,81$							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs ETA 100					OR=1,56 [0,93; 2,62]		
UST 45 vs PLC	Igarashi 2012	12	37/64 (58)	3/31 (10)	5,97 [2,00; 17,87]	3 [2; 4]	<0,0001
	Leonardi 2008	12	154/255 (60)	10/255 (4)	15,40 [8,32; 28,50]	2 [2; 2]	<0,0001
	Papp 2008	12	278/409 (68)	20/410 (5)	13,93 [9,04; 21,48]	2 [2; 2]	<0,0001
	Tsai 2011	12	43/61 (70)	5/60 (8)	8,46 [3,60; 19,89]	2 [2; 3]	<0,001
	Zhu 2013	12	126/160 (79)	24/162 (15)	5,32 [3,64; 7,76]	2 [2; 2]	<0,001
	Metaanaliza	12	638/949 (67)	62/918 (7)	9,20 [5,41; 15,65]	2 [2; 2]	<0,0001
	Test heterogeniczności: $I^2 = 74,69\%$ $p = 0,0033$						
Metaanaliza*	12	512/789 (65)	38/756 (5)	12,33 [8,82; 17,23]	2 [2; 2]	<0,0001	
Test heterogeniczności: $I^2 = 7,74\%$ $p = 0,3544$							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs UST 45					OR=0,87 [0,53; 1,45]		
UST 90 vs PLC	Igarashi 2012	12	43/62 (69)	3/31 (10)	7,17 [2,41; 21,28]	2 [2; 3]	<0,0001
	Leonardi 2008	12	158/256 (62)	10/255 (4)	15,74 [8,51; 29,11]	2 [2; 2]	<0,0001
	Papp 2008	12	302/411 (73)	20/410 (5)	15,06 [9,79; 23,19]	2 [2; 2]	<0,0001
	Metaanaliza	12	503/729 (69)	33/696 (5)	14,33 [10,26; 20,03]	2 [2; 2]	<0,0001
Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$ $p = 0,4277$							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs UST 100					OR=0,68 [0,41; 1,13]		
INF vs PLC	Chaudhari 2001	10	9/11 (82)	1/11 (9)	9,00 [1,36; 59,54]	2 [1; 3]	0,023 ^a
	Gottlieb 2004	10	89/99 (90)	5/51 (10)	9,17 [3,98; 21,14]	2 [2; 2]	<0,001
	Menter 2007	10	239/314 (76)	2/208 (1)	79,16 [19,90; 314,84]	2 [2; 2]	<0,001
	Reich 2005	10	242/292 (83)	3/77 (4)	21,27 [7,01; 64,58]	2 [2; 2]	<0,0001
	Torii 2010	10	26/35 (74)	2/19 (11)	7,06 [1,88; 26,56]	2 [2; 3]	<0,001
	Yang 2012	10	74/84 (88)	3/45 (7)	13,21 [4,42; 39,54]	2 [2; 2]	<0,001
	Metaanaliza	10	679/835 (81)	16/411 (4)	15,13 [7,28; 31,44]	2 [2; 2]	<0,0001
	Test heterogeniczności: $I^2 = 54\%$ $p = 0,05$						
Metaanaliza**	10	440/848 (52)	14/203 (7)	12,76 [7,58; 21,47]	2 [2; 2]	<0,0001	
Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$ $p = 0,68$							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs INF					OR=0,24 [0,12; 0,49]		

* po wykluczeniu badania Zhu 2013

** po wykluczeniu badania Menter 2007

Odsetka pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysta” lub „prawie czysta” w skali PGA nie podano jedynie w 3 badaniach (Gottlieb 2003 i Tying 2006, a w Gordon 2006 przedstawiono wyniki tylko w grupie ADA, co uniemożliwia przeprowadzenie porównania z placebo), we wszystkich pozostałych pracach stwierdzono różnice na korzyść leczenia biologicznego w porównaniu z placebo.

Ocena heterogeniczności

Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność między badaniami włączonymi dla porównania UST 45 mg z PLC (wynika ona najprawdopodobniej z wysokiej odpowiedzi uzyskanej przez pacjentów przyjmujących PLC w badaniu Zhu 2013) oraz INF vs PLC (najprawdopodobniej przyczyną jest bardzo niska odpowiedź uzyskana w grupie PLC w badaniu Menter 2007).

Zaobserwowano również, że w grupach stosujących ETA w dawce 100 mg/tydzień uśredniony odsetek pacjentów uzyskujących ocenę „czystą” lub „prawie czystą” był numerycznie wyższy niż w grupach otrzymujących ETA w dawce 50 mg/tydzień (46% vs 37%).

Porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim metodą MTC wykazano, że ADA w sposób istotny statystycznie zwiększa szansę uzyskania odpowiedzi PGA „czysta” lub „prawie czysta” w porównaniu z ETA w dawce 50 mg (OR = 2,97 [1,71; 5,14] oraz w porównaniu z PLC (OR = 30,57 [19,92; 46,9]). Szansa uzyskania odpowiedzi „czysta” lub „prawie

czysta” w ocenie lekarza jest natomiast znamienne niższa dla ADA w porównaniu z INF (OR = 0,24 [0,12; 0,49]) Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania ADA z ETA w dawce 100 mg oraz UST (niezależnie od dawkowania komparatora).

Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności w zakresie uzyskania odpowiedzi PGA „czysta” lub „prawie czysta” było największe dla INF (99,97%), natomiast dla ADA wynosiło 54,8% (tabela poniżej).

Tabela 27. Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności dla PGA: 0-1.

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
INF	0,9997
UST 90	0,8159
UST 45	0,6191
ADA	0,548
ETA 100	0,3499
ETA 50	0,1674
PLC	0

● DLQI

W skali DLQI wartość ujemna wskazuje na poprawę jakości życia w stosunku do wartości sprzed leczenia.

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności – zmiana wyniku DLQI

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	Średnia (±SD) [%]				Porównanie MD/WMD [95% CI]	p
			N	Grupa badana	N	Grupa kontrolna		
ADA vs PLC	Asahina 2010	16	43	-5,10 (5,73)	46	1,00 (6,96)	-6,10 [-8,74; -3,46]	<0,001
	Gordon 2006	12	45	-10,80 (7,57)	52	-1,30 (7,11)	-9,50 [-12,67; -6,33]	<0,001
	Menter 2008	16	808	-8,40 (6,52)	397	-1,90 (6,60)	-6,50 [-7,29; -5,71]	<0,001
	Saurat 2008	12	103	-9,10 (6,70)	53	-3,40 (6,47)	-5,70 [-7,87; -3,53]	<0,001
		16	103	-9,10 (6,70)	53	-3,40 (6,47)	-5,70 [-7,87; -3,53]	<0,001
Metaanaliza	12-16	999	n/a	548	n/a	-6,53 [-7,23; -5,84]	<0,0001	
Test heterogeniczności: $I^2 = 25,83\%$, $p = 0,2567$								
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs PLC						WMD=-6,67 [-8,17; -5,18]		
ETA 50 vs PLC	Kerkhof 2008	12	94	-7,4 (bd)	46	-1,2 (bd)	-6,2 (bd)	<0,0001
UST 45 vs PLC	Igarashi 2012	12	62	-8,00 (6,50)	31	-0,30 (5,30)	-7,70 [-10,17; -5,23]	<0,0001 ^a
	Leonardi 2008	12	254	-8,00 (6,87)	252	-0,60 (5,97)	-7,40 [-8,52; -6,28]	<0,001
	Papp 2008	12	401	-9,30 (7,12)	400	-0,50 (5,66)	-8,80 [-9,69; -7,91]	<0,0001 ^a
	Tsai 2011	12	59	-11,20 (7,10)	60	-0,50 (6,50)	-10,70 [-13,15; -8,25]	<0,0001 ^a
	Zhu 2013	12	158	-9,30 (7,20)	159	-1,90 (6,60)	-7,40 [-8,91; -5,89]	<0,0001 ^a
Metaanaliza	12	936	n/a	905	n/a	-7,26 [-10,50; -4,01]	<0,0001	
Test heterogeniczności: $I^2 = 55,12\%$ $p=0,0633$								
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs UST 45						WMD=1,75 [-0,14; 3,64]		
UST 90 vs PLC	Igarashi 2012	12	61	-7,40 (6,50)	31	-0,30 (5,30)	-7,10 [-9,58; -4,62]	<0,001 ^b
	Leonardi 2008	12	249	-8,70 (6,47)	252	-0,60 (5,97)	-8,10 [-9,19; -7,01]	<0,001
	Papp 2008	12	402	-10,00 (6,67)	400	-0,50 (5,66)	-9,50 [-10,36; -8,64]	<0,0001 ^a
	Metaanaliza	12	712	n/a	683	n/a	-8,53 [-9,82; -7,24]	<0,0001
Test heterogeniczności: $I^2 = 66,37\%$ $p=0,0511$								
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs UST 90						WMD=1,57 [-0,53; 3,67]		

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	Średnia (±SD) [%]				Porównanie MD/WMD [95% CI]	p
			N	Grupa badana	N	Grupa kontrolna		
INF vs PLC	Gottlieb 2004	10	99	-10,3 (7,3)	51	-2,6 (5,7)	-7,70 [-10,00; -5,40]	<0,001
	Menter 2007	10	314	-10,5 (7,1)	208	-0,6 (5,4)	-9,90 [-11,03; -8,77]	<0,001
	Reich 2005	10	301	-10,3 (7,1)	77	-0,4 (5,7)	-9,90 [-11,61; -8,19]	<0,001
	Torii 2010	10	34	-9,9 (7,1)	16	-0,4 (6,2)	-9,50 [-13,36; -5,64]	<0,001
	Yang 2012	10	82	-8,0 (7,1)	44	-1,5 (5,1)	-6,50 [-8,65; -4,35]	<0,001
	Metaanaliza	10	830	n/a	396	n/a	-8,81 [-10,17; -7,46]	<0,0001
	Test heterogeniczności: I ² = 62% p=0,03							
	Metaanaliza*	10	649	n/a	301	n/a	-9,88 [-10,73; -9,03]	<0,0001
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,9806								
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs INF							WMD=2,2 [0,2; 4,2]	

a) Obliczenia własne wnioskodawcy. n/a – nie dotyczy (not applicable)

* po wykluczeniu badań Gottlieb 2004 i Yang 2012

Zmianę jakości życia w skali DLQI analizowano we wszystkich pracach porównujących ADA z PLC. Za **istotną klinicznie zmianę wyniku DLQI** w grupie pacjentów z łuszczycą uważa się zmianę **o co najmniej 3,2 punkty** [Basra 2008]. We wszystkich pracach stwierdzono istotnie statystycznie oraz klinicznie większą poprawę jakości życia w skali DLQI w grupie ADA w zestawieniu z PLC. Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji (12–16 tygodni) wykazała istotne statystycznie i klinicznie różnice pomiędzy grupami na korzyść adalimumabu (WMD = -6,53 [-7,23; -5,84]).

Także w badaniach porównujących UST (w obydwu dawkach), ETA w dawce 50 mg oraz INF wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność leczenia biologicznego w porównaniu z PLC.

Ocena heterogeniczności

Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami badań porównującymi UST z PLC – w przypadku porównania UST 90 mg z PLC może to wynikać z niewielkiej liczby badań w kumulacji ilościowej. Natomiast dla porównania UST 45 mg z PLC, nie udało się ustalić przyczyny wysokiej heterogeniczności. Stwierdzono także istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami badań porównującymi INF z PLC, wynika ona najprawdopodobniej z wysokiej odpowiedzi w grupie placebo w badaniach Gottlieb 2004 oraz Yang 2012.

Porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim metodą MTC wykazano istotnie statystycznie wyższą skuteczność ADA w odniesieniu do poprawy jakości życia mierzonej w skali DLQI względem placebo (MD = -6,67 [-8,17; -5,18]). Z kolei, w grupie ADA poprawa jakości życia była istotnie statystycznie niższa niż w grupie INF (WMD = 2,2 [0,2; 4,2]). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ADA oraz pozostałymi komparatorami w odniesieniu do jakości życia w skali DLQI.

● SF-36

W skali SF-36 wartość ujemna wskazuje na pogorszenie jakości życia w stosunku do wartości sprzed leczenia.

Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności – zmiana wyniku SF-36.

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	Średnia (±SD) [%]				Porównanie MD [95% CI]	p
				N	Grupa badana	N	Grupa kontrolna		
Komponenta fizyczna (PCS)	ADA vs PLC	Asahina 2010	16	43	4,60 (7,76)	46	-0,40 (7,34)	5,00 [1,89; 8,11]	0,0016 ^a
		Gordon 2006	12	45	3,60 (11,32)	52	0,50 (10,60)	3,10 [-1,29; 7,49]	0,118
		Menter 2008	16	808	3,70 (8,70)	397	0,40 (8,64)	3,30 [2,26; 4,34]	<0,001
		Metaanaliza	12–16	896	n/a	495	n/a	3,45 [2,49; 4,42]	<0,0001
Test heterogeniczności: I ² = 0%, p = 0,5895									

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	Średnia (±SD) [%]				Porównanie MD [95% CI]	p
				N	Grupa badana	N	Grupa kontrolna		
Komponenta psychiczna (MCS)	ETA 50 vs PLC	Papp 2005	12	196	2,7 (bd)	193	0,8 (bd)	-	-
	ETA 100 vs PLC	Papp 2005	12	194	2,5 (bd)	193	0,8 (bd)	-	-
	UST 45 vs PLC	Igarashi 2012	12	62	7,80 (14,50)	31	-0,95 (9,60)	8,75 [3,81; 13,69]	0,0088^a
		Leonardi 2008	12	255	2,00 (7,40)	255	-0,51 (7,50)	2,51 [1,22; 3,80]	<0,001
		Metaanaliza	12	317	n/a	286	n/a	2,91 [1,66; 4,16]	<0,0001
	Test heterogeniczności: I ² = 82,54% p=0,0167								
	UST 90 vs PLC	Igarashi 2012	12	61	5,10 (12,00)	31	-0,95 (9,60)	6,05 [1,52; 10,58]	0,0005^a
		Leonardi 2008	12	256	3,20 (7,60)	255	-0,51 (7,50)	3,71 [2,40; 5,02]	<0,001
		Metaanaliza	12	317	n/a	286	n/a	3,89 [2,63; 5,15]	<0,0001
	Test heterogeniczności: I ² = 0% p=1,00								
	INF vs PLC	Menter 2007	10	314	3,8 (8,9)	208	-0,1 (7,7)	3,90 [2,42; 5,38]	<0,001
		Reich 2005	10	301	5 (8,3)	77	-0,4 (7,7)	5,40 [3,35; 7,45]	<0,001
		Metaanaliza	10	615	n/a	285	n/a	4,42 [3,27; 5,58]	<0,0001
	Test heterogeniczności: I ² = 32% p=0,23								
	ADA vs PLC	Asahina 2010	16	43	2,40 (10,24)	46	-2,60 (10,56)	5,00 [0,68; 9,32]	0,0234
		Gordon 2006	12	45	7,80 (13,15)	52	-0,10 (12,21)	7,90 [2,82; 12,98]	<0,001
		Menter 2008	16	808	3,80 (10,15)	397	0,30 (10,67)	3,50 [2,24; 4,76]	<0,001
		Metaanaliza	12-16	896	n/a	495	n/a	3,85 [2,67; 5,03]	<0,0001
	Test heterogeniczności: I ² = 33,6%, p = 0,2218								
ETA 50 vs PLC	Papp 2005	12	196	2,3 (bd)	193	0,5 (bd)	-	-	
ETA 100 vs PLC	Papp 2005	12	194	3,2 (bd)	193	0,5 (bd)	-	-	
UST 45 vs PLC	Igarashi 2012	12	62	5,30 (9,80)	31	2,00 (6,80)	3,30 [-0,12; 6,72]	0,0584 ^a	
	Leonardi 2008	12	255	2,10 (9,30)	255	-1,30 (7,50)	3,40 [1,93; 4,87]	<0,001	
	Metaanaliza	12	317	n/a	286	n/a	3,38 [2,04; 4,73]	<0,0001	
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,9580									
UST 90 vs PLC	Igarashi 2012	12	61	5,80 (10,50)	31	2,00 (6,80)	3,80 [0,24; 7,36]	0,0364^a	
	Leonardi 2008	12	256	2,50 (9,50)	255	-1,30 (7,50)	3,80 [2,32; 5,28]	<0,001	
	Metaanaliza	12	317	n/a	286	n/a	3,80 [2,43; 5,17]	<0,0001	
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=1,0									
INF vs	Menter 2007	10	314	5,3 (10,9)	208	-0,2 (9,8)	5,50 [3,66; 7,34]	<0,001	
	Reich 2005	10	301	6,3 (11)	77	-0,8 (9,7)	7,10 [4,41; 9,79]	<0,001	
	Metaanaliza	10	615	n/a	285	n/a	6,05 [4,59; 7,50]	<0,0001	

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	Średnia (±SD) [%]				Porównanie MD [95% CI]	p
				N	Grupa badana	N	Grupa kontrolna		
	PLC			Test heterogeniczności: $I^2 = 4\%$ $p = 0,31$					

a) Obliczenia własne Wnioskodawcy. n/a – nie dotyczy (not applicable)

Zmianę jakości życia mierzoną w kwestionariuszu SF-36 analizowano jedynie w 8 badaniach: 3 włączonych do analizy prac porównujących ADA z PLC (Gordon 2006, Menter 2008 i Asahina 2010), 1 – porównującym ETA z PLC (Papp 2005), 2 – porównującym UST z PLC (Igarashi 2012, Leonardi 2008), 2 – INF vs PLC (Menter 2007, Reich 2004).

Po 16 tygodniach terapii komponenta fizyczna (PCS) uległa istotnie statystycznej poprawie w populacji pacjentów z badań Asahina 2010 i Menter 2008. Natomiast wynik w 12 tyg. terapii w badaniu Gordon 2006 nie uzyskał istotności statystycznej. Kumulacja ilościowa otrzymanych wyników dla okresu obserwacji wynoszącego 12–16 tyg. wykazała istotną statystycznie różnicę w grupie ADA w porównaniu do pacjentów nieprzyjmujących leczenia aktywnego.

We wszystkich pracach oceniających komponentę psychiczną MCS stwierdzono znamienne różnice na korzyść ADA. Kumulacja wyników dla okresu obserwacji 12–16 tygodni wykazała istotnie statystycznie większą poprawę jakości zdrowia psychicznego w grupie ADA (WMD = 3,85 [2,67; 5,03]) w stosunku do braku aktywnego leczenia.

Ocena heterogeniczności

Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczność między wynikami badań.

Porównanie pośrednie

Zmiana wartości SF-36 raportowana była rzadko, niejednokrotnie w sposób uniemożliwiający użycie wyniku w obliczeniach i analizach statystycznych. W związku z powyższym ocena jakości życia w skali SF-36 nie będzie analizowana w ramach porównania pośredniego.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach AKL przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa ADA w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w odniesieniu do placebo i innych leków biologicznych, wskazanych jako komparatory. Dostępne badania zajmowały się oceną łuszczycy w stopniu umiarkowanym oraz ciężkim; kryteria włączenia w zależności od badania, wynosiły $PASI \geq 10$ lub $PASI \geq 12$. **Brak jest badań, które dotyczyłyby lub pozwalały na wyodrębnienie danych dla populacji pacjentów z łuszczycą umiarkowaną ($10 < PASI \leq 18$) – populacja, dla której obecnie terapia adalimumabem nie jest refundowana.**

Poniżej przedstawiono zestawienie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania ADA z PLC oraz z pozostałymi komparatorami (ETA, UST, INF) z badań odnoszących się do populacji pacjentów z łuszczycą w stopniu umiarkowanym oraz ciężkim ($PASI \geq 10$ lub $PASI \geq 12$ – w zależności od badania), tj. populacji szerszej niż wnioskowana.

Tabela 30. Podsumowanie wyników analizy bezpieczeństwa dla porównania ADA z pozostałymi komparatorami ($PASI \geq 10$ lub $PASI \geq 12$ – w zależności od badania)

Pkt. końcowy	AEs	SAE	Wycofanie ogółem	Wycofanie z powodu AEs
ADA vs PLC	NS	NS	IS na korzyść ADA RR=0,45 [0,31; 0,65]*	NS
ADA vs ETA50	bd	NS	NS	NS
ADA vs ETA100	NS	NS	NS	NS
ADA vs UST45	NS	NS	NS	IS na korzyść UST OR=3,07 [1,32; 7,12]
ADA vs UST90	NS	NS	NS	NS

Pkt. końcowy	AEs	SAE	Wycofanie ogółem	Wycofanie z powodu AEs
ADA vs INF	IS na korzyść ADA OR=0,65 [0,46; 0,92]	NS	NS	NS

NS – nieistotne statystycznie, IS – istotne statystycznie. AEs – zdarzenia niepożądane, SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane, bd – brak danych.

* obliczenia własne Agencji

Szczegółowe wyniki dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w poniższych podrozdziałach. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Przedstawiono poniżej wyniki badań oceniających adalimumab w porównaniu z placebo dla okresu obserwacji 12 tygodni (Gordon 2006), 16 tygodni (Saurat 2008, Menter 2008) oraz 24 tygodni (Asahina 2010). Zdecydowano się na kumulację wyników, ponieważ we wszystkich badaniach stosowano ten sam schemat terapeutyczny, jedyna różnica dotyczyła okresu obserwacji.

We wszystkich pracach porównujących ETA z PLC zdarzenia niepożądane raportowano po 12 tygodniach obserwacji. Analizę przeprowadzono w podziale ze względu na dawkę leku: 50 mg/tydzień (Gottlieb 2003, Kerkhof 2008, Papp 2005) oraz 100 mg/tydzień (Papp 2005, Tying 2006, Bagel 2011, Gottlieb 2011, Strober 2011). W badaniu Leonardi 2003 nie przedstawiono danych dotyczących profilu bezpieczeństwa w analizowanym oknie czasowym.

Wyniki 8 badań oceniających UST w dawce 45 mg i 90 mg w porównaniu z PLC przedstawiono dla okresu obserwacji 12 tygodni.

Wyniki badań oceniających INF w porównaniu z PLC przedstawiono dla: 10 tygodni (Chaudhari 2001, Yang 2012), 14 tygodni (Menter 2007, Torii 2010) oraz 24 i 30 tygodni obserwacji (Reich 2005 i Gottlieb 2004 odpowiednio). Mimo różnic w okresie obserwacji, zdecydowano się na ich kumulację w metaanalizie, gdyż w poszczególnych badaniach stosowano identyczne schematy terapeutyczne (wielkość i liczba dawek), a jedyna różnica dotyczyła długości okresu obserwacji.

• Zdarzenia niepożądane ogółem

Tabela 31. Wyniki analizy bezpieczeństwa – wystąpienie AEs ogółem

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
ADA vs PLC	Asahina 2010	24	39/43 (91)	41/46 (89)	1,02 [0,89; 1,17]	0,02 [-0,11; 0,14]	0,806 ^a
	Gordon 2006	12	28/45 (62)	35/52 (67)	0,92 [0,69; 1,24]	-0,05 [-0,24; 0,14]	>0,05
	Menter 2008	16	506/814 (62)	221/398 (56)	1,12 [1,01; 1,24]	NNH = 15 [7; 138]	<0,05
	Saurat 2008	16	79/107 (74)	42/53 (79)	0,93 [0,78; 1,11]	-0,05 [-0,19; 0,08]	0,436 ^a
	Metaanaliza	12–24	652/1009 (65)	339/549 (62)	1,07 [0,99; 1,16]	0,04 [-0,01; 0,09]	0,0921
	Test heterogeniczności: I ² =33% p=0,21						
Metaanaliza*	12–16	613/966 (63)	298/503 (59)	1,08 [0,99; 1,17]	0,04 [-0,01; 0,10]	0,6730	
Test heterogeniczności: I ² =0% p=0,7074							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs PLC					OR=1,21 [0,97; 1,51]		
ETA 100 vs PLC	Bagel 2011	12	32/59 (54)	34/62 (55)	0,99 [0,71; 1,37]	-0,01 [-0,18; 0,17]	0,947 ^a
	Gottlieb 2011	12	76/141 (54)	31/68 (46)	1,18 [0,87; 1,60]	0,08 [-0,06; 0,23]	0,276 ^a
	Strober 2011	12	69/139 (50)	32/72 (44)	1,12 [0,82; 1,52]	0,05 [-0,09; 0,19]	0,481 ^a
	Tying 2006	12	153/312 (49)	137/306 (45)	1,10 [0,93; 1,30]	0,04 [-0,04; 0,12]	>0,05
	Metaanaliza	12	330/651 (51)	239/491 (49)	1,10 [0,97; 1,24]	0,05 [-0,01; 0,10]	0,1404
Test heterogeniczności: I ² =0% p=0,8868							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ETA 100 vs PLC					OR=1,01 [0,76; 1,36]		
UST 45 vs PLC	Igarashi 2012	12	42/64 (66)	21/32 (66)	1,00 [0,74; 1,36]	0,00 [-0,20; 0,20]	1,00 ^a
	Leonardi 2008	12	147/255 (58)	123/255 (48)	1,20 [1,01; 1,41]	0,09 [0,01; 0,18] NNH = 10 [5; 126]	0,034^a
	Papp 2008	12	217/409 (53)	204/410 (50)	1,07 [0,93; 1,22]	0,03 [-0,04; 0,10]	0,345 ^a
	Tsai 2011	12	40/61 (66)	42/60 (70)	0,94 [0,73; 1,20]	-0,04 [-0,21; 0,12]	0,528 ^a

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
	Zhu 2013	12	68/160 (43)	62/161 (39)	1,10 [0,85; 1,44]	0,04 [-0,07; 0,15]	0,467 ^a
	Metaanaliza	12	514/949 (54)	452/918 (49)	1,09 [1,00; 1,19]	0,04 [-0,001; 0,09]	0,0527
Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$ $p = 0,5968$							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: UST 45 vs PLC					OR=1,04 [0,79; 1,37]		
UST 90 vs PLC	Igarashi 2012	12	37/62 (60)	21/32 (66)	0,91 [0,66; 1,26]	-0,06 [-0,26; 0,15]	0,565 ^a
	Leonardi 2008	12	131/255 (51)	123/255 (48)	1,07 [0,89; 1,27]	0,03 [-0,06; 0,12]	0,479 ^a
	Papp 2008	12	197/411 (48)	204/410 (50)	0,96 [0,84; 1,11]	-0,02 [-0,09; 0,05]	0,601 ^a
	Metaanaliza	12	365/728 (50)	348/697 (50)	0,99 [0,90; 1,10]	-0,00 [-0,05; 0,05]	0,915
Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$ $p = 0,58$							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: UST 90 vs PLC					OR=1,18 [0,89; 1,57]		
INF vs PLC	Gottlieb 2004	30	78/99 (79)	32/51 (63)	1,26 [0,99; 1,59]		0,057 ^a
	Menter 2007	14	216/314 (69)	116/207 (56)	1,23 [1,07; 1,41]	0,16 [0,01; 0,32] NNH = 6 [3; 19]	0,043
	Reich 2005	24	244/298 (82)	54/76 (71)	1,15 [0,99; 1,34]	0,11 [-0,003; 0,22]	0,070 ^a
	Torii 2010	14	34/35 (97)	11/19 (58)	1,68 [1,14; 2,47]	NNH = 2 [1; 6]	0,009^a
	Yang 2012	10	36/84 (43)	17/45 (38)	1,13 [0,72; 1,78]	0,05 [-0,13; 0,23]	0,582 ^a
	Metaanaliza	10-30	608/830 (73)	230/398 (58)	1,22 [1,12; 1,34]	NNH = 7 [5; 13]	<0,0001
Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$ $p = 0,51$							
Metaanaliza**	10-14	286/433 (66)	144/271 (53)	1,25 [1,10; 1,42]	NNH = 7 [4; 16]	0,0003	
	Test heterogeniczności: $I^2 = 18,39\%$ $p = 0,29$						
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs INF					OR=0,65 [0,46; 0,92]		

a) Obliczenia własne

* po wykluczeniu badania Asahina 2010

** po wykluczeniu badań Gottlieb 2004 i Reich 2005

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem raportowano we wszystkich pracach porównujących ADA z PLC. W badaniu Menter 2008 ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem było znamienne wyższe w grupie ADA niż w grupie PLC. W pozostałych 3 badaniach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W kumulacja ilościowej uwzględniono badania oceniające bezpieczeństwo stosowanych interwencji w okresie od 12–24 tygodni. Kumulacja ilościowa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ADA a PLC odnośnie występowania zdarzeń niepożądanych.

W żadnym z 4 badań porównujących ETA w dawce 100 mg/tydzień z PLC (Bagel 2011, Gottlieb 2011, Strober 2011, Tying 2006), w których raportowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ETA (nie raportowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w żadnym badaniu porównujących ETA w dawce 50 mg/tydzień z PLC) a PLC.

Kumulacja wyników dla 12 tygodni obserwacji badań porównujących UST z PLC nie wykazała istotnie większego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie UST w porównaniu z PLC (w żadnej dawce).

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem raportowano w 5 pracach porównujących INF z PLC (Gottlieb 2004, Menter 2007, Reich 2005, Torii 2010, Yang 2012). W trzech badaniach (Gottlieb 2004, Menter 2008, Torii 2010) ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych było znamienne wyższe w grupie INF. Kumulacja wyników 5 badań wykazała, że INF istotnie statystycznie zwiększa ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych.

Ocena heterogeniczności

Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.

Przeprowadzono dodatkową analizę po wykluczeniu badań o okresie obserwacji odbiegającym od pozostałych dla porównań:

- ADA vs PLC: badanie Asahina 2010 – 24 tyg, pozostałe badania: 12-16 tyg.

- INF vs PLC: badania Gottlieb 2004 i Reich 2005 – odpowiednio 30 i 24 tyg., pozostałe badania: 10-14 tyg. jednak nie zaobserwowano wpływu wyżej wymienionych badań na wnioskowanie.

Porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim metodą MTC wykazano, iż ADA w porównaniu z INF istotnie statystycznie rzadziej stanowi przyczynę wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem u pacjentów z łuszczycą plackowatą (OR = 0,65 [0,46; 0,92]). Nie stwierdzono natomiast różnicy pomiędzy ADA oraz pozostałymi komparatorami, w tym również z placebo.

Prawdopodobieństwo, że ADA stanowi najbezpieczniejszą terapię (mierzoną odsetkiem zdarzeń niepożądanych) wynosiło 34,9% (tabela poniżej).

Tabela 32. Prawdopodobieństwo najwyższej bezpieczeństwa (wystąpienie AEs ogółem).

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
ETA 50	0,9002
PLC	0,7813
UST 90	0,7156
UST 45	0,3968
ETA 100	0,3528
ADA	0,349
INF	0,002422

• Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem

Tabela 33. Wyniki analizy bezpieczeństwa – wystąpienie SAE

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
ADA vs PLC	Asahina 2010	24	3/43 (7)	2/46 (4)	1,60 [0,28; 9,14]	0,03 [-0,07; 0,12]	0,593 ^a
	Gordon 2006	12	1/45 (2)	0/52 (0)	3,46 [0,14; 82,80]	0,02 [-0,04; 0,08]	>0,05
	Menter 2008	16	15/814 (2)	7/398 (2)	1,05 [0,43; 2,55]	0,001 [-0,02; 0,02]	>0,05
	Saurat 2008	16	2/107 (2)	1/53 (2)	0,99 [0,09; 10,68]	-0,0002 [-0,04; 0,04]	0,994 ^a
	Metaanaliza	12–24	21/1009 (2)	10/549 (2)	1,21 [0,59; 2,49]	0,004 [-0,01; 0,02]	0,6144
	Test heterogeniczności: I ² = 0 % p=0,8853						
	Metaanaliza*	12–16	18/966 (2)	8/503 (2)	1,14 [0,51; 2,53]	0,002 [-0,01; 0,02]	0,755
Test heterogeniczności: I ² = 0 % p=0,77							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs PLC					OR=1,25 [0,57; 2,74]		
ETA 50 vs PLC	Gottlieb 2003	24	2/57 (4)	2/55 (4)	0,96 [0,17; 5,33]	0,00 [-0,09; 0,09]	0,971 ^a
	Kerkhof 2008	12	2/96 (2)	3/46 (7)	0,32 [0,07; 1,56]	-0,04 [-0,16; 0,02]	>0,05
	Metaanaliza	12–24	4/153 (3)	5/101 (5)	0,54 [0,15; 1,87]	-0,02 [-0,08; 0,03]	0,3266
Test heterogeniczności: I ² = 0 % p=0,4897							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs ETA 50					OR=2,20 [0,59; 8,22]		
ETA 100 vs PLC	Bagel 2011	12	0/59 (0)	0/62 (0)	n/a	n/a	n/a
	Gottlieb 2011	12	1/141 (1)	1/68 (1)	0,48 [0,05; 4,59]	-0,008 [-0,04; 0,02]	0,604 ^a
	Strober 2011	12	1/139 (1)	2/72 (3)	0,26 [0,03; 1,95]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,267 ^a
	Tyring 2006	12	6/312 (2)	3/306 (1)	1,96 [0,54; 7,11]	0,009 [-0,009; 0,03]	>0,05
	Metaanaliza	12	8/651 (1)	6/508 (1)	1,04 [0,39; 2,74]	0,0005 [-0,01; 0,02]	0,9397
Test heterogeniczności: I ² = 0 % p=0,4053							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs ETA 100					OR=1,54 [0,51; 4,61]		
UST 45 vs PLC	Igarashi 2012	12	0/64 (0)	2/32 (6)	0,10 [0,01; 2,05]	-0,06 [-0,16; 0,03]	0,136 ^a
	Leonardi 2008	12	2/255 (1)	2/255 (1)	1,00 [0,14; 7,04]	0,00 [-0,02; 0,02]	1,00 ^a
	Papp 2008	12	8/409 (2)	8/410 (2)	1,00 [0,38; 2,65]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,996 ^a
	Tsai 2011	12	0/61 (0)	2/60 (3)	0,20 [0,01; 4,01]	-0,03 [-0,09; 0,02]	0,209 ^a
	Zhu 2013	12	1/160 (1)	1/161 (1)	1,01 [0,06; 15,95]	0,00004 [-0,02; 0,02]	0,997 ^a
	Metaanaliza	12	11/949 (1)	15/918 (2)	0,70 [0,34; 1,45]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,3426
Test heterogeniczności: I ² = 0 % p=0,47							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs UST 45					OR=1,60 [0,55; 4,64]		

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
UST 90 vs PLC	Igarashi 2012	12	3/62 (5)	2/32 (6)	0,77 [0,14; 4,40]	-0,01 [-0,11; 0,09]	0,781 ^a
	Leonardi 2008	12	4/255 (2)	2/255 (1)	2,00 [0,37; 10,82]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,411 ^a
	Papp 2008	12	5/411 (1)	8/410 (2)	0,62 [0,21; 1,89]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,399 ^a
	Metaanaliza	12	12/728 (2)	12/697 (2)	0,87 [0,39; 1,93]	-0,00 [-0,02; 0,01]	0,7369
Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$ $p = 0,47$							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs UST 90					OR=1,49 [0,51; 4,35]		
INF vs PLC	Chaudhari 2001	10	0/11 (0)	0/11 (0)	n/a	n/a	n/a
	Gottlieb 2004	30	8/99 (8)	0/51 (0)	8,84 [0,52; 150,16]	NNH = 12 [7; 49]	0,132 ^a
	Menter 2007	14	9/314 (3)	5/207 (2)	1,19 [0,40; 3,49]	0,005 [-0,02; 0,03]	0,756 ^a
	Reich 2005	24	17/298 (6)	2/76 (3)	2,17 [0,51; 9,18]	0,03 [-0,01; 0,08]	0,293 ^a
	Torii 2010	14	1/35 (3)	1/19 (5)	0,54 [0,04; 8,20]	-0,02 [-0,14; 0,09]	0,659 ^a
	Yang 2012	10	1/84 (1)	0/45 (0)	1,62 [0,07; 39,06]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,765 ^a
	Metaanaliza	10–30	36/841 (4)	8/409 (2)	1,80 [0,87; 3,72]	0,02 [-0,0004; 0,04]	0,1141
Test heterogeniczności: $I^2 = 17\%$ $p = 0,3052$							
Metaanaliza**	10–14	11/444 (2)	6/282 (2)	1,11 [0,44; 2,79]	0,004 [-0,20; 0,03]	0,7668	
Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$ $p = 0,9427$							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs INF					OR=0,61 [0,2; 1,84]		

a) Obliczenia własne wnioskodawcy. n/a – nie dotyczy (not applicable)

* Po wykluczeniu badania Asahina 2010

** Po wykluczeniu badań Gottlieb 2004 i Reich 2005

Wystąpienie ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowano we wszystkich pracach porównujących ADA z PLC, przy czym w żadnym badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami. Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji (12–24 tygodni) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ADA a PLC odnośnie ryzyka występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR = 1,21 [0,59; 2,49]).

Wystąpienie SAE raportowano w: 6 pracach porównujących ETA z PLC, 5 – UST w dawce 45 mg z PLC, 3 – UST w dawce 90 mg z PLC oraz wszystkich 6 porównujących INF z PLC. W żadnym z tych badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy leczeniem biologicznym a PLC.

Ocena heterogeniczności

Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.

Przeprowadzono dodatkową analizę po wykluczeniu badań o okresie obserwacji odbiegającym od pozostałych dla porównań:

- ADA vs PLC: badanie Asahina 2010 – 24 tyg., pozostałe badania: 12-16 tyg.
- INF vs PLC: badania Gottlieb 2004 i Reich 2005 – odpowiednio 30 i 24 tyg., pozostałe badania: 10-14 tyg. jednak nie zaobserwowano wpływu wyżej wymienionych badań na wnioskowanie.

Porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim metodą MTC nie stwierdzono różnicy pomiędzy ADA oraz pozostałymi komparatorami, w tym również z PLC w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Prawdopodobieństwo, że ADA stanowi najbezpieczniejszą terapię (mierzoną odsetkiem ciężkich zdarzeń niepożądanych) wynosiło 31,21% (tabela poniżej).

Tabela 34. Prawdopodobieństwo najwyższej bezpieczeństwa (wystąpienie SAE).

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
ETA 50	0,8133
UST 45	0,655
ETA 100	0,6126
UST 90	0,5943
PLC	0,4495
ADA	0,3121
INF	0,06314

● Ciężkie infekcje

Tabela 35. Wyniki analizy bezpieczeństwa – wystąpienie ciężkich infekcji

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
ADA vs PLC	Gordon 2006	12	0/45 (0)	0/52 (0)	n/a	n/a	-
	Menter 2008	bd	5/814 (1)	4/398 (1)	0,61 [0,17; 2,26]	-0,004 [-0,02; 0,01]	>0,05
	Saurat 2008	16	0/107 (0)	0/53 (0)	n/a	n/a	-
ETA 50 vs PLC	Kerkhof 2008	12	0/96 (0)	0/46 (0)	n/a	n/a	-
	Papp 2005	12	0/196 (0)	1/193 (1)	0,33 [0,01; 8,01]	-0,005 [-0,02; 0,009]	0,49 ^a
ETA 100 vs PLC	Gottlieb 2011	12	1/141 (<1)	0/68 (0)	1,46 [0,06; 35,32]	0,007 [-0,02; 0,03]	>0,05
	Papp 2005	12	0/194 (0)	1/193 (<1)	0,33 [0,01; 8,09]	-0,005 [-0,02; 0,009]	0,50 ^a
	Strober 2011	12	0/139 (0)	0/72 (0)	n/a	n/a	-
	Tyring 2006	12	0/312 (0)	1/306 (0)	0,33 [0,01; 7,99]	-0,003 [-0,01; 0,006]	>0,05
	Metaanaliza	12	1/786 (<1)	2/639 (<1)	0,54 [0,09; 3,04]	0 [-0,01; 0,01]	>0,05
Test heterogeniczności: I ² =0%, p=0,481							
UST 45 vs PLC	Igarashi 2012	12	0/64 (0)	0/32 (0)	n/a	n/a	n/a
	Leonardi 2008	12	0/255 (0)	1/255 (<1)	0,33 [0,01; 8,14]	-0,004 [-0,01; 0,01]	0,500 ^a
	Papp 2008	12	0/409 (0)	2/410 (<1)	0,20 [0,01; 4,16]	-0,005 [-0,01; 0,003]	0,299 ^a
	Tsai 2011	12	0/61 (0)	1/60 (2)	0,33 [0,01; 7,89]	-0,02 [-0,06; 0,03]	0,291 ^a
	Zhu 2013	12	0/160 (0)	0/161 (0)	n/a	n/a	n/a
	Metaanaliza	12	0/949 (0)	4/918 (<1)	0,35 [0,08; 1,53]	-0,004 [-0,01; 0,002]	0,163
Test heterogeniczności: I ² =0%, p=0,978							
UST 90 vs PLC	Igarashi 2012	12	1/62 (2)	0/32 (0)	1,57 [0,07; 37,52]	0,02 [-0,04; 0,07]	0,583 ^a
	Leonardi 2008	12	2/255 (1)	1/255 (<1)	2,00 [0,18; 21,92]	0,004 [-0,01; 0,02]	0,562 ^a
	Papp 2008	12	1/411 (<1)	2/410 (<1)	0,50 [0,05; 5,48]	-0,002 [-0,01; 0,01]	0,562 ^a
	Metaanaliza	12	4/728 (1)	3/697 (<1)	1,10 [0,27; 4,56]	0,001 [-0,01; 0,01]	0,805
Test heterogeniczności: I ² =0%, p=0,702							
INF vs PLC	Gottlieb 2004	30	1/99 (1)	0/51 (0)	1,56 [0,06; 37,63]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,585 ^a
	Torii 2010	14	0/35 (0)	1/19 (5)	0,19 [0,01; 4,34]	-0,05 [-0,17; 0,07]	0,417 ^a
	Metaanaliza	14-30	1/134 (1)	1/70 (1)	0,53 [0,08; 3,78]	-0,01 [-0,05; 0,04]	0,5307
Test heterogeniczności: I ² = 29% p=0,24							

a) Obliczenia własne wnioskodawcy

n/a – nie dotyczy (*not applicable*)

Wystąpienie infekcji zakwalifikowanych jako ciężkie raportowano w 3 pracach porównujących ADA z PLC (Gordon 2006, Menter 2008, Saurat 2008). W dwóch badaniach (Gordon 2006, Saurat 2008) nie odnotowano ciężkich infekcji w żadnej z grup. W pracy Menter 2008 raportowano pojedyncze przypadki w obu ramionach (ok. 1%), jednakże różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie (RR = 0,61 [0,17; 2,26]). Kumulacja ilościowa nie wykazała istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkich infekcji.

Zarówno poszczególne wyniki jak i meta-analiza dla poszczególnych interwencji (ETA, UST, INF) wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami przyjmującymi leczenie biologiczne a placebo. W przypadku porównania ETA 50 mg vs PLC, do którego zostały włączone 2 badania, gdzie nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiej infekcji w grupie ETA oraz jeden przypadek w grupie PLC, nie przeprowadzono kumulacji ilościowej wyników.

Ocena heterogeniczności

Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.

Porównanie pośrednie

Z uwagi na niską częstość ciężkich infekcji wyniki uzyskane byłyby wysoce nieprecyzyjne i nie wnosyłyby żadnej wartości informacyjnej z powodu czego nie zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim.

● Wycofanie z badania

Tabela 36. Wyniki analizy bezpieczeństwa – wycofanie z badania ogółem

Porównanie	Badanie	Ob [tyg]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p	
			Grupa badana	Grupa kontrolna				
ADA vs PLC	Asahina 2010	24	7/43 (16)	6/46 (13)	1,25 [0,46; 3,42]	0,03 [-0,11; 0,18]	0,667 ^a	
	Gordon 2006	12	2/45 (4)	2/52 (4)	1,16 [0,17; 7,87]	0,01 [-0,07; 0,09]	>0,05	
	Menter 2008	16	31/814 (4)	43/398 (11)	0,35 [0,23; 0,55]	NNT = 15 [10; 28]	<0,0001^a	
	Saurat 2008	16	4/108 (4)	5/53 (9)	0,39 [0,11; 1,40]	-0,06 [-0,14; 0,03]	0,15 ^a	
	Metaanaliza (fixed effect)	12–24	45/1010 (5)	56/549 (10)	0,61 [0,27; 1,36]	-0,04 [-0,09; 0,01]	0,2293	
	Test heterogeniczności: I ² = 60% p = 0,057							
	Metaanaliza* (fixed effect)	12–16	37/967 (4)	50/503 (10)	0,38 [0,25; 0,57]	NNT = 20 [11; 152]	0,0242	
	Test heterogeniczności: I ² = 0% p = 0,496							
	Metaanaliza*** (fixed effect)	12–24	45/1010 (5)	56/549 (10)	0,45 [0,31; 0,65]	NNT = 18 [12; 36]	<0,001	
	Test heterogeniczności: I ² = 50%							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs PLC					OR=0,57 [0,23; 1,43]			
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs PLC (z wykluczeniem badań o okresie obserwacji odbiegającym od pozostałych)					OR=0,35 [0,22; 0,54]			
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs PLC (po wykluczeniu badania Gottlieb 2004, w którym zaobserwowano wysokie ryzyko wyjściowe przedwczesnego przerywania leczenia)					OR=0,42 [0,28; 0,64]			
ETA 50 vs PLC	Gottlieb 2003	12	4/57 (7)	15/55 (27)	0,26 [0,09; 0,68]	NNT = 5 [3; 15]	0,010^a	
	Kerkhof 2008	12	6/96 (6)	10/46 (22)	0,29 [0,11; 0,72]	NNT = 7 [4; 25]	0,010	
	Papp 2005	12	5/196 (3)	15/193 (8)	0,33 [0,13; 0,85]	NNT = 20 [10; 112]	0,028^a	
	Metaanaliza	12	15/349 (4)	40/294 (14)	0,29 [0,16; 0,52]	NNT = 11 [7; 19]	<0,0001	
Test heterogeniczności: I ² =0,00%, p=0,9460								
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs ETA 50					OR=1,90 [0,55; 6,62]			
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs ETA 50 (z wykluczeniem badań o okresie obserwacji odbiegającym od pozostałych)					OR=1,33 [0,61; 2,92]			
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs ETA 50 (po wykluczeniu badania Gottlieb 2004, w którym zaobserwowano wysokie ryzyko wyjściowe przedwczesnego przerywania leczenia)					OR=1,37 [0,71; 2,64]			
ETA 100 vs PLC	Gottlieb 2011	12	7/141 (5)	5/68 (7)	0,68 [0,24; 1,96]	-0,02 [-0,12; 0,04]	0,49 ^a	
	Papp 2005	12	4/194 (2)	15/193 (8)	0,27 [0,09; 0,74]	NNT = 18 [10; 65]	0,017^a	
	Strober 2011	12	4/139 (3)	2/72 (3)	1,04 [0,41; 2,65]	0,003 [-0,076; 0,082]	0,94 ^a	
	Tyning 2006	12	6/312 (2)	15/306 (5)	0,39 [0,16; 0,96]	NNT = 34 [17; 771]	0,05^a	
	Metaanaliza	12	20/786 (3)	41/639 (6)	0,51 [0,31; 0,83]	NNT = 32 [19; 107]	0,0064	
Test heterogeniczności: I ² = 28%, p=0,25								
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs ETA 100					OR=1,22 [0,38; 3,87]			
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs ETA 100 (z wykluczeniem badań o okresie obserwacji odbiegającym od pozostałych)					OR=0,68 [0,36; 1,26]			

Porównanie	Badanie	Ob [tyg]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs ETA 100 (po wykluczeniu badania Gottlieb 2004, w którym zaobserwowano wysokie ryzyko wyjściowe przedwczesnego przerywania leczenia)					OR=0,87 [0,49; 1,56]		
UST 45 vs PLC	Igarashi 2012	12	0/64 (0)	4/32 (13)	0,06 [0,003; 1,02]		0,051
	Leonardi 2008	12	1/255 (0)	12/255 (5)	0,08 [0,01; 0,64]	-0,13 [-0,24; -0,01] NNT = 8 [5; 167]	0,04
	Papp 2008	12	6/409 (1)	18/410 (4)	0,33 [0,13; 0,83]	NNT = 35 [20; 161]	1,00^a
	Tsai 2011	12	4/61 (7)	5/60 (8)	0,79 [0,22; 2,79]	-0,02 [-0,11; 0,08]	0,079 ^a
	Zhu 2013	12	3/160 (2)	3/161 (2)	1,01 [0,21; 4,91]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,994 ^a
	Metaanaliza	12	14/949 (1)	42/918 (5)	0,33 [0,18; 0,58]	NNT = 32 [22; 64]	0,0001
Test heterogeniczności: I ² =42 % p=0,14							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs UST 45					OR=1,69 [0,49; 5,75]		
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs UST 45 (z wykluczeniem badań o okresie obserwacji odbiegającym od pozostałych)					OR=0,95 [0,48; 1,88]		
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs UST 45 (po wykluczeniu badania Gottlieb 2004, w którym zaobserwowano wysokie ryzyko wyjściowe przedwczesnego przerywania leczenia)					OR=1,17 [0,60; 2,27]		
UST 90 vs PLC	Igarashi 2012	12	4/62 (6)	4/32 (13)	0,52 [0,14; 1,93]	-0,06 [-0,19; 0,07]	0,361 ^a
	Leonardi 2008	12	10/255 (4)	12/255 (5)	0,83 [0,37; 1,89]	-0,008 [-0,04; 0,03]	0,656 ^a
	Papp 2008	12	9/411 (2)	18/410 (4)	0,50 [0,23; 1,10]	-0,02 [-0,05; 0,002]	0,077 ^a
	Metaanaliza	12	23/728 (3)	34/697 (5)	0,62 [0,37; 1,03]	-0,02 [-0,04; 0,001]	0,0667
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,649							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs UST 90					OR=1,08 [0,31; 3,79]		
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs UST 90 (z wykluczeniem badań o okresie obserwacji odbiegającym od pozostałych)					OR=0,69 [0,35; 1,35]		
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs UST 90 (po wykluczeniu badania Gottlieb 2004, w którym zaobserwowano wysokie ryzyko wyjściowe przedwczesnego przerywania leczenia)					OR=0,85 [0,44; 1,63]		
INF vs PLC	Chaudhari 2001	10	1/11 (9)	1/11 (9)	1,00 [0,07; 14,05]	0,00 [-0,24; 0,24]	1,00 ^a
	Gottlieb 2004	30	18/99 (18)	37/51 (73)	0,25 [0,16; 0,39]	NNT = 2 [2; 3]	<0,0001^a
	Menter 2007	14	17/314 (5)	24/208 (12)	0,47 [0,26; 0,85]	NNT = 17 [9; 90]	0,0128^a
	Reich 2005	24	32/301 (11)	9/77 (12)	0,91 [0,45; 1,82]	-0,01 [-0,09; 0,07]	0,790 ^a
	Torii 2010	14	3/35 (9)	4/19 (21)	0,41 [0,10; 1,63]	-0,12 [-0,33; 0,08]	0,2048 ^a
	Yang 2012	10	1/84 (1)	1/45 (2)	0,54 [0,03; 8,36]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,656 ^a
	Metaanaliza	10-30	72/844 (9)	76/411 (19)	0,43 [0,32; 0,58]^b	-0,11 [-0,14; -0,07]^b NNT=10 [7; 15]^b	<0,001
Test heterogeniczności: I ² = 52% p=0,063							
Metaanaliza**	10-14	22/444 (5)	30/283 (11)	0,48 [0,28; 0,81]	-0,06 [-0,10; -0,01]	<0,005	
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,9481							
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs INF					OR=1,64 [0,49; 5,45]		
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs INF (z wykluczeniem badań o okresie obserwacji odbiegającym od pozostałych)					OR=0,79 [0,38; 1,65]		

Porównanie	Badanie	Ob [tyg]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs INF (po wykluczeniu badania Gottlieb 2004, w którym zaobserwowano wysokie ryzyko wyjściowe przedwczesnego przerywania leczenia)					OR=0,73 [0,40; 1,35]		

a) Obliczenia własne wnioskodawcy

b) Obliczenia własne Agencji

* Po wykluczeniu badania Asahina 2010

** Po wykluczeniu badań Gottlieb 2004 i Reich 2005

*** obliczenia własne Agencji - wynik meta-analizy 4 badań porównujących ADA vs PLC

Dane dotyczące wycofania z badania bez względu na przyczynę raportowano we wszystkich pracach porównujących ADA z PLC. W trzech badaniach (Gordon 2006, Saurat 2008, Asahina 2010) ryzyko przerwania terapii było porównywalne w obu grupach. W pracy Menter 2008 ryzyko to było statystycznie istotnie niższe w grupie ADA. Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji (12–24 tygodni) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Uwagi analityka AOTMiT: W analizie wnioskodawcy wynik meta-analizy dla porównania INF vs PLC dla okresu 10-30 tyg. wyniósł dla OR=0,46 [0,27; 0,80] (IS) oraz dla RD=-0,12 [-0,25; 0,004] (NS), natomiast w wyliczeniach własnych analityka Agencji wartości te wyniosły dla OR: 0,43 [0,32; 0,58] (IS) oraz dla RD: -0,11 [-0,14; -0,07] (IS).

Niemożliwe było zweryfikowanie ilości pacjentów wycofanych z badania Asahina 2010 – w publikacjach źródłowych ten punkt końcowy nie jest jednoznacznie określony. Według analityka Agencji w AKL wnioskodawcy jest także podany nieprawidłowy wynik meta-analizy 4 badań dla porównania ADA vs PLC: „0,61 [0,27; 1,36] (NS)”, natomiast w wyliczeniach analityka Agencji powinno być „**0,45 [0,31; 0,65]** (IS)”. Wynik meta-analizy po wykluczeniu badania Asahina 2010 jest natomiast poprawny.

Niepoprawnie podano też wyniki badania Strober 2011, gdzie dla grupy etanerceptu podano wynik „3/139 (2)”, a dla placebo „6/72 (8)”, oraz wynik „RR=1,04 [0,41; 2,65]”. Aby RR wyniosło „1,04 [0,41; 2,65]” wynik dla etanerceptu musiałby wynieść „12/139”, a dla placebo „6/72”. Wyników tych nie udało się zweryfikować z publikacją źródłową, w której jedynie podano wyniki wycofania z badania z **powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych** (tab. 3, ze str 666 publikacji Strober 2011, opisane jako: „any AE leading to discontinuation of study drug”) – grupa etanerceptu 4/139 (2,9%), placebo – 2/72 (2,8%). W publikacji nie ma jednoznacznej informacji na temat ilości pacjentów wycofanych z badania ogółem. Oprócz wyżej podanej informacji jest podana informacja na temat 1 pacjenta, u którego zdiagnozowano czerniaka złośliwego w 30 dniu badania i u którego przestano podawać lek.

Podano także niepoprawnie wynik badania Asahina 2010, gdzie dla grupy adalimumabu podano wynik „7/43 (16)”. W publikacji źródłowej Asahina 2010 na stronie 302 podano informację, że z grupy adalimumabu zostało wyłączonych 8 pacjentów: 3 pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych, 4 z powodu wycofania zgodny na udział w badaniu oraz 1 pacjent z powodu stosowania zabronionych leków. Wynik RR dla tego parametru pozostaje nieistotny statystycznie po uwzględnieniu poprawnej danej dla adalimumabu (RR= 1,43 [0,54; 3,78], p=0,475).

Ocena heterogeniczności

Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań do porównania ADA vs PLC. Przyczyną heterogeniczności jest najprawdopodobniej badanie Asahina 2010 o najdłuższym okresie obserwacji (24 tyg.) a przeprowadzona meta-analiza z pominięciem wyników tego badania wskazuje, iż ryzyko przerwania terapii było istotnie statystycznie niższe w grupie przyjmującej ADA w porównaniu z pacjentami z grupy PLC w 12-16 tygodniowym horyzoncie czasowym.

Wycofanie z badania bez względu na przyczynę raportowano w 7 pracach porównujących ETA z PLC (Gottlieb 2003, Kerkhof 2008, Papp 2005, Tying 2006, Bagel 2011, Gottlieb 2011, Strober 2011). W pięciu pracach (Gottlieb 2003, Kerkhof 2008, Tying 2006, Bagel 2011, Papp 2005) ryzyko wycofania z badania było znamienne niższe w grupie ETA, natomiast w dwóch pozostałych badaniach (Gottlieb 2011, Strober 2011) nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Kumulacja ilościowa wyników dla 12 tygodniowego okresu obserwacji wykazała, że wycofanie z badania ogółem występowało istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów leczonych PLC, zarówno w porównaniu z ETA 50 mg jak i ETA w dawce 100 mg/tydz. Nie wykazano istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy włączonymi badaniami.

Kumulacja wyników z 5 badań porównujących UST z PLC dla okresu 12 tygodni obserwacji wykazała, że w porównaniu z PLC ryzyko przedwczesnego przerwania leczenia jest istotnie statystycznie mniejsze dla UST w dawce 45 mg, natomiast nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla porównania UST w dawce 90 mg z PLC. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami badań.

Wycofanie z badania raportowano we wszystkich pracach porównujących INF z PLC. W badaniach Gottlieb 2004 i Menter 2007 ryzyko wycofania z badania było znamienne niższe w grupie INF. W pozostałych 4 pracach nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami. Kumulacja wyników badań wykazała, że INF w sposób znamieny (istotny statystycznie) zmniejsza ryzyko wycofania z badania. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy wynikami włączonych badań, którą można wytłumaczyć różnicami w metodycie pomiędzy badaniami włączonymi, w szczególności dłuższym okresem obserwacji w badaniach Gottlieb 2004 i Reich 2005 (odpowiednio 30 i 24 tyg.). Przeprowadzona dodatkowa meta-analiza z pominięciem wyników tych dwóch badań nie zmieniła wniosku.

Porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim metodą MTC nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla porównania ADA z PLC oraz pozostałymi aktywnymi komparatorami w odniesieniu do ryzyka przedwczesnego przerwania leczenia.

Prawdopodobieństwo, że ADA stanowi najkorzystniejszą opcję terapeutyczną w odniesieniu do szansy wycofania z badania bez względu na przyczynę wynosiło 37,55% (tabela poniżej).

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono porównanie z wykluczeniem:

- badań o okresie obserwacji odbiegającym od pozostałych, w której wykazano, że ADA charakteryzuje się znamienne statystycznie niższym ryzykiem przedwczesnego przerwania terapii bez względu na przyczynę w porównaniu z PLC (OR = 0,57 [0,23; 1,43]). Analiza wrażliwości nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy ADA oraz aktywnymi komparatorami (tabela powyżej).
- badania Gottlieb 2004, w którym zaobserwowano wysokie ryzyko wyjściowe przedwczesnego przerywania leczenia. Analiza wykazała, że ADA jest bezpieczniejszą opcją od PLC w odniesieniu do ryzyka przedwczesnego wycofania z badania. Analiza wrażliwości nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy ADA oraz aktywnymi komparatorami (tabela powyżej).

Prawdopodobieństwo, że ADA jest najkorzystniejszą opcją terapeutyczną wyniosło:

- po wykluczeniu badań o okresie obserwacji odbiegającym od pozostałych – 71,27%.
- po wykluczeniu badania Gottlieb 2004, w którym zaobserwowano wysokie ryzyko wyjściowe przedwczesnego przerywania leczenia – 61,68%.

Tabela 37. Prawdopodobieństwo najwyższej bezpieczeństwa (wycofanie z badania ogółem)

Interwencja	p.n.s.	Interwencja	p.n.s. (z wykluczeniem badań o okresie obserwacji odbiegającym od pozostałych)	Interwencja	p.n.s. (po wykluczeniu badania Gottlieb 2004)
ETA 50	0,7886	ETA 50	0,8902	ETA 50	0,8875
UST 45	0,718	ADA	0,7127	UST 45	0,7655
INF	0,6928	UST 45	0,6761	ADA	0,6168
ETA 100	0,4793	INF	0,5016	ETA 100	0,4669
UST 90	0,4086	UST 90	0,3698	UST 90	0,4447
ADA	0,3755	ETA 100	0,3484	INF	0,3148
PLC	0,03717	PLC	0,001175	PLC	0,00191

p.n.s. – prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności

Tabela 38. Wyniki analizy bezpieczeństwa – wycofanie z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
ADA vs PLC	Asahina 2010	24	5/43 (12)	3/46 (7)	1,78 [0,45; 7,01]	0,05 [-0,07; 0,17]	0,408 ^a
	Gordon 2006	12	2/45 (4)	1/52 (2)	2,31 [0,22; 24,65]	0,03 [-0,05; 0,10]	>0,05
	Menter 2008	16	10/814 (1)	4/398 (1)	1,22 [0,39; 3,87]	0,002 [-0,010; 0,015]	0,723 ^a
	Saurat 2008	16	1/107 (1)	1/53 (2)	0,50 [0,03; 7,77]	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,617 ^a
	Metaanaliza	12–24	18/1009 (2)	9/549 (2)	1,38 [0,63; 3,01]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,4133

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
			Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$ $p=0,83$				
	Metaanaliza*	12-16	13/966 (1)	6/503 (1)	1,23 [0,47; 3,18]	0,00 [-0,01; 0,01]	0,67
			Test heterogeniczności: $I^2=0\%$ $p=0,70$				
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs PLC					OR=1,46 [0,62; 3,42]		
ETA 50 vs PLC	Gottlieb 2003	12	1/57 (2)	4/55 (7)	0,24 [0,04; 1,55]	-0,06 [-0,16; 0,03]	0,197 ^a
	Kerkhof 2008	12	3/96 (3)	3/46 (7)	0,48 [0,11; 2,03]	-0,03 [-0,15; 0,04]	0,356 ^a
	Papp 2005	12	3/196 (2)	2/193 (1)	1,48 [0,30; 7,33]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,667 ^a
	Metaanaliza	12	7/349 (2)	9/294 (3)	0,58 [0,22; 1,54]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,2761
			Test heterogeniczności: $I^2 = 0,00\%$ $p=0,4163$				
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs ETA 50					OR=3,02 [0,90; 10,11]		
ETA 100 vs PLC	Gottlieb 2011	12	4/141 (3)	0/68 (0)	4,37 [0,24; 80,08]	0,03 [-0,007; 0,06]	0,32 ^a
	Papp 2005	12	2/194 (1)	2/193 (1)	1,00 [0,14; 6,99]	-0,00005 [-0,02; 0,02]	0,996 ^a
	Strober 2011	12	3/139 (3) ^a	2/72 (3)	0,78 [0,13; 4,55] ^a	-0,006 [-0,051; 0,039]	0,967 ^a
	Tyning 2006	12	4/312 (1)	5/306 (2)	0,78 [0,21; 2,90]	-0,004 [-0,02; 0,015]	>0,05
	Metaanaliza	12	13/786 (2) ^a	9/639 (1)	1,06 [0,45; 2,48] ^a	0,001 [-0,011; 0,014] ^a	0,8998 ^a
			Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$ $p=0,74$				
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs ETA 100					OR=1,52 [0,52; 4,47]		
UST 45 vs PLC	Igarashi 2012	12	0/64 (0)	2/32 (6)	0,10 [0,01; 2,05]	-0,06 [-0,16; 0,03]	0,136 ^a
	Leonardi 2008	12	0/255 (0)	6/255 (2)	0,08 [0,004; 1,36]	-0,02 [-0,04; 0]	0,021
	Papp 2008	12	2/409 (<1)	8/410 (2)	0,25 [0,05; 1,17]	-0,02 [-0,03; 0,0004]	0,050 ^a
	Tsai 2011	12	0/61 (0)	3/60 (5)	0,14 [0,01; 2,66]	-0,05 [-0,11; 0,01]	0,191 ^a
	Zhu 2013	12	3/160 (2)	2/161 (1)	1,51 [0,26; 8,91]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,650
	Metaanaliza	12	5/949 (<1)	21/918 (2)	0,27 [0,12; 0,64]	NNT = 56 [34; 156]	0,003
			Test heterogeniczności: $I^2=19\%$ $p=0,294$				
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs UST 45					OR=3,07 [1,32; 7,12]		
UST 90 vs PLC	Igarashi 2012	12	4/62 (6)	2/32 (6)	1,03 [0,20; 5,34]	0,00 [-0,10; 0,11]	0,970 ^a
	Leonardi 2008	12	2/255 (1)	6/255 (2)	0,33 [0,07; 1,64]	-0,005 [-0,02; 0,013]	0,526 ^a
	Papp 2008	12	6/411 (1)	8/410 (2)	0,75 [0,26; 2,14]	-0,00 [-0,02; 0,01]	0,588 ^a
	Metaanaliza	12	12/728 (2)	16/697 (2)	0,64 [0,30; 1,37]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,255
			Test heterogeniczności: $I^2=0\%$ $p=0,59$				
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs UST 90					OR=2,57 [0,82; 7,99]		
INF vs PLC	Chaudhari 2001	10	1/11 (9)	0/11 (0)	3,00 [0,14; 66,53]	0,09 [-0,13; 0,31]	0,487 ^a
	Menter 2007	14	12/314 (4)	4/208 (2)	1,99 [0,65; 6,08]	0,02 [-0,01; 0,05]	0,136 ^a
	Reich 2005	24	27/298 (9)	5/76 (7)	1,38 [0,55; 3,46]	0,02 [-0,04; 0,09]	0,496 ^a
	Torii 2010	14	1/35 (3)	1/19 (5)	0,54 [0,04; 8,20]	-0,02 [-0,14; 0,09]	0,659 ^a
	Yang 2012	10	1/84 (1)	0/45 (0)	1,62 [0,07; 39,06]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,765 ^a
	Metaanaliza	10-24	42/742 (6)	10/359 (3)	1,56 [0,82; 2,99]	0,02 [-0,01; 0,04]	0,1773

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
			Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$ $p = 0,91$				
	Metaanaliza*	10–14	15/444 (3)	5/283 (2)	1,77 [0,71; 4,42]	0,02 [-0,01; 0,04]	0,1726
			Test heterogeniczności: $I^2 = 0\%$ $p = 0,7987$				
PORÓWNANIE POŚREDNIE: ADA vs INF					OR=0,84 [0,28; 2,51]		

a) Obliczenia własne wnioskodawcy

* Po wykluczeniu badania Asahina 2010

** Po wykluczeniu badania Reich 2005

Wycofanie z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych raportowano we wszystkich pracach porównujących ADA z PLC. W żadnym badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Kumulacja wyników dla najdłuższego okresu obserwacji (12–24 tygodni) również nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Przeprowadzono także dodatkową analizę dla okresu obserwacji 12–16 tyg. (po wykluczeniu badania Asahina 2010) nie zaobserwowano jednak istotnych różnic między ADA a PLC w krótszym okresie.

Istotną statystycznie różnicę dla tego punktu końcowego zaobserwowano jedynie w jednym badaniu dla porównania UST 45 mg vs PLC [Leonardi 2008] oraz dla meta-analizy wyników z innych badań UST 45 mg vs PLC. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic dla porównania UST w dawce 90 mg z PLC oraz dla pozostałych interwencji (ETA w obydwu dawkach i INF). Dla porównania z infliksymabem przeprowadzono dodatkową analizę dla okresu obserwacji 10-14 tyg, po wykluczeniu badania Reich 2005, jednak nie zaobserwowano wpływu wyników tych badań na wnioskowanie.

Uwagi analityka AOTMiT: Podano niepoprawnie wynik badania Strober 2011, gdzie dla grupy etanerceptu podano wynik „3/139 (2)”. W tab. 3, na stronie 666 publikacji źródłowej Strober 2011 podano wyniki wycofania z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (opisane jako: „any AE leading to discontinuation of study drug”) – grupa etanerceptu: 4/139 (2.9%), placebo – 2/72 (2.8%). Po przeliczeniu z wykorzystaniem poprawnych danych RR wynosi 1,04 [0,19; 5,52] (NS), a wynik meta-analizy 4 badań dla porównania ETA 50 mg vs PLC wyniesie 1,12 [0,48; 2,61] (NS).

Podano także niepoprawnie wyniki badań Leonardi 2008 i Papp 2008. Dla porównania UST 45 mg vs PLC, podano wyniki dla grupy ustekinumabu „0/255”, a dla porównania UST 90 mg vs PLC – „2/255”. Natomiast w tabeli 3, strona 1672 publikacji Leonardi 2008 podano wyniki (odpowiednio) „1/255” oraz „4/255”. Ta zmiana wpływa na wyniki RD (dla porównania UST 45 mg vs PLC), który po przeliczeniu z wykorzystaniem prawidłowych danych nie ma istotności statystycznej. Także wynik badania Papp 2008 w porównaniu UST 45 mg vs PLC został niepoprawnie wyekstrahowany – w AKL wnioskodawcy: 2/255, w publikacji źródłowej: 4/255. Zmienia to wyniki RR i RD, które wynoszą po przeliczeniu odpowiednio 0,13 [0,02; 1], $p = 0,05$ (IS) i -0,02 [-0,03; 0], $p = 0,019$ (IS), NNT= 59 [32, 352].

W AKL wnioskodawcy pominięto wyniki badania Gottlieb 2003 (SPIRIT) dla tego punktu końcowego.

Gottlieb 2004	3/99 (INF)	1/51 (PLC)	1,55 [0,16; 14,49]	$p = 0,703$
---------------	------------	------------	--------------------	-------------

Ocena heterogeniczności

Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.

Porównanie pośrednie

W porównaniu pośrednim metodą MTC wykazano, iż ADA nie zwiększa prawdopodobieństwa wystąpienia AEs prowadzących do przedwczesnego przerwania leczenia w porównaniu z PLC, natomiast charakteryzuje się wyższą szansą zdarzenia w porównaniu z UST w dawce 45 mg (OR = 3,07 [1,32; 7,12]). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy ADA a pozostałymi, aktywnymi komparatorami.

Prawdopodobieństwo, że ADA stanowi najbezpieczniejszą opcję terapeutyczną mierzoną wycofaniem z badania z powodu wystąpienia AEs wynosiło 18,92% (tabela poniżej).

Tabela 39. Prawdopodobieństwo najwyższego bezpieczeństwa (wycofanie z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych)

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
INF	0,09335
UST 90	0,7115

Interwencja	Prawdopodobieństwo najwyższej skuteczności
UST 45	0,9351
ADA	0,1892
ETA 100	0,3962
ETA 50	0,7885
PLC	0,386

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono porównanie po wykluczeniu badań o okresie obserwacji odbiegającym od pozostałych, jednak nie zaobserwowano wpływu wyżej wymienionych badań na wnioskowanie. Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w analizie wnioskodawcy (AKL Rozdz. 20.5.).

● Zgony

Tabela 40. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zgony

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
ADA vs PLC	Gordon 2006	12	0/45 (0)	0/52 (0)	n/a	n/a	n/a
	Menter 2008	16	0/814 (0)	0/398 (0)	n/a	n/a	n/a
	Saurat 2008	16	0/107 (0)	0/53 (0)	n/a	n/a	n/a
ETA 50 vs PLC	Kerkhof 2008	12	0/96 (0)	0/46 (0)	n/a	n/a	n/a
ETA 100 vs PLC	Tyring 2006	12	0/311 (0)	0/306 (0)	n/a	n/a	n/a
	Bagel 2011	12	0/62 (0)	0/62 (0)	n/a	n/a	n/a
	Gottlieb 2011	12	0/141 (0)	0/68 (0)	n/a	n/a	n/a
	Strober 2011	12	0/139 (0)	0/72 (0)	n/a	n/a	n/a
UST 45 vs PLC	Papp 2008	12	0/409 (0)	0/410 (0)	n/a	n/a	n/a
	Tsai 2011	12	0/61 (0)	0/60 (0)	n/a	n/a	n/a
	Zhu 2013	12	0/160 (0)	0/161 (0)	n/a	n/a	n/a
UST 90 vs PLC	Papp 2008	12	1/411 (<1)	0/410 (0)	2,99 [0,12; 73,25]	0,002 [-0,004; 0,009]	0,5
INF vs PLC	Menter 2007	10	0/314 (0)	0/208 (0)	n/a	0,0 [95% CI: -0,01; 0,01]	n/a
	Reich 2005	24	1/301 (<1)	0/77 (0)	0,77 [0,03; 18,84]	0,003 [-0,02; 0,02]	0,875
	Torii 2010	14	0/35 (0)	0/19 (0)	n/a	0,0 [95% CI: -0,08; 0,08]	n/a
	Metaanaliza	10–24	1/650 (0)	0/304 (0)	0,77 [95% CI: 0,03; 18,84]	0,001 [-0,008; 0,01]	0,83
Test heterogeniczności: I ² = 0,00% p=0,875							

n/a – nie dotyczy (*not applicable*)

W żadnym z 3 badań włączonych dla porównania ADA z PLC oraz 5 badań włączonych dla porównania ETA vs PLC nie odnotowano zgonów w okresie od 12–16 tygodni leczenia.

W jednym badaniu (Papp 2008) włączonym do porównania UST vs PLC (w grupie ustekinumabu 90 mg) odnotowano wystąpienie zgonu – nagła śmierć sercowa (niezwiązana z chorobą niedokrwinną) u pacjenta z kardiomiopatią rozstrzeniową. W fazie otwartej badania odnotowano jeszcze jeden zgon związany z zatruciem alkoholowym i uduszeniem w grupie placebo → ustekinumab 45 mg (crossover).

Występowanie zgonów analizowano w 3 pracach porównujących INF z PLC (Menter 2007, Reich 2005, Torii 2010). W badaniach Menter 2007 i Torii 2010 nie odnotowano zgonów w okresie 10 tygodni obserwacji, natomiast w pracy Reich 2005 wystąpił jeden zgon w grupie INF z powodu sepsy, powstałej w wyniku martwiczego zapalenia powięzi.

Nowotwory

Tabela 41. Wyniki analizy bezpieczeństwa – występowanie nowotworów.

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
ADA vs PLC	Asahina 2010	24	0/43 ^a	bd/46 (bd)	n/a	n/a	n/d
	Gordon 2006	60	2/50 (4) ^b	0/52 (0) ^b	5,20 [0,26; 105,62]	0,04 [-0,02; 0,10]	0,226 ^c
	Menter 2008	16	6/814 (1)	2/398 (1)	1,47 [0,30; 7,23]	0,002 [-0,01; 0,01]	0,989 ^c
ETA 100 vs PLC	Gottlieb 2011	12	1/141 (1)	0/68 (0)	1,46 [0,06; 35,32]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,82 ^c
	Strober 2011	12	4/139 (3)	1/72 (1)	2,07 [0,24; 18,20]	0,01 [-0,02; 0,05]	0,51 ^c
	Tyning 2006	12	3/312 (1)	1/306 (<1)	2,94 [0,31; 28,13]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,35 ^c
	Metaanaliza	12	8/592 (1)	2/466 (<1)	2,23 [0,55; 8,98]	0,01 [-0,00; 0,02]	0,1794
UST 45 vs PLC	Igarashi 2012	12	0/64 (0)	0/32 (0)	n/a	n/a	n/a
	Leonardi 2008	12	0/255 (0)	0/255 (0)	n/a	n/a	n/a
	Papp 2008	12	0/409 (0)	2/410 (<1)	0,20 [0,01; 4,16]	-0,005 [-0,01; 0,003]	0,299 ^c
	Tsai 2011	12	0/60 (0)	0/61 (0)	n/a	n/a	n/a
	Zhu 2013	12	0/160 (0)	0/161 (0)	n/a	n/a	n/a
	Metaanaliza	12	0/948 (0)	2/912	0,56 [0,11; 2,87]	-0,002 [-0,01; 0,003]	0,4832
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,9510							
UST 90 vs PLC	Igarashi 2012	12	1/62 (2)	0/32 (0)	1,57 [0,07; 37,52]	0,02 [-0,04; 0,07]	0,58 ^c
	Leonardi 2008	12	0/255 (0)	0/255 (0)	n/a	n/a	n/a
	Papp 2008	12	1/411 (<1)	2/410 (<1)	0,50 [0,05; 5,48]	-0,002 [-0,01; 0,01]	0,562 ^c
	Metaanaliza	12	2/728 (<1)	2/697 (<1)	0,80 [0,15; 4,23]	-0,0005 [-0,007; 0,006]	0,7938
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,8455							
INF vs PLC	Reich 2005	24	3/298 (1)	0/76 (0)	1,80 [0,09; 34,53]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,70 ^c
	Torii 2010	62	1/35 (3)	bd/19 (bd)	n/a	n/a	n/a
	Yang 2012	26	1/84 (1)	bd/45 (bd)	n/a	n/a	n/a

a) Występowanie nowotworów złośliwych;

b) Ciężkie działania niepożądane;

c) Obliczenia własne wnioskodawcy

n/a – nie dotyczy (*not applicable*)

Ryzyko występowania nowotworów analizowano w dwóch badaniach porównujących ADA z PLC (Menter 2008, Gordon 2008). Dodatkowo w badaniu Asahina 2010 podano, iż nie odnotowano wystąpienia nowotworów złośliwych wśród pacjentów leczonych ADA, nie raportowano natomiast wystąpienia nowotworów w grupie PLC. W badaniu Gordon 2006 raportowano wystąpienie nowotworów zaliczanych do ciężkich zdarzeń niepożądanych, w tym jeden przypadek czerniaka oraz raka płaskonabłonkowego. W badaniu Menter 2008 odnotowano 6 przypadków nowotworów w grupie ADA, w tym 4 przypadki raka skóry (nie będące czerniakami) oraz 2 przypadki innych nowotworów oraz 2 przypadki w grupie placebo: odpowiednio 1 nowotwór skóry nie będący czerniakiem oraz 1 inny nowotwór. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między częstością występowania nowotworów w grupie pacjentów przyjmujących ADA w porównaniu do PLC w żadnym z badań.

Nie przeprowadzono kumulacji ilościowej ze względu na znaczne różnice w okresie obserwacji pomiędzy badaniami włączonymi.

Ryzyko wystąpienia nowotworów raportowano w 3 badaniach porównujących etanercept w dawce 100 mg z placebo (Gottlieb 2011, Strober 2011, Tyning 2006). W żadnym z badań nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między częstością występowania nowotworów w grupie ETA 100 mg a PLC. Kumulacja ilościowa nie

wykazała istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania nowotworów dla okresu obserwacji 12 tygodni.

Ryzyko wystąpienia nowotworu analizowano we wszystkich pracach włączonych do analizy dla porównania UST vs PLC. W badaniu Papp 2008 w grupie PLC odnotowano dwa przypadki nowotworów: raka wątrobowo komórkowego oraz raka płaskonabłonkowego, natomiast w grupie UST 90 mg pojedynczy przypadek raka podstawno-komórkowego. W badaniu Igarashi 2012 zdiagnozowano jeden przypadek raka prostaty u pacjenta z grupy UST 90 mg. W kumulacji ilościowej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nowotworów, zarówno dla UST w dawce 45 mg jak i w dawce 90 mg.

Wystąpienie nowotworów raportowano w trzech pracach porównujących INF z PLC (Reich 2005, Yang 2012 i Torii 2010). W badaniu Reich 2005 odnotowano wystąpienie nowotworu u 3 pacjentów leczonych INF (nowotwory skóry w tym 1 przypadek raka płaskonabłonkowego), nie odnotowano natomiast żadnego przypadku nowotworu w grupie PLC. Nowotwór zdiagnozowano u jednego pacjenta przyjmującego INF w badaniach Yang 2012 (rak trzustki) oraz Torii 2010 (rak ślinianki), natomiast nie raportowano wyników dla grupy PLC, w związku z tym nie przeprowadzono kumulacji ilościowej.

Ocena heterogeniczności

Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.

Porównanie pośrednie

Z uwagi na niską częstość występowania nowotworów wyniki uzyskane byłyby wysoce nieprecyzyjne z powodu czego nie zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim.

● Działania niepożądane wątrobowe

W niniejszym podrozdziale przedstawiono ryzyko występowania działań niepożądanych specjalnego zainteresowania – dotyczących pracy wątroby i dróg żółciowych.

Zdarzenia wątrobowe

Zdarzenia wątrobowe raportowano jedynie w 2 badaniach włączonych dla porównania ADA z PLC (Asahina 2010, Menter 2008).

Tabela 42. Wyniki analizy bezpieczeństwa – występowanie zdarzeń wątrobowych.

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
ADA vs PLC	Asahina 2010	24	13/43 (30)	4/46 (9)	3,48 [1,23; 9,84]	NNH = 4 [2; 17]	0,014
	Menter 2008	16	10/814 (1)	7/398 (2)	0,70 [0,27; 1,82]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,487 ^a
	Metaanaliza	16–24	23/857 (3)	11/444 (2)	1,54 [0,32; 7,42]	0,10 [-0,17; 0,36]	0,59
Test heterogeniczności: I ² = 80% p=0,03							

W badaniu Asahina 2010 odnotowano istotną statystycznie różnicę w częstości występowania zdarzeń wątrobowych na korzyść placebo, natomiast w badaniu Menter 2008 podobnych zależności nie zaobserwowano. Kumulacja ilościowa nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupami.

Zaobserwowano istotną statystycznie heterogeniczność między wynikami badań uwzględnionymi w kumulacji ilościowej, wynikającą najprawdopodobniej z małej liczby włączonych badań oraz prawdopodobnie z odmiennej definicji ocenianych zdarzeń.

Podwyższony poziom ALT

Tabela 43. Wyniki analizy bezpieczeństwa – podwyższony poziom ALT.

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
ADA vs PLC	Asahina 2010	24	7/43 (16)	3/46 (7)	2,50 [0,69; 9,04]	0,10 [-0,03; 0,23]	0,146
	Menter 2008	16	23/814 (3)	10/398 (3)	1,37 [0,67; 2,79]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,359
	Saurat 2008	16	0/107 (0)	1/53 (2)	0,17 [0,01; 4,02]	-0,02 [-0,06; 0,03]	0,425
	Metaanaliza	16–24	30/964 (3)	14/497 (3)	1,24 [0,68; 2,26]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,49
Test heterogeniczności: $I^2=27\%$ $p=0,26$							
ETA vs PLC	Papp 2005	12	1/194 (<1)	0/193 (0)	2,98 [0,12; 72,81]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,50
UST 45 vs PLC	Igarashi 2012	12	1/64 (2)	1/32 (3)	0,50 [0,03; 7,74]	-0,02 [-0,08; 0,05]	0,636
	Zhu 2013	12	2/161 (1)	1/160 (<1)	1,99 [0,18; 21,70]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,573
	Metaanaliza	12	3/225 (1)	2/192 (1)	1,14 [0,21; 6,27]	0,002 [-0,02; 0,02]	0,88
Test heterogeniczności: $I^2= 0\%$ $p=0,4561$							
UST 90 vs PLC	Igarashi 2012	12	1/62 (2)	1/32 (3)	0,52 [0,03; 7,98]	-0,02 [-0,08; 0,05]	0,620
INF vs PLC	Reich 2005	24	18/298 (6)	0/76 (0)	9,53 [0,58; 156,35]	0,06 [0,03; 0,09] NNH = 16 [10; 36]	<0,001
	Torii 2010	14	2/35 (6)	0/19 (0)	2,78 [0,14; 55,06]	0,06 [-0,05; 0,16]	0,503
	Yang 2012	26	8/84 (10)	3/45 (7)	1,43 [0,40; 5,12]	0,03 [-0,07; 0,12]	0,57
	Metaanaliza	14-26	28/417 (7)	3/140 (2)	2,80 [0,95; 8,22]	0,05 [0,01; 0,09] NNH = 19 [11; 69]	0,006
	Test heterogeniczności: $I^2= 0\%$ $p= 0,41$						

Podwyższony poziom ALT raportowano w 3 badaniach włączonych dla porównania ADA vs PLC (Asahina 2010, Menter 2008, Saurat 2008). W żadnym z badań nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami. Kumulacja ilościowa dla najdłuższego okresu obserwacji (16–24 tyg.) nie wykazała istotnych statystycznie różnic.

Podwyższenie poziomu ALT raportowano w 1 badaniu porównującym ETA 100 mg z PLC. Wykryto podwyższony poziom enzymu wątrobowego jedynie u jednego pacjenta w grupie ETA 100 mg.

Podwyższony poziom ALT raportowano w 2 badaniach włączonych dla porównania UST z PLC (Igarashi 2012, Zhu 2013). Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między UST a PLC zarówno w poszczególnych badaniach jak i w meta-analizie.

W trzech badaniach porównujących INF z PLC raportowano wystąpienie podwyższonego poziomu ALT (Reich 2005, Torii 2010, Yang 2012). Jedynie w badaniu Reich 2005 odnotowano istotną statystycznie różnicę, na korzyść PLC w odniesieniu do wystąpienia podwyższonego poziomu ALT. Kumulacja ilościowa trzech badań wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść PLC w odniesieniu do parametrów względnych.

Ocena heterogeniczności

Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.

Porównanie pośrednie

Z uwagi na niską częstość występowania podwyższonego poziomu ALT wyniki uzyskane byłyby wysoce nieprecyzyjne z powodu czego nie zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Podwyższony poziom AST

Tabela 44. Wyniki analizy bezpieczeństwa – podwyższony poziom AST.

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
ADA vs PLC	Asahina 2010	24	4/43 (9)	2/46 (4)	2,14 [0,41; 11,09]	0,05 [-0,06; 0,15]	0,365 ^a
	Saurat 2008	16	0/107 (0)	0/53 (0)	0,50 [0,01; 24,86]	0,00 [-0,03; 0,03]	0,728 ^a
	Metaanaliza	16–24	4/150 (3)	2/99 (2)	1,72 [0,38; 7,83]	0,003 [-0,02; 0,03]	0,81
	Test heterogeniczności: I ² = 0,00 % p=0,3719						
UST 45 vs PLC	Igarashi 2012	12	0/64 (0)	0/32 (0)	n/a	n/a	n/a
UST 90 vs PLC	Igarashi 2012	12	0/62 (0)	0/32 (0)	n/a	n/a	n/a
INF vs PLC	Chaudhari 2001	10	0/11 (0)	1/11 (9)	0,33 [0,02; 7,39]	-0,09 [-0,31; 0,13]	0,487 ^a
	Reich 2005	24	6/298 (2)	0/76 (0)	3,35 [0,19; 58,78]	0,020 [-0,004; 0,045]	0,696 ^a
	Yang 2012	26	1/84 (1)	1/45 (2)	0,54 [0,03; 8,36]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,65
	Metaanaliza	10-26	7/393 (2)	2/132 (2)	1,07 [0,24; 4,83]	0,004 [-0,021; 0,030]	0,497
Test heterogeniczności: I ² = 0% p=0,497							

n/a – nie dotyczy (not applicable)

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między leczeniem biologicznym (ADA, ETA, UST i INF) a PLC w kontekście wystąpienia podwyższonego poziomu ALT w żadnym z badań. Kumulacja ilościowa także nie wykazała istotnych statystycznie różnic.

Uwaga analityka AOTMiT:

Niemożliwa była weryfikacja wyników dotyczących podwyższonego poziomu ALT i AST dla badania Reich 2005 (EXPRESS). W publikacji źródłowej odnaleziono jedynie informację na temat klinicznie istotnych różnic w zakresie tych dwóch punktów (bez konkretnych danych liczbowych).

Ocena heterogeniczności

Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.

Porównanie pośrednie

Z uwagi na niską częstość występowania podwyższonego poziomu AST wyniki uzyskane byłyby wysoce nieprecyzyjne z powodu czego nie zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Podwyższony poziom GTP

Tabela 45. Wyniki analizy bezpieczeństwa – podwyższony poziom GTP

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
ADA vs PLC	Asahina 2010	24	1/43 (2)	0/46 (0)	3,20 [0,13; 76,60]	0,02 [-0,04; 0,08]	0,472 ^a
	Saurat 2008	16	2/107(2)	3/53 (6)	0,33 [0,06; 1,92]	-0,04 [-0,11; 0,03]	0,217 ^a

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
	Metaanaliza	16–24	3/150 (2)	3/99 (3)	0,64 [0,16; 2,50]	-0,01 [-0,06; 0,03]	0,557
Test heterogeniczności: $I^2=48,05\%$ $p=0,1653$							
INF vs PLC	Torii 2010	14	2/35 (6)	0/19 (0)	2,78 [0,14; 55,06]	0,06 [-0,05; 0,16]	0,503 ^a

a) Obliczenia własne wnioskodawcy

W żadnym z badań nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między interwencjami (ADA oraz INF) a placebo. Kumulacja ilościowa dla najdłuższego okresu obserwacji (16–24 tyg.) nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ADA a PLC.

Ocena heterogeniczności

Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy wynikami włączonych badań.

Porównanie pośrednie

Z uwagi na niską częstość występowania podwyższonego poziomu GTP wyniki uzyskane byłyby wysoce nieprecyzyjne z powodu czego nie zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Tabela 46. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zaburzenia wątroby i dróg żółciowych.

Porównanie	Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
			Grupa badana	Grupa kontrolna			
ADA vs PLC	Asahina 2010	24	3/43 (7)	0/46 (0)	7,48 [0,40; 140,67]	0,07 [-0,02; 0,15]	0,179 ^a

a) Obliczenia własne wnioskodawcy

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych raportowano wyłącznie w 1 badaniu porównującym ADA i PLC (Asahina 2010). Nie stwierdzono jednak istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zaburzeń wątroby między grupami.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dane NFZ na temat skuteczności praktycznej

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia (pismo znak DGL.036.91.2015 W.25199.PD z dnia 28 sierpnia 2015 r.), **188** pacjentów rozpoczęło leczenie adalimumabem w ramach programu lekowego B.47. „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L.40.0)” (31 pacjentów w 2013 r., 103 w 2014 r., 54 do czerwca 2015 r.). Dane dotyczące długości udziału w programie dostępne były dla 170 pacjentów. Średnia różnica między pierwszym a ostatnim podaniem substancji wynosiła 231 dni (7 miesięcy), mediana – 273 dni (9 miesięcy), a zakres wynosił 0–686 dni. **10** pacjentów zakończyło udział w programie z następujących przyczyn:

- brak adekwatnej odpowiedzi – 4 pacjentów,
- inne – 3 pacjentów,

- działania niepożądane – 2 pacjentów,
- zgon – 1 pacjent.

Należy podkreślić, że dane te dotyczą populacji włączanej do obecnego programu lekowego, tj. pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej (o nasileniu choroby >18 mierzonej w skali PASI).

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyniki fazy kontynuacji (przedłużenia) badań Gordon 2006, Menter 2008 (REVEAL), Saurat 2008 (CHAMPION) i Asahina 2010.

Gordon 2006 oraz jego przedłużenie

Ocenę bezpieczeństwa terapii ADA przeprowadzono na podstawie historii leczenia pacjenta, badań lekarskich, wyników badań laboratoryjnych, badań RTG klatki piersiowej i EKG. Informacje o zdarzeniach niepożądanych były gromadzone w trakcie trwania badania i przez 70 dni po podaniu ostatniej dawki leku bądź przerwaniu badania. Można stwierdzić, że:

- spośród pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę ADA podczas badania, 9% przerwało leczenie z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego,
- większość raportowanych zdarzeń niepożądanych określona została jako łagodne bądź umiarkowane i zazwyczaj uznana została za niezwiązane lub prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem,
- najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym było zapalenie nosogardzieli,
- 14 pacjentów doświadczyło ciężkich zdarzeń niepożądanych w trakcie trwania 60-tygodniowego badania, z czego 3 przyjmowało ADA EOW, a 11 ADA EW,
- w grupie przyjmującej ADA EOW wśród ciężkich zdarzeń niepożądanych były:
 - przypadkowy upadek,
 - czerniak złośliwy rozpoznany w 25 tygodniu trwania badania u pacjenta, który w przeszłości przez 6 miesięcy poddawany był terapii psoralenem i UV,
 - rak podstawnokomórkowy w rejonie podżuchwowym,
 - kokcydiodomykoza (przez autorów raportu z badania nieuważana za ciężkie zdarzenie niepożądane) – pacjent został wycofany z badania,
- w grupie przyjmującej ADA EW ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były:
 - migreny,
 - zapalenia oskrzeli,
 - zapalenie kości i stawów,
 - kamica nerkowa,
 - kołatanie serca,
 - choroba wieńcowa,
 - incydenty naczyniowo-mózgowe (dwa przypadki, w tym jeden **śmiertelny**),
 - rak piersi,
 - gruczolakorak żołądka u pacjenta z chorobą wrzodową w wywiadzie, palącego tytoń i pijącego alkohol,
 - czerniak złośliwy rozpoznany w 31 tygodniu,
 - gruźlica (przez autorów raportu z badania nieuważana za ciężkie zdarzenie niepożądane) – pacjent został wycofany z badania,
- w grupie PLC nie stwierdzono wystąpienia żadnego ciężkiego zdarzenia niepożądanego, które doprowadziłoby do wykluczenia z badania.

W czasie trwania przedłużonych części badania, ogółem w grupie ADA EOW 78% pacjentów doświadczyło zdarzeń niepożądanych, z czego najczęściej raportowano infekcje nosogardzieli i górnych dróg oddechowych.

Pacjenci, u których stwierdzono nowotwory, zostali wycofani z badania. (Gordon 2006)

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w poszczególnych ramieniach badania Gordon 2006 przedstawia tabela poniżej. Pogrubiono wartości znacznie różnicujące grupę PLC i ADA EOW.

Tabela 47. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Gordon 2006

Zdarzenie niepożądane w fazie porównania z placebo (I etap)	PLC n=52	40 mg ADA EOW (n=45)	40 mg EW (n=50)

Zdarzenie niepożądane w fazie porównania z placebo (I etap)	PLC n=52	40 mg ADA EOW (n=45)	40 mg EW (n=50)
AEs ogółem	35 (67,3%)	28 (62,2%)	39 (78,0%)
SAE	0	1 (2%)	4 (8,0%)
Infekcyjne SAE	0	0	1 (2,0%)
AEs prowadzące do wykluczenia	1 (1,9%)	2 (4,4%)	3 (6,0%)
Dyspepsja	0	0	4 (8,0%)
Nudności	3 (5,8%)	3 (6,7%)	1 (2,0%)
Ból spowodowany iniekcją	3 (5,8%)	3 (6,7%)	6 (12,0%)
Wzrost stężenia triacylogliceroli we krwi	2 (3,8%)	4 (8,9%)	2 (4,0%)
Częstsze zdarzenia niepożądane w fazie przedłużonej	n=0	40 mg ADA EOW (n=92)	40 mg EW (n=50)
AEs ogółem		72 (78,3%)	39 (78%)
SAE ogółem		2 (2,2%)	7 (14,0%)
Infekcyjne SAE		0 [1 (??%) ^a]	0 [1 (??%) ^a]
AEs prowadzące do wykluczenia		3 (3,3%)	5 (10,0%)
Infekcje nosogardzieli		13 (14,1%)	6 (12%)
Infekcje górnych dróg oddechowych		9 (9,8%)	7 (14%)
w tym wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych		4 (4,3%)	3 (6,0%)
Bóle mięśniowe		1 (1,1%)	4 (8,0%)
Wzrost aktywności kinazy fosfokreatyninowej w surowicy		5 (5,4%)	2 (4,0%)
Wzrost stężenia triacylogliceroli w surowicy		7 (7,6%)	2 (4,0%)
Bóle pleców		4 (4,5%)	4 (8,0%)
Brodawczak skóry		3 (3,3%)	5 (10,0)
Ból głowy		3 (3,3%)	6 (12,0%)
Pokrzywka		0	3 (6,0%)

^a pacjenci zostali wyłączeni z badania

Menter 2008 (REVEAL) oraz jego przedłużenie

Bezpieczeństwo monitorowano przeprowadzając badanie przedmiotowe i podmiotowe, wykonując badania laboratoryjne, EKG i RTG płuc. Można stwierdzić, że:

- niecałe 2% pacjentów przerwało leczenie ADA z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego (we wszystkich fazach łącznie),
- większość raportowanych zdarzeń niepożądanych określona została jako łagodne bądź umiarkowane; wystąpiły one u 59,5% pacjentów leczonych ADA i 53% w grupie PLC (różnica nieznamienne statystycznie),
- najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym były infekcje, ich częstość w grupie ADA wynosiła 28,9% i była znamienne wyższa niż w grupie PLC (22,4%, p=0,019). Infekcyjne SAE stanowiły ogromną mniejszość wszystkich infekcyjnych AEs (0,6% w grupie ADA i 1,0% w grupie PLC), nie obserwowano też infekcji innych niż zapalenie górnych dróg oddechowych, nosogardzieli lub zatok,
- ciężkich zdarzeń niepożądanych doświadczyło 15 osób (1,8%) w grupie ADA i 7 osób (1,8%) w grupie PLC,
- nowotwór inny niż rak skóry rozpoznano u 3 osób:
 - w grupie ADA – 2 (1 osoba – rak piersi, rozpoznany w dniu 11; 1 osoba – czerniak in situ, rozpoznany w dniu 29),
 - w grupie PLC – 1 (1 osoba – rak macicy),
- nowotwory skóry (inne niż czerniak) rozpoznano w II i III fazie badania u 7 osób (3 osoby – rak podstawnkomórkowy, 3 osoby – rak kolczystokomórkowy, 1 osoba – rozrost niescharakteryzowany). W tej fazie każdy z pacjentów przyjmował już kiedyś ADA, nie było więc adekwatnej grupy PLC do porównania,
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały u 3,2% chorych z grupy ADA i 1,8% chorych z grupy PLC, jeden chory z grupy ADA z tego powodu zrezygnował z udziału w badaniu. (Menter 2008)

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w poszczególnych ramionach badania Menter 2008 przedstawia tabela poniżej – odnosi się tylko do pierwszego etapu badania. Pogrubiono wartości znacznie różnicujące grupę ADA i PLC.

Tabela 48. Zdarzenia niepożądane raportowane w I etapie badania Menter 2008 (REVEAL)

Zdarzenie niepożądane w fazie porównania z placebo (16 tyg.)	PLC (n=398)	40 mg ADA EOW (n=814)
AEs ogółem	221 (55,5%)	506 (62,2%)
Nieinfekcyjne SAE	7 (1,8%)	15 (1,8%)
Infekcyjne SAE	4 (1,0%)	5 (0,6%)
Infekcyjne AE	89 (22,4%)	235 (28,9%)
AEs prowadzące do wykluczenia	8 (2,0%)	14 (1,7%)
Nowotwory, (wyłączając raki skóry, ale nie czerniaki)	1 (0,3%)	2 (0,2%)
Raki skóry (nie włączając czerniaków)	1 (0,3%)	4 (0,5%)
Infekcje górnych dróg oddechowych	14 (3,5%)	59 (7,2%)
Infekcje nosogardzieli	26 (6,5%)	43 (5,3%)
Ból głowy	15 (3,8%)	40 (4,9%)

Tabela poniżej przedstawia częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz częstość zdarzeń na pacjento-lata w poszczególnych ramieniach badania Menter 2008 – odnosi się do pierwszego i kolejnych etapów badania. Pogrubiono znacznie różnicujące parametry między grupą PLC oraz ADA w I etapie badań – są to zdarzenia niepożądane ogółem oraz infekcyjne zdarzenia niepożądane, oba stwierdzone częściej w grupie ADA. (Menter 2008)

Tabela 49. Częstość zdarzeń niepożądanych raportowanych w I-III etapach badania Menter 2008 (REVEAL) – tygodnie 1-52

Zdarzenie niepożądane	PLC w etapie I [PY=120.7]		ADA w etapie I [PY=250.2]		ADA w etapach I-III [PY=540.5]	
	zdarzeń	zdarzeń/ pacjent × rok	zdarzeń	zdarzeń/ pacjent × rok	zdarzeń	zdarzeń/ pacjent × rok
AEs	498	4.13	1155	4.62	2157	3.99
SAE	7	0.06	17	0.07	33	0.06
Infekcyjne SAE	4	0.03	7	0.03	12	0.02
Infekcyjne AE	106	0.88	315	1.26	650	1.20
AEs prowadzące do wykluczenia	15	0.12	18	0.07	42	0.08
Gruźlica	0	0	0	0	1	0.002
Inne infekcje oportunistyczne	0	0	0	0	1	0.002
Niewydolność serca	0	0	1	0.004	1	0.002
Reakcje alergiczne	0	0	1	0.004	1	0.002
W miejscu wstrzyknięcia	26	0.215	69	0.276	92	0.170
Nowotwory (wyłączając raki skóry i chłoniaki)	1	0.008	2	0.008	2	0.004
NMSC	1	0.008	4	0.016	7	0.013
Chłoniaki	0	0	0	0	0	0
Toczeń	0	0	0	0	0	0
Choroby demielinizacyjne	0	0	0	0	0	0

PY – pacjento-lata; NMSC – nieczerniakowy rak skóry.

Tabela poniżej przedstawia częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz częstość zdarzeń na pacjento-lata w ramieniu ADA badania Menter 2008 w całym okresie stosowania leku. Kursywą zaznaczono trendy malejące w czasie i są to zdarzenia niepożądane ogółem, a pogrubieniem – rosnące i są to

ciężkie zdarzenia niepożądane i zastoinowa niewydolność serca. Po pierwszym roku maleje, a później stabilizuje się częstość reakcji alergicznych. Częstość nowotworów po pierwszym roku rośnie, ale później się stabilizuje. (Gordon 2012)

Tabela 50. Częstość zdarzeń niepożądanych w ramieniu ADA na pacjento-rok raportowanych w długookresowej obserwacji uczestników badania REVEAL przyjmujących adalimumab w ramach open-label extension (Gordon 2012)

Zdarzenie niepożądane	wszystkie lata stosowania N=1159 [PY=2043,8]		1 rok stosowania N=1159 [PY=1009,5]		2 rok stosowania N=621 [PY=504,8]		kolejne lata stosowania N=443 [PY=529,5]	
	zdarzeń	zdarzeń/ pacjent x rok	zdarzeń	zdarzeń/ pacjent x rok	zdarzeń	zdarzeń/ pacjent x rok	zdarzeń	zdarzeń/ pacjent x rok
AEs	5009	245,1	3174	314,1	978	193,7	857	161,9
SAE	149	7,3	60	5,9	40	7,9	49	9,3
Infekcyjne SAE	30	1,5	19	1,8	3	0,6	9	1,7
AEs prowadzące do wykluczenia	96	4,7	61	6,0	14	2,8	21	4,0
AEs:								
Gruźlica	2	<0,1	1	<0,1	0	0	1	0,2
Inne infekcje oportunistyczne	5	0,2	2	0,2	2	0,4	1	0,2
Reakcje alergiczne	12	0,6	8	0,8	2	0,4	2	0,4
Zastoinowa niewydolność krążenia	6	0,3	1	<0,1	1	0,2	4	0,8
Nowotwory (wyłączając raki skóry i chłoniaki)	15	0,7	5	0,5	5	1,0	5	0,9
NMSC	17	0,8	9	0,9	3	0,6	5	0,9
Chłoniaki	0	0	0	0	0	0	0	0
Toczeń	0	0	0	0	0	0	0	0
Choroby demielinizacyjne	0	0	0	0	0	0	0	0

NMSC – nieczerniakowy rak skóry. PY – pacjento-lata

Saurat 2008 (CHAMPION)

Bezpieczeństwo było poddawane ocenie w trakcie trwania badania, jak również 70 dni po podaniu ostatniej dawki leku. Dla celów informacyjnych podano także dane dla MTX. Można stwierdzić, że:

- całkowita liczba pacjentów zgłaszających zdarzenia niepożądane wynosiła 79 osób (73,8%) w grupie ADA, 89 (80,9%) w grupie MTX oraz 42 osoby (79,2%) w grupie PLC. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic dotyczących zdarzeń niepożądanych oraz poważnych infekcji w poszczególnych grupach,
- większość raportowanych zdarzeń została zaklasyfikowana jako łagodne bądź umiarkowane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane były rzadkie:
 - w grupie ADA zaraportowały je 2 osoby (jedna - zapalenie trzustki, druga - powiększenie torbieli jajnika),
 - w grupie MTX 1 pacjent odnotował zapalenie wątroby,
 - w grupie PLC u jednego pacjenta ujawniła się prawostronna kamica moczowa,
- zaburzenia czynności wątroby (podwyższenie aktywności aminotransferaz alaninowej lub asparaginianowej lub gamma-glutamylotranspeptydazy lub wzrost stężenia bilirubiny) wystąpiły rzadziej u pacjentów w grupie ADA (1,9%) niż w grupie PLC (7,6%) i w grupie MTX (9,1%)

- ośmiu pacjentów przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych:
 - w grupie ADA – 1 pacjent ze względu na wzrost stężenia aminotransferaz,
 - w grupie MTX – 6 pacjentów (jeden pacjent z powodu bólu w nadbrzuszu, jeden z powodu pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego, jeden z powodu zapalenia wątroby i trzech przez zaburzenia czynności wątroby),
 - w grupie PLC – 1 pacjent z powodu zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych w surowicy,
- nie odnotowano żadnych doniesień dotyczących gruźlicy oraz zgonów w trakcie trwania badania.

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych w poszczególnych ramieniach badania Saurat 2008 przedstawia tabela poniżej. Pogrubiono wartości znacznie różniące poszczególne ramiona. (Saurat 2008)

Tabela 51. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Saurat 2008

Zdarzenie niepożądane	PLC n=53	MTX n=110	ADA (n=107)
AEs ogółem	42 (79,2%)	90 (81,8%)	79 (73,8%)
SAE	1 (1,9%)	1 (0,9%)	2 (1,9%)
Poważne infekcje	0	0	0
AEs prowadzące do wykluczenia z badania	1 (1,9%)	6 (5,5%)	1 (0,9%)
AEs:			
Infekcje (nieciężkie)	23 (43,4%)	46 (41,8%)	51 (47,7%)
Zapalenie nosogardzieli	11 (20,8%)	26 (23,6%)	30 (28,0%)
Ból głowy	5 (9,4%)	12 (10,9%)	14 (13,1%)
Świąd	6 (11,3%)	2 (1,8%)	4 (3,7%)
Katar	4 (7,5%)	4 (3,6%)	3 (2,8%)
Nudności	4 (7,5%)	8 (7,3%)	4 (3,7%)
Zakażenia wirusowe	1 (1,9%)	6 (5,5%)	0
Bóle stawów	1 (1,9%)	4 (3,6%)	0

Asahina 2015

Badanie przeprowadzone było na japońskiej populacji pacjentów z umiarkowaną i ciężką łuszczycą plackowatą (średnia wartość PASI = 28,26). Faza zaślepienia badania trwała 24 tyg., a faza *open-label* 28 tyg. Analizie bezpieczeństwa poddani byli pacjenci, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (n=163). Bezpieczeństwo było poddawane ocenie w trakcie trwania badania, jak również 70 dni po podaniu ostatniej dawki leku. W trakcie badania pacjenci mogli przyjmować ADA w dawce 40 mg lub 80 mg co drugi tydzień, dawka mogła być zmieniana w czasie badania (z 40 mg na 80 mg i vice versa). Badacze przeprowadzili analizę bezpieczeństwa dla łącznej populacji chorych oraz niezależne analizy dla okresów, w których pacjenci przyjmowali lek w dawce 40 mg (n=154) i 80 mg (n=80). Można stwierdzić, że:

- w czasie trwania badania nie odnotowano żadnego zgonu pacjenta ani przypadków chłoniaka,
- najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (>20% pacjentów) były: zapalenie nosogardzieli, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, biegunka i zapalenie mieszków włosowych;
- najczęściej występującymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (> 1% pacjentów) były angina, astma i **udar mózgu**,
- ogólnie w czasie badania odnotowano 2 851 zdarzeń niepożądanych z czego 16 poważnych zdarzeń niepożądanych i 41 ciężkich zdarzeń niepożądanych,
- częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie przyjmującej dawkę 80 mg vs 40 mg wyniosła odpowiednio 14,4 vs 6,9 zdarzeń na 100 pacjentolat, natomiast częstość zdarzeń niepożądanych możliwie związanych z leczeniem wyniosła odpowiednio 5,8 vs 2,1 zdarzeń na 100 pacjentolat,
- częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania w grupie przyjmującej dawkę 80 mg vs 40 mg wyniosła odpowiednio 17,3 vs 5,3 zdarzeń na 100 pacjentolat,

- częstość występowania ciężkich infekcji w grupie przyjmującej dawkę 80 mg vs 40 mg wyniosła odpowiednio 3,8 vs 0,5 na 100 pacjentolat,
- w czasie trwania badania **odnotowano wystąpienie 4 nowotworów**, z czego 2 były złośliwe (złośliwy rak szyjki macicy w grupie 80 mg i wczesne stadium złośliwego gruczolakoraka w grupie 40 mg) a 2 łagodne (torbiel śluzowa jamy ustnej i guz tarczycy, oba w grupie 40 mg),
- zdarzenia sercowo-naczyniowe wystąpiły u 4 pacjentów, z czego 3 przypadki anginy i 1 **przypadek zawału serca**,
- wyniki długookresowej oceny bezpieczeństwa (do 5 lat) były oceniane w rocznych odstępach czasu. Odnotowano zmniejszanie się w czasie występowania zdarzeń związanych z wątrobą oraz reakcji w miejscu podania, jednak częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była stabilna w czasie. Rocznie zdarzenia niepożądane występowały średnio u 65% pacjentów w pierwszych 3 latach i uległy ograniczeniu do 50% w 4 roku,
- nie odnotowano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w zależności od tego czy pacjent podawał sobie lek samodzielnie czy też nie.

Tabela 52. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Saurat 2008

Zdarzenie	Zdarzenia (zdarzenia/100 pacjentolat [PY])		
	Wszyscy pacjenci PY = 481; n = 163	Grupa 40 mg PY = 376,9; n = 154	Grupa 80 mg PY = 104,1; n = 80
Zdarzenia niepożądane ogółem	2 851 (592,7)	2 164 (574,2)	687 (659,9)
Poważne zdarzenia niepożądane	16 (3,3)	11 (2,9)	5 (4,8)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	41 (8,5)	26 (6,9)	15 (14,4)
Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem	603 (125,4)	446 (118,3)	157 (150,8)
Ciężkie zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem	14 (2,9)	8 (2,1)	6 (5,8)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania	38 (7,9)	20 (5,3)	18 (17,3)
Ciężkie infekcje	6 (1,2)	2 (0,5)	4 (3,8)
Zdarzenia wątrobowe	159 (33,1)	127 (33,7)	32 (30,7)
Nowotwory	4 (0,8)	3 (0,8)	1 (1,0)
Chłoniaki	0	0	0
Reakcje w miejscu podania	59 (12,3)	43 (11,4)	16 (15,4)
Angina	3 (1,8)	3 (1,9)	0
Udar mózgu	2 (1,2)	1 (0,6)	1 (0,6)
Astma	2 (1,2)	1 (0,6)	1 (0,6)

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

Informacje ze strony FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)

Przeszukując bazę FDA-MedWatch znaleziono informację o uaktualnieniu ulotki leku w latach 2004, 2008, 2009, 2012, 2013 i 2014. W lutym 2004 roku ulotka została uzupełniona o informacje o zwiększonym ryzyku wystąpienia reakcji nadwrażliwości, zaburzeń krwiotworzenia, w tym pancytopenii i anemii aplastycznej oraz poważnych infekcji podczas jednoczesnego stosowania ADA oraz anakinry. W kolejnych uaktualnieniach ulotki (listopad 2009 oraz maj 2012) dodano informacje o możliwym zastosowaniu leku w leczeniu choroby Crohna oraz łuszczycy plackowatej oraz o zwiększonym ryzyku wystąpienia zmian nowotworowych, szczególnie u ludzi młodych oraz poważnych infekcji związanych ze stosowaniem ADA. W ulotce zamieszczono także informację o ryzyku pogorszenia się objawów łuszczycy, możliwości wystąpienia uszkodzenia wątroby, sarkoidozy,

choroby demielizacyjnej, udaru mózgu, zatorowości płucnej, łysienia oraz zakrzepicy żył głębokich. W maju 2013 roku do ulotki dodano ostrzeżenie dotyczące stosowania ADA u kobiet w ciąży. Badania sugerują, że ADA przenika przez łożysko, dlatego może wpływać na odpowiedź immunologiczną rozwijającego się płodu. Nieznane jest jednak kliniczne znaczenie podwyższonego poziomu ADA jak również bezpieczeństwo podawania żywych lub atenuowanych szczepionek narażonym niemowlętom. Kolejne ostrzeżenie dotyczy kobiet karmiących piersią. Dane literaturowe sugerują, iż ADA przenika w niewielkiej ilości do mleka chorej matki, i choć prawdopodobieństwo wchłonięcia leku przez dziecko jest znikome, brak jest danych na ten temat w przypadku noworodków i dzieci urodzonych przedwcześnie. Ponadto nie zaleca się jednoczesnego stosowania ADA wraz z lekami przeciwrheumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (tj. anakinra, abatacept) lub innymi lekami blokującymi aktywność TNF, ze względu na ewentualne zwiększone ryzyko infekcji, bądź innych interakcji farmakologicznych. Kolejne ostrzeżenie dotyczy działań niepożądanych: do ulotki dodano informacje o możliwości wystąpienia gorączki oraz o zagrożeniu rozwinięcia się endokrynnego raka skóry. W ulotce zamieszczono również informacje o ryzyku rozwinięcia się gruźlicy u pacjentów leczonych ADA. Poza tym istnieje potencjalne ryzyko nowotworzenia po podaniu kombinacji leków ADA z azatiopryną lub 6-merkaptopuryną. Zaobserwowano również reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy po podaniu ADA. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek reakcji alergicznej, należy natychmiast przerwać terapię preparatem ADA i wdrożyć odpowiednie leczenie. Ponadto w trakcie terapii ADA przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie szczepionek żywych. W maju 2014 roku uaktualniono ponownie ulotkę, dodając do niej informację o ryzyku wystąpienia niewydolności lub zapalenia wątroby na skutek podania ADA.

Informacje ze strony MHRA (Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Leczniczych)

Na stronie internetowej MHRA⁸ odnaleziono ostrzeżenie z kwietnia 2014 roku, iż nie należy stosować inhibitorów TNF α u pacjentów z czynną gruźlicą.

Informacje ze strony EMA (Europejska Agencja ds. Leków)

EMA zwraca uwagę na zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia nowotworów u osób leczonych antagonistami TNF, w tym nieziarniczych chłoniaków T-komórkowych u osób leczonych preparatem Humira. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania antagonistów TNF, w tym produktu Humira, u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi. Nie wolno rozpoczynać stosowania ADA u pacjentów z czynną gruźlicą, innymi ciężkimi zakażeniami, a także kiedy występuje nadwrażliwość na lek lub którykolwiek jego składnik. Humira jest również przeciwwskazana u osób z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca. Wszyscy pacjenci powinni być poinstruowani o konieczności zgłaszania się do lekarza w przypadku wystąpienia objawów gruźlicy. Pacjentów cierpiących na WZW-B należy dokładnie monitorować w kierunku objawów zakażenia. Preparatu Humira nie powinno się stosować podczas przyjmowania leku anakinra oraz abataceptu. W grudniu 2014 roku dodano do ChPL informację o ryzyku wystąpienia zapalenia naczyń, jako rzadko występującego działania niepożądanego.

Informacje ze strony URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)

Na stronie internetowej URPL nie zamieszczono żadnego ostrzeżenia dotyczącego bezpieczeństwa stosowania ADA.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa ADA zamieszczono w ramach ChPL dla preparatu Humira. Specjalne środki ostrożności i ostrzeżenia dotyczące preparatu Humira związane są z możliwością wystąpienia: poważnych zakażeń układu oddechowego, posocznicy, gruźlicy, reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, ciężkich reakcji alergicznych u pacjentów wrażliwych na lateks, zaburzeń hematologicznych, pogorszenia zastoinowej niewydolności serca, podwyższonego stężenia lipidów we krwi, bólów głowy, brzucha, występowaniem nudności i wymiotów, wysypki, bólów mięśniowo-szkieletowych, reakcji w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie) i podwyższonego poziomu enzymów wątrobowych.

Informacje dotyczące profilu bezpieczeństwa adalimumabu zawarte w w.w. komunikatach pokrywają się z tymi zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Humira.

⁸ MHRA. MHRA Drug safety Risk of tuberculosis - screen all patients before starting treatment and monitor them closely. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/tumour-necrosis-factor-alpha-inhibitors>.

Informacje z ChPL Humira

Poniższy wykaz działań niepożądanych ustalono na podstawie danych uzyskanych w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu. W tabeli poniżej, działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) i często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) uszeregowano wg układów narządowych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Wymieniono działania występujące z największą częstością w różnych wskazaniach.

Tabela 53. Działania niepożądane [źródło: ChPL Humira]

Układ/narząd	Częstość występowania	Reakcje niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zakażenia dróg oddechowych (w tym zakażenia dolnych i górnych dróg oddechowych, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie gardła, zapalenie części nosowej gardła i zapalenie płuc wywołane przez wirusa opryszczki)
	Często	zakażenia układowe (w tym posocznica, drożdżycza i grypa), zakażenia jelitowe (w tym wirusowe zapalenie żołądka i jelit), zakażenia skóry i tkanek miękkich (w tym zanokcica, zapalenie tkanki łącznej, liszajec, martwicze zapalenie powięzi i półpasiec), zakażenia ucha, zakażenia w obrębie jamy ustnej (w tym zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, opryszczka wargowa i zakażenia zębów), zakażenia dróg rodnych (w tym zakażenie grzybicze sromu i pochwy), zakażenia dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek), zakażenia grzybicze, zakażenia stawów
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Często	rak skóry z wyjątkiem czerniaka (w tym rak podstawnokomórkowy i rak płaskonabłonkowy), nowotwór łagodny
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	leukopenia (w tym neutropenia i agranulocytoza), niedokrwistość
	Często	leukocytoza, zmniejszenie liczby płytek krwi
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	nadwrażliwość, alergie (w tym alergia sezonowa)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	zwiększenie stężenia lipidów
	Często	hipokaliemia, zwiększenie stężenia kwasu moczowego, nieprawidłowe stężenie sodu we krwi, hipokalcemia, hiperglikemia, hipofosfatemia, odwodnienie
Zaburzenia psychiczne	Często	zmiany nastroju (w tym depresja), niepokój, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	bóle głowy
	Często	parestezje (w tym niedoczulica), migrena, ucisk korzenia nerwowego
Zaburzenia oka	Często	pogorszenie widzenia, zapalenie spojówek, zapalenie powiek, obrzęk oka
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	zawroty głowy
Zaburzenia serca	Często	tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Często	nadciśnienie tętnicze, zaczerwienienie skóry z uczuciem gorąca, krwiak
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	astma, duszność, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	bóle brzucha, nudności i wymioty
	Często	krwotok z przewodu pokarmowego, dyspepsja, choroba refluksowa przełyku, zespół suchości (w tym suchość oczu i jamy ustnej)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i	Bardzo często	wysypka (w tym złuszczająca się wysypka)

Układ/narząd	Częstość występowania	Reakcje niepożądane
tkanki podskórnej	Często	pogorszenie się lub wystąpienie łuszczycy (łuszczycy krostkowa dłoni i stóp), pokrzywka, siniaczenie (w tym plamica), zapalenie skóry (w tym wyprysk), łamliwość paznokci, nadmierne pocenie się, łysienie, świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe
	Często	skurcze mięśni (w tym zwiększone stężenie kinazy kreatynowej we krwi)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	zaburzenia czynności nerek, krwimocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	odczyn w miejscu wstrzyknięcia (w tym rumień w miejscu wstrzyknięcia)
	Często	bóle w klatce piersiowej, obrzęki, gorączka
Badania diagnostyczne	Często	zaburzenia krzepnięcia krwi i krwawienia (w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji), dodatni test w kierunku autoprzeciwciał (w tym przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	zaburzenia gojenia

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania zawarte w ChPL Humira.

Nowotwory złośliwe i zaburzenia limfoproliferacyjne

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

Zaburzenia neurologiczne

Stosowanie antagonistów TNF, w tym produktu Humira, w rzadkich przypadkach wiązano z wystąpieniem lub zaostrzeniem objawów klinicznych i (lub) radiologicznych chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, zapalenia nerwu wzrokowego i obwodowych chorób demielinizacyjnych, w tym zespołu Guillaina-Barrégo. Należy zachować ostrożność rozważając zastosowanie produktu Humira u pacjentów z zaburzeniami demielinizacyjnymi ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, które występowały wcześniej lub niedawno się ujawniły.

Reakcje hematologiczne

W rzadkich przypadkach informowano o pancytopenii, w tym niedokrwistości aplastycznej w związku ze stosowaniem antagonistów TNF. Podczas stosowania produktu Humira zgłaszano zdarzenia niepożądane ze strony układu hematologicznego, w tym istotny z medycznego punktu widzenia niedobór krwinek (np. trombocytopenia, leukopenia).

Zastoinowa niewydolność serca

W badaniu klinicznym innego antagonisty TNF zaobserwowano nasilenie zastoinowej niewydolności serca i zwiększoną śmiertelność w wyniku zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów otrzymujących produkt Humira informowano również o przypadkach pogorszenia zastoinowej niewydolności serca. Należy zachować ostrożność stosując produkt Humira u pacjentów z łagodną niewydolnością serca (klasa I/II wg NYHA).

Poważne zakażenia

Pacjenci otrzymujący leki z grupy antagonistów TNF są bardziej podatni na poważne zakażenia.

U pacjentów otrzymujących produkt Humira zgłaszano poważne zakażenia, w tym posocznicę spowodowaną zakażeniem bakteryjnym, zakażeniem wywołanym przez prątki, inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, pasożytniczym, wirusowym, a także inne oportunistyczne zakażenia, takie jak listerioza, legionelloza i zakażenie Pneumocystis. Do innych poważnych zakażeń obserwowanych w badaniach klinicznych zalicza się zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, infekcyjne zapalenie stawów oraz posocznicę. Informowano o hospitalizacji lub zgonach w związku z zakażeniami.

Gruźlica

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

Reaktywacja zapalenia wątroby typu B

U pacjentów, przewlekłych nosicieli HBV (tzn. takich, u których wykryto antygen powierzchniowy HBV), otrzymujących antagonistę TNF w tym produkt Humira, wystąpiła reaktywacja zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Humira, u pacjentów należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV.

Niedrożność jelita cienkiego

Brak odpowiedzi na leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna może wskazywać na obecność trwałego, zwłókniałego zwężenia, które może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane wskazują, że produkt Humira nie pogarsza zwężeń, ani ich nie powoduje.

Interakcje z innymi lekami

Nie zaleca się równoczesnego podawania adalimumabu z innymi biologicznymi DMARDs (np. anakinra i abatacept) lub innymi antagonistami TNF ze względu na możliwość zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym ciężkich zakażeń i innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

4.3. Komentarz Agencji

Brak jest wyników analizy efektywności klinicznej dla wnioskowanej populacji pacjentów, tj. obejmującej pacjentów z PASI > 10 i ≤18.

Ze względu na finansowanie adalimumabu w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” w populacji chorych kwalifikujących się do tego programu, u których uzyskano ocenę nasilenia procesu łuszczycowego wyrażającą się m. in. wskaźnikiem PASI > 18, w swej istocie problem decyzyjny sprowadza się do oceny zasadności objęcia refundacją adalimumabu w populacji chorych z mniejszym nasileniem choroby, tj. z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18. W ramach AKL przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono natomiast ocenę skuteczności klinicznej ADA dla populacji szerszej niż wnioskowana, obejmującej pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (PASI > 10); w odniesieniu do placebo i innych leków biologicznych, wskazanych jako komparator. Dostępne badania zajmowały się oceną efektywności poszczególnych leków w leczeniu łuszczycy w stopniu umiarkowanym oraz ciężkim łącznie; kryteria włączenia w zależności od badania, wynosiły PASI ≥ 10 lub PASI ≥ 12. Brak jest badań, które dotyczyłyby lub pozwalały na wyodrębnienie danych dla populacji pacjentów z łuszczycą umiarkowaną (10 < PASI ≤ 18), tj. populacji dla której obecnie terapia adalimumabem nie jest refundowana. W większości dostępnych badań nie stosowano również zawężenia kryteriów włączenia do oceny DLQI – projekt programu lekowego (jak i obowiązujący program) wymagają, aby DLQI > 10.

Ponadto, nie odnaleziono danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ADA w bezpośrednim porównaniu z ETA, UST i INF w populacji chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej (metotreksat, retinoidy, cyklosporyna, PUVA) lub występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej lub wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie oraz u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami: PASI > 10, DLQI > 10, BSA > 10.

W AKL wnioskodawcy uwzględniono: 4 badania RCT porównujące ADA w dawce 40 mg co 2 tyg. (dawka początkowa 80 mg w tyg. 0.) z PLC, 8 badań porównujących ETA w dawce 50 mg/tydzień lub 100 mg/tydzień z PLC, 6 badań porównujących INF 5 mg/kg mc w 0. 2. i 6. tygodniu z PLC, 5 badań porównujących UST w dawce 45 lub 90 mg w 0. i 4. tyg. następnie co 12 tygodni z PLC. Przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego ADA vs PLC oraz pośredniego z aktywnym leczeniem biologicznym (UST, ETA, INF) dla

populacji z PASI>10, czyli szerszej niż populacja o którą miałyby być rozszerzony aktualny program lekowy (populacja 10<PASI<18).

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa – porównanie z placebo

Metaanaliza badań Asahina 2010, Gordon 2006, Menter Saurat 2008 wykazała istotną statystycznie przewagę ADA nad PLC w zakresie odsetka pacjentów z PASI50, PASI75, PASI90 oraz PASI100, odsetka pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź 0 lub 1 (ocena „czysta” lub „prawie czysta”) wg skali PGA, odsetka pacjentów z ograniczonym lub minimalnym wpływem choroby na jakość życia pacjenta (DLQI = 0–1) oraz odsetka pacjentów, u których odnotowano zmianę jakości życia mierzoną w kwestionariuszu SF-36 w okresie obserwacji 12-16 tygodni. ADA względem PLC także istotnie statystycznie rzadziej prowadzi do wycofania z badania bez względu na przyczynę.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych zamieszczonych w ChPL produktu Humira (działania niepożądane występujące bardzo często, czyli $\geq 1/10$) należą: zakażenia dróg oddechowych, leukopenia, niedokrwistość, zwiększenie stężenia lipidów, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, bóle głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty, wysypka, bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia.

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa – porównanie pośrednie

W wyniku porównania pośredniego ADA z pozostałymi aktywnymi komparatorami (ETA, UST, INF) stwierdzono istotne statystycznie różnice:

- Na korzyść ADA –
 - wyższa skuteczność niż etanercept w dawce 50 mg w odniesieniu do PASI75, PASI90, PGA: 0/1,
 - mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu do infliksymabu;
- Na niekorzyść ADA –
 - niższa skuteczność niż infliksymab w odniesieniu do PASI75, PASI50, PASI90, PGA: 0/1 oraz DLQI;
 - niższa skuteczność niż ustekinumab w dawce 90 mg w odniesieniu do PASI50 i PASI90,
 - większe ryzyko wycofania z badania ze względu na wystąpienie AEs względem UST 45 mg.

Tabela 54. Podsumowanie wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania ADA z pozostałymi komparatorami (w populacji PASI ≥ 10)

Pkt. końcowy	Analiza efektów klinicznych					Analiza bezpieczeństwa			
	PASI75	PASI50	PASI90	DLQI	PGA 0/1	AEs	SAE	Wycofanie ogółem	Wycofanie z powodu AEs
ADA vs ETA50	IS na korzyść ADA	NS	IS na korzyść ADA	bd	IS na korzyść ADA	NS	NS	NS	NS
ADA vs ETA100	NS	NS	NS	bd	NS	bd	NS	NS	NS
ADA vs UST45	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	IS na korzyść UST
ADA vs UST90	NS	IS na korzyść UST90	IS na korzyść UST90	NS	NS	NS	NS	NS	NS
ADA vs INF	IS na korzyść INF	IS na korzyść INF	IS na korzyść INF	IS na korzyść INF	IS na korzyść INF	IS na korzyść ADA	NS	NS	NS

NS – nieistotnie statystycznie, IS – istotnie statystycznie, bd – brak danych, DLQI – zmiana (poprawa) [%], AEs – zdarzenia niepożądane, SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane. PGA: 0-1 – odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysta” lub „prawie czysta” w skali PGA.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wg wnioskodawcy była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach proponowanego programu lekowego (PL) w porównaniu z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi (etanerceptem, infliksymabem i ustekinumabem) stosowanymi w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (tzn. u których ocena nasilenia procesu łuszczycowego wynosi: **PASI > 10**, **BSA > 10%** oraz **DLQI > 10**), u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły działania niepożądane po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej, w tym cyklosporyny, retinoidów, metotreksatu lub metody PUVA.⁹

Ze względu na fakt finansowania adalimumabu w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” w populacji chorych kwalifikujących się do tego programu, u których uzyskano ocenę nasilenia procesu łuszczycowego wyrażającą się m. in. wskaźnikiem **PASI > 18**, przy określeniu czasu leczenia w programie na „do 48 tygodni”, w swej istocie problem decyzyjny sprowadza się jednak do oceny zasadności objęcia refundacją adalimumabu w populacji chorych z wyjściowym **PASI > 10 i ≤ 18** oraz kontynuujących leczenie **powyżej 48. tygodnia do 104 tygodni (z PASI > 10)**. Dodatkowo, dotychczas przy ponownej kwalifikacji do programu lekowego wymagana była wartość współczynnika PASI większa niż 10, w programie wnioskowanym zaś większa niż 8. Refundowanym komparatorem dla populacji pacjentów z łuszczycą umiarkowaną jest infliksymab, który w momencie złożenia wniosku refundacyjnego finansowany był ze środków publicznych w ramach świadczeń: 5.53.01.0001436 („Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”) i 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”), a obecnie finansowany jest również w odnośnej populacji chorych w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy). Ze względu na proponowane finansowanie leku w ramach programu lekowego te dwie perspektywy są równoważne.

W analizie zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności (CUA) ze względu na wykazane w analizie klinicznej różnice w efektywności (odpowiedź PASI, bezpieczeństwo) między ocenianymi interwencjami. Wykonano również analizę minimalizacji kosztów (CMA), w przypadku gdy w analizie kosztów-użyteczności wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie wymodelowanych efektów zdrowotnych mierzonych za pomocą QALY, LY.

W analizie ekonomicznej wykorzystano kohortowy model Markowa z 10-letnim horyzontem czasowym i 4-tygodniowym cyklem w modelu. W modelu wyróżniono stany zdrowia takie jak:

- aktywne leczenie biologiczne,
- brak leczenia biologicznego,
- niska aktywność choroby lub remisja,
- zgon.

⁹ Należy tu podkreślić, że program lekowy w sposób bardzo szczegółowy określa w jakich schematach dawkowania i w jakich okresach czasu powinna być stosowana dana klasyczna terapia ogólna w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu, aby możliwe było włączenie chorego nieodpowiadającego do PL.

Kohorta pacjentów rozpoczyna symulację od kwalifikacji do leczenia jednym z ocenianych leków biologicznych (ADA, ETA, INF, UST). Zgodnie z zasadami finansowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej w Polsce, kontynuacja zastosowanej terapii uzależniona jest od uzyskanych efektów klinicznych. Adekwatną odpowiedź na leczenie, warunkującą dalsze trwanie terapii, określono w modelu jako PASI75 (lub - w ramach analizy wrażliwości - PASI50). Moment pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie dla poszczególnych leków biologicznych określono na podstawie zapisów obowiązującego i proponowanego PL (dla ADA, ETA i UST), opisów świadczeń szpitalnych finansowanych w leczeniu łuszczycy (dla INF) i odpowiednich ChPL. W modelu przyjęto, że jest ona wykonywana po:

- 16 tygodniach terapii w przypadku adalimumabu,
- 12 tygodniach terapii w przypadku etanerceptu,
- 12 tygodniach terapii w przypadku infliksymabu (natomiast w przypadku stosowania infliksymabu w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” moment pierwszej weryfikacji skuteczności terapii wyznaczono po 14 tygodniach leczenia),
- 28 tygodniach terapii w przypadku ustekinumabu.

Na podstawie wyników oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie we wskazanych punktach czasowych podejmowana jest decyzja dotycząca dalszej terapii.

W ramach analizy klinicznej efektywność terapii oceniano dodatkowo we wcześniejszych punktach czasowych niż przyjęte w modelu momenty pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie dla poszczególnych leków biologicznych. Odpowiednie dane raportowano dla: 4., 8. i 12. (dla ADA i UST) tygodnia terapii. Zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego PL, w przytoczonych punktach czasowych nie są podejmowane decyzje dotyczące dalszego trwania terapii. Z tego względu dane dotyczące efektywności leków określone dla tych punktów czasowych zostały uwzględnione w modelu jedynie do określenia użyteczności stanu zdrowia pacjentów.

W momencie oceny odpowiedzi na leczenie u części pacjentów stwierdzany jest stan niskiej aktywności lub remisji choroby utożsamiany w modelu z uzyskaniem odpowiedzi PASI90. Zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego PL, stosowana dotychczas terapia biologiczna jest wówczas przerywana (z wyjątkiem jednego z wariantów analizy wrażliwości), a pacjenci przechodzą do stanu „niska aktywność choroby lub remisja”. Założono, że u pacjentów w tym stanie nie jest podejmowane żadne leczenie (z wyjątkiem jednego z wariantów analizy wrażliwości).

U chorych, którzy uzyskali adekwatną odpowiedź na leczenie w momencie jej pierwszej oceny, jednak bez przejścia do stanu niskiej aktywności lub remisji choroby, stosowana dotychczas terapia biologiczna jest kontynuowana. Czas trwania terapii u tych pacjentów jest modelowany za pomocą krzywych określonych dla poszczególnych leków biologicznych na podstawie danych z odnalezionych badań obserwacyjnych. Zgodnie z obowiązującymi zasadami postępowania w trakcie terapii biologicznej w leczeniu łuszczycy plackowatej w Polsce, przerwanie terapii w rozważanej grupie pacjentów może nastąpić w kolejnych punktach czasowych następujących po pierwszej ocenie odpowiedzi na leczenie w odstępach 12 tygodni (wówczas dokonywana jest ocena wskaźników zaawansowania choroby, na podstawie których zdefiniowano kryteria utraty odpowiedzi na leczenie). Zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego PL, czas trwania ciągłej terapii ADA, ETA i UST w ramach PL został odpowiednio ograniczony do 2 lat dla ADA, 24 tygodni dla ETA i 48 tygodni dla UST. Zapisy regulujące sposób postępowania w terapii INF w ramach świadczenia „Leczenie ciężkiej łuszczycy” nie określają maksymalnego czasu trwania terapii tym lekiem, dlatego w analizie podstawowej dla tej interwencji nie uwzględniono ograniczeń w rozważanym zakresie. W analizie wrażliwości przyjęto podobnie jak dla pozostałych leków ograniczenie na poziomie 96 tygodni (takie ograniczenie czasu stosowania terapii infliksymabem funkcjonuje zgodnie z obowiązującym obecnie programem lekowym „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”.

U pacjentów, u których w momencie oceny efektów zastosowanego leczenia stwierdzono brak adekwatnej odpowiedzi, terapia jest przerywana, a pacjenci przechodzą do stanu „brak leczenia biologicznego”. U pacjentów z tej grupy w modelu nie uwzględniono możliwości ponownego podjęcia terapii biologicznej, dlatego w pozostałych cyklach w modelu u pacjentów z tej grupy stosowana jest terapia wspomagająca (metotreksat).

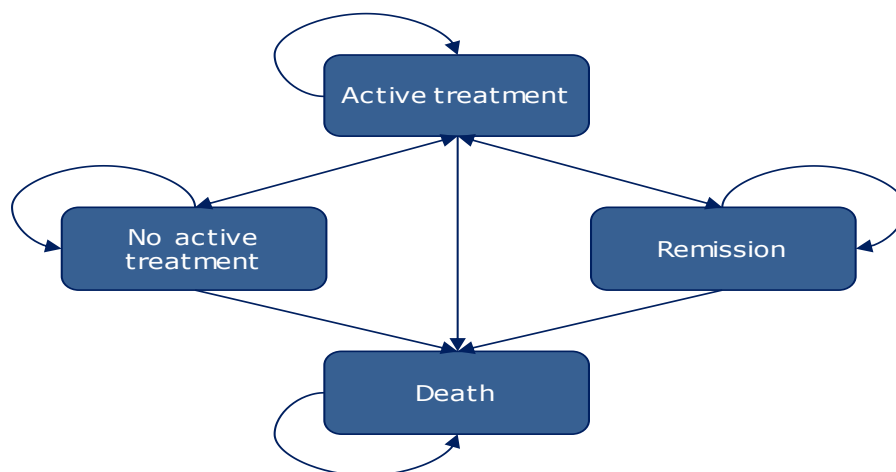
U pacjentów, u których stwierdzono niską aktywność choroby lub remisję, możliwe jest wystąpienie nawrotu choroby w kolejnych cyklach modelu i ponowna kwalifikacja do leczenia biologicznego. Czas do wystąpienia nawrotu u tych pacjentów modelowano zgodnie z wynikami odnalezionych badań obserwacyjnych. W

przypadku wystąpienia nawrotu choroby, pacjenci rozpoczynają kolejny cykl terapii lekiem, w wyniku stosowania którego wystąpiła remisja choroby.

W każdym cyklu w modelu możliwy jest zgon pacjenta. Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów obliczono kompilując dane dotyczące współczynników śmiertelności dla łuszczycy oraz dane z tablic trwania życia z 2013 r. opublikowanych przez GUS.

W modelu nie uwzględniono sekwencyjności terapii biologicznej w leczeniu łuszczycy plackowatej.

Struktura modelu została przedstawiona na wykresie poniżej:



Rysunek 1. Struktura modelu Markowa wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W analizie przyjęto, że odpowiedź na leczenie biologiczne odpowiada uzyskaniu odpowiedzi PASI75, pomijając – ze względu na brak odpowiednich danych – odpowiedź przewidzianą w PL i polegającą na poprawie wskaźnika PASI w przedziale 50%-75% wraz z jednoczesną poprawą wskaźnika DLQI o co najmniej 5 punktów.

Program lekowy dodatkowo określa też kryteria ponownego włączenia do programu pacjenta, u którego zaprzestano podawania leku ze względu na niską aktywność choroby lub remisję. Niska aktywność choroby lub remisja nie zostały jednak zdefiniowane. Na potrzeby modelowania przyjęto, że pacjent jest w stanie niskiej aktywności choroby lub remisji jeżeli wystąpiła u niego odpowiedź PASI 90.

U chorych, u których w momencie pierwszej oceny skuteczności terapii stwierdza się brak odpowiedzi PASI75 lub wystąpienie odpowiedzi PASI90 terapia jest przerywana.

Modelowanie odsetka pacjentów z poszczególnymi rodzajami odpowiedzi oparto na badaniach włączonych do analizy klinicznej, dla których wykonano metaanalizę sieciową (MTC).

Tabela 55. Badania uwzględnione w MTC

Stopień zmiany PASI	Czas	Badania uwzględnione w MTC					
		ADA	ETA100	ETA50	INF	UST45	UST90
PASI50	4	Saurat 2008, Asahina 2010	Strohal 2012	Kerkhof 2008, Strohal 2012	bd	Leonardi 2008, Papp 2008	Leonardi 2008, Papp 2008
	8	Saurat 2008	Strohal 2012	Kerkhof 2008, Strohal 2012	bd	Leonardi 2008, Papp 2008	Leonardi 2008, Papp 2008

Stopień zmiany PASI	Czas	Badania uwzględnione w MTC					
		ADA	ETA100	ETA50	INF	UST45	UST90
	10	bd	bd	bd	Gottlieb 2004, Reich 2005, Tori 2010, Yang 2012	bd	bd
	12	Gordon 2006, Saurat 2008	Bagel 2011, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2007	Leonardi 2003, Papp 2005, Kerkhof 2008, Gottlieb 2003	bd	Leonardi 2008, Papp 2008, Igarashi 2012	Leonardi 2008, Papp 2008, Igarashi 2012
	16	Saurat 2008, Asahina 2010	bd	bd	bd	bd	bd
PASI75	4	Saurat 2008, Menter 2008, Asahina 2010	Gottlieb 2011, Stroeber 2011, Griffits 2012, Papp 2005, Strohal 2012	Papp 2005, Kerkhof 2008, Gottlieb 2003, Strohal 2012	Gottlieb 2004	Leonardi 2008, Papp 2008, Griffits 2012, Igarashi 2012, Tsai 2011, Zhu 2013	Leonardi 2008, Papp 2008, Griffits 2012, Igarashi 2012
	8	Saurat 2008, Menter 2008, Asahina 2010	Gottlieb 2011, Stroeber 2011, Griffits 2012, Papp 2005, Strohal 2012	Papp 2005, Kerkhof 2008, Gottlieb 2003, Strohal 2012	Gottlieb 2004	Leonardi 2008, Papp 2008, Griffits 2012, Igarashi 2012, Tsai 2011	Leonardi 2008, Papp 2008, Griffits 2012, Igarashi 2012
	10	bd	bd	bd	Chaudhari2001, Gottlieb 2004, Menter 2007, Reich 2005, Tori 2010, Yang 2012	bd	bd
	12	Gordon 2006, Saurat 2008, Menter 2008, Asahina 2010	Bagel 2011, Gottlieb 2011, Stroeber 2011, Griffits 2012, Leonardi 2003, Papp 2005, Tyring 2007, Ortonne 2013, Strohal 2012	Leonardi 2003, Papp 2005, Kerkhof 2008, Gottlieb 2003, Ortonne 2013, Strohal 2012	bd	Leonardi 2008, Papp 2008, Griffits 2012, Igarashi 2012, Tsai 2011, Zhou 2013	Leonardi 2008, Papp 2008, Griffits 2012, Igarashi 2012
	16	Saurat 2008, Menter 2008, Asahina 2010	bd	bd	bd	bd	bd
PASI90	4	Saurat 2008, Menter 2008, Asahina 2010	Gottlieb 2011, Stroeber 2011, Griffits 2012, Strohal 2012	Kerkhof 2008, Strohal 2012	bd	Leonardi 2008, Papp 2008, Griffits 2012, Igarashi 2012	Leonardi 2008, Papp 2008, Griffits 2012, Igarashi 2012
	8	Saurat 2008, Asahina 2010	Gottlieb 2011, Stroeber 2011, Griffits 2012, Strohal 2012	Kerkhof 2008, Strohal 2012	bd	Leonardi 2008, Papp 2008, Griffits 2012, Igarashi 2012	Leonardi 2008, Papp 2008, Griffits 2012, Igarashi 2012
	10	bd	bd	bd	Gottlieb 2004, Menter 2007, Reich 2005, Tori 2010, Yang 2012	bd	bd

Stopień zmiany PASI	Czas	Badania uwzględnione w MTC					
		ADA	ETA100	ETA50	INF	UST45	UST90
	12	Gordon 2006, Saurat 2008, Menter 2008, Asahina 2010	Bagel 2011, Gottlieb 2011, Stroeber 2011, Griffiths 2012, Leonardi 2003, Papp 2005, Tying 2007, Strohal 2012	Leonardi 2003, Papp 2005, Kerkhof 2008, Gottlieb 2003, Strohal 2012	bd	Leonardi 2008, Papp 2008, Griffiths 2012, Igarashi 2012, Tsai 2011, Zhou 2013	Leonardi 2008, Papp 2008, Griffiths 2012, Igarashi 2012
	16	Saurat 2008, Menter 2008, Asahina 2010	bd	bd	bd	bd	bd

Zgodnie z programem moment pierwszej oceny skuteczności terapii wynosi:

- 16 tygodni od podania pierwszej dawki adalimumabu;
- 12 tygodni od podania pierwszej dawki etanerceptu;
- 14 tygodni od podania pierwszej dawki infliksymabu;
- 28 tygodni od podania pierwszej dawki ustekinumabu.

Ze względu na brak danych dotyczących skuteczności infliksymabu w 14 tygodniu terapii, w rzeczywistości posłużono się danymi z 10 tygodnia leczenia, a moment pierwszej oceny skuteczności w modelu wyznaczono po 12 tygodniach ze względu na 4-tygodniowy cykl. Brak również odpowiednich danych dla ustekinumabu (sposób wyznaczenia skuteczności tego leku opisano poniżej).

Modelowanie efektów leczenia w modelu w momencie pierwszej oceny skuteczności terapii wykonano za pomocą wartości ilorazów szans odniesionych do naturalnego przebiegu choroby. W wyniku przeprowadzonej metaanalizy MTC otrzymano wartości prawdopodobieństw uzyskania poszczególnych odpowiedzi PASI u chorych nieleczonych aktywnie lekami biologicznymi w wyróżnionych punktach czasowych. Stwierdzono, że odsetki pacjentów nieleczonych biologicznie z poszczególnymi odpowiedziami PASI są stabilne w czasie (dla analizowanych punktów czasowych). Wobec tego modelowanie efektów klinicznych w przypadku braku leczenia oparto na prawdopodobieństwach poszczególnych odpowiedzi w skali PASI, które są jednakowe niezależnie od wybranego punktu czasowego. W celu oszacowania tych wartości otrzymane na podstawie metaanalizy MTC prawdopodobieństwa odpowiedzi w skali PASI dla pacjentów nieleczonych aktywnie lekami biologicznymi zostały uśrednione dla każdej rozważanej odpowiedzi (tj. PASI90, PASI75, PASI50) ze wszystkich punktów czasowych (tabela poniżej). Z uwagi na wzajemny związek poszczególnych odpowiedzi w skali PASI (tzn. pacjenci z PASI90 mają odpowiedź PASI75 i PASI50 oraz pacjenci z PASI75 mają odpowiedź PASI50) dla odsetków przyjęto, że odsetki pacjentów z odpowiedzią w skali PASI zawartą w przedziałach: [0,50), [50,75), [75,90) oraz [90,100] mają rozkład Dirichleta.

Tabela 56. Odsetek nieleczonych pacjentów z określonym stopniem zmiany PASI dla wszystkich punktów czasowych wyróżnionych w analizie

Stopień zmiany PASI	Odsetek pacjentów z odpowiedzią
PASI50	10,84%
PASI75	3,30%
PASI90	1,25%

W wyniku przeprowadzonej metaanalizy MTC uzyskano wartości średnie oraz błędy standardowe parametrów OR dla poszczególnych odpowiedzi w skali PASI (PASI90, PASI75 i PASI50) i porównywanych interwencji (ADA, ETA50, ETA100, INF, UST45, UST90) względem braku leczenia w wyróżnionych punktach czasowych. W związku z brakiem danych klinicznych w 4. i 8. tygodniu terapii dla INF oraz odpowiedzi PASI50 i PASI 90 przyjęto, że wartość OR dla brakujących odpowiedzi w skali PASI względem braku leczenia w tygodniu 4. i 8. jest proporcjonalna względem analogicznej wartości OR w 10. tygodniu w stosunku równym stosunkowi wartości parametru OR dla odpowiedzi PASI75 z odpowiedniego tygodnia do wartości OR dla PASI75 w tygodniu 10.

Wartości OR dla pierwszego momentu oceny terapii zebrano w tabelii poniżej.

Tabela 57. Parametry efektywności dla odpowiedzi PASI90, PASI75 i PASI50 dla ADA, ETA i INF w momencie oceny odpowiedzi na leczenie

Parametr	Lek	OR (lek vs brak leczenia)	SE (lnOR)
PASI90	ADA	26,9	0,79
	ETA (50 mg/tydz.)	10,58	0,27
	ETA (100 mg/tydz)	25,61	0,22
	INF	130,06	0,59
PASI75	ADA	29,70	0,18
	ETA (50 mg/tydz.)	12,91	0,17
	ETA (100 mg/tydz)	24,58	0,14
	INF	128,25	0,31
PASI50	ADA	18,14	0,34
	ETA (50 mg/tydz.)	12,38	0,15
	ETA (100 mg/tydz)	25,15	0,14
	INF	111,39	0,32

Inaczej modelowano skuteczność ustekinumabu. Z uwagi na brak danych klinicznych dla grup referencyjnych z badań dla ustekinumabu w momencie oceny efektywności zastosowanego leczenia (28. tydzień terapii) nie było możliwości modelowania efektywności terapii tym lekiem w sposób analogiczny do podejścia zastosowanego dla pozostałych leków biologicznych. Jednocześnie odsetki pacjentów nieleczonych biologicznie w badaniach dla ustekinumabu, u których po 12 tygodniach terapii stwierdzono uzyskanie odpowiedzi PASI50, PASI75 i PASI90 uznano za spójne z wynikami określonymi na podstawie badań dla pozostałych leków biologicznych. Przyjęto, że w przypadkach, gdy efekty kliniczne raportowane w grupie referencyjnej uwzględnionych badań (w tym przypadku ustekinumabu) nie odbiegają znacząco od parametrów efektywności określonych dla grupy pacjentów nieleczonych, efektywność analizowanej interwencji wyznaczona w oparciu o parametr OR oraz jej ocena raportowana w badaniu nie różni się znacząco. Z tego względu parametry efektywności dla terapii ustekinumabem w zakresie poszczególnych odpowiedzi PASI (PASI90, PASI75 i PASI50) wyznaczono jako uśrednione odsetki pacjentów leczonych ustekinumabem z daną odpowiedzią PASI raportowane w 28. tygodniu terapii w badaniach dla tego leku (ważone liczebnościami uwzględnionych grup pacjentów).

Wartości parametrów efektywności dla ustekinumabu w 28. tygodniu terapii, odpowiadającym momentowi pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58. Prawdopodobieństwa odpowiedzi na terapię ustekinumabem w 28 tygodniu leczenia

Parametr	Lek	Odsetek pacjentów z odpowiedzią
PASI90	UST (45 mg)	51,2
	UST (90 mg)	53,2
PASI75	UST (45 mg)	71,3
	UST (90 mg)	61,6
PASI50	UST (45 mg)	90,1
	UST (90 mg)	92,1

W analizie podstawowej przyjęto efektywność mniejszej dawki leku (45 mg), stosowanej u pacjentów z masą ciała poniżej 100 kg.

W dalszej terapii kontrola skuteczności odbywa się co 12 tygodni. Maksymalny czas leczenia wynosi: dla adalimumabu 104 tygodnie, 24 tygodnie dla etanerceptu, 48 tygodni dla ustekinumabu i 96 tygodni dla infliksymabu (wariant analizy wrażliwości, w analizie podstawowej wnioskodawca nie zastosował ograniczenia

czasowego). Skuteczność modelowano w oparciu o krzywe czasu trwania terapii (krzywe Kaplana-Meiera z publikacji Gniadecki 2015 dla każdego z rozważanych leków biologicznych w grupie wcześniej nieleczonych pacjentów; przerwanie leczenia mogło nastąpić z dowolnego powodu).

W analizie przyjęto, że niezależnie od zastosowanego leku biologicznego czas trwania terapii ma rozkład Weibulla. Na podstawie szczytanych (za pomocą xyExtract wersja 4.1 z 2008 r.) wartości krzywych czasu trwania terapii dla poszczególnych leków biologicznych za pomocą metody najmniejszych kwadratów oszacowano parametry regresji liniowej dla rozkładu Weibulla. Wyestymowane w ten sposób rozkłady dostosowane do prawdopodobieństwa braku odpowiedzi/remisji w momencie oceny efektywności leków posłużyły w analizie do modelowania czasu trwania leczenia poszczególnymi lekami biologicznymi u pacjentów z łuszczycą.

W poniższej tabeli zestawiono oszacowane współczynniki (w postaci parametrów regresji liniowej służącej do oszacowania parametrów rozkładu Weibulla) dla czasu trwania terapii przyjęte w analizie podstawowej.

Tabela 59. Parametrów rozkładu Weibulla dla czasu trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi (parametry regresji liniowej) – analiza podstawowa

Lek	Wyraz wolny	Współczynnik kierunkowy
ADA	0,85	-3,70
ETA	0,85	-3,43
INF	0,84	-3,55
UST	0,78	-4,56

Zgodnie z konstrukcją modelu, u pacjentów z remisją możliwe jest ponowne podjęcie terapii po nawrocie choroby. W tej sytuacji przebieg leczenia modelowany był na podstawie tych samych danych co w przypadku pierwszej terapii.

Dane dotyczące czasu trwania remisji raportowane za pomocą krzywych przeżycia odnaleziono w dwóch badaniach obserwacyjnych dotyczących etanerceptu – włoskiego Arcese 2010 oraz hiszpańskiego Barrera 2008. W analizie podstawowej wyznaczono, na podstawie skumulowanych krzywych z badań obserwacyjnych Arcese 2010 i Barrera 2008, zgodnie z metodą najmniejszych kwadratów, wartości parametrów dla regresji liniowej służącej do oszacowania parametrów rozkładu Weibulla.

W poniższej tabeli znajdują się oszacowane wartości parametrów dla regresji liniowej służącej do oszacowania parametrów rozkładów Weibulla wyznaczające średni czas trwania remisji wykorzystane w analizie dla wszystkich leków.

Tabela 60. Oszacowane parametry dla regresji liniowej służącej do oszacowania parametrów rozkładu Weibulla dla czasu trwania remisji po uzyskaniu remisji

Wariant	Wyraz wolny	Współczynnik kierunkowy
Analiza podstawowa	1,82	-3,81

Odnosnie czasu przeżycia pacjentów, uwzględniono wzrost śmiertelności pacjentów z łuszczycą w porównaniu ze śmiertelnością w populacji ogólnej bez rozróżnienia na stopień zaawansowania choroby. Uwzględniono 5 odnalezionych badań raportujących stopę śmiertelności lub współczynnik śmiertelności. Średni MR (1,37) wyznaczono jako średnią wartości MR ważoną liczbą pacjentolat z poszczególnych badań. Dla oszacowanego średniego współczynnika MR wyznaczono wartość błędu standardowego (0,15) równą średniemu odchyleniu standardowemu logarytmów naturalnych współczynników MR z poszczególnych badań. Uzyskany współczynnik śmiertelności zastosowano do polskich tablic trwania życia w 2013 r. (najświeższe dostępne dane) raportowanych przez Główny Urząd Statystyczny.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty farmakoterapii (lekami biologicznymi oraz metotreksatem);
 - koszty podania leków biologicznych;
 - koszty monitorowania terapii biologicznej;
- oraz koszty kwalifikacji do terapii.

Pominięte zostały koszty działań niepożądanych, koszty bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie (brak perspektywy społecznej).

Koszt jednostkowy ADA został wyznaczony w oparciu o cenę zaproponowaną przez wnioskodawcę z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka i wyniósł on odpowiednio [redacted] (z RSS) oraz [redacted] (urzędowa cena zbytu za 1 mg bez RSS).¹⁰ Cena hurtowa brutto opakowania zawierającego 2 ampulko-strzykawkę po 40 mg leku wynosi [redacted], a więc [redacted]. Jednak wnioskodawca w swoich obliczeniach w analizie podstawowej w wariantcie bez RSS błędnie przyjął, że urzędowa cena zbytu infliksymabu za 1 mg wynosi [redacted] (zamiast [redacted]), co odnosi się do ceny maksymalnej za opakowanie leku równej [redacted], zaproponowanej jako wyjściowa w ramach RSS. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym cena urzędowa wynosi natomiast [redacted], co odpowiada cenie [redacted] za 1 mg. Wnioskodawca przeprowadza też obliczenia dla interwencji z założeniem braku marży hurtowej – cena hurtowa brutto leku wynosiłaby bowiem [redacted] za 1 mg, podczas gdy dla komparatorów marżę uwzględnia, co w sposób nieuprawniony różnicuje porównywane technologie na korzyść interwencji. Korekta zostanie wykonana w ramach obliczeń własnych Agencji.

[redacted]

Dane dotyczące ceny jednostki etanerceptu oraz ustekinumabu zaczerpnięto z aktualnego na dzień złożenia analiz Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r.¹¹ Ceny nie uległy zmianie w stosunku do aktualnie obowiązującego Obwieszczenia i zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy wynoszą 20,98 zł za jednostkę etanerceptu i 325,08 zł za jednostkę ustekinumabu (podano ceny hurtowe brutto). Na podstawie wniosku złożonego do Ministerstwa Zdrowia i ocenianego równolegle w AOTMiT na podstawie zlecenia z dnia 17 lipca 2015 r., znak PLA.4600.245.2015.5.RS w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” można stwierdzić, że [redacted] w wariantcie bez RSS.

Dodatkowo w analizie określono koszty obu leków zgodnie z aktualnym na dzień zakończenia prac nad analizą wnioskodawcy komunikatem DGL NFZ informującym o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych tych leków wykorzystanych w programach lekowych i chemioterapii w 2014 r. Realne ceny leków oszacowano na 19,30 zł za 1 mg etanerceptu i 252,02 zł za 1 mg ustekinumabu.

Biorąc pod uwagę sposób finansowania infliksymabu w momencie składania wniosku refundacyjnego (w ramach leczenia szpitalnego) koszt 1 mg tego leku został wyznaczony na podstawie odnalezionych ogłoszeń o zamówieniach publicznych dotyczących analizowanej substancji czynnej. W celu wyznaczenia kosztu jednostki infliksymabu na podstawie odnalezionych 5 ogłoszeń o zamówieniach dotyczących dostawy tego leku wyodrębniono wielkość zamówienia oraz cenę wybranej oferty. Koszt 1 mg infliksymabu w analizie wyznaczono jako średnią z cen 1 mg tego leku uzyskanych z poszczególnych ogłoszeń ważoną wielkością tych zamówień i oszacowano na 12,34 zł.

W obliczeniach przeprowadzonych w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne koszty infliksymabu wyznaczone na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualnego na dzień 1 marca 2015 r.

¹⁰ Propozycja wnioskodawcy [redacted]. Adalimumab znajduje się w odrębnej grupie limitowej – 1050.1, blokery TNF - adalimumab (i wnioskodawca zakłada, że w leczeniu łuszczycy finansowanie adalimumabu również będzie się odbywać w ramach odrębnej grupy limitowej), więc limit finansowania jest równy cenie hurtowej brutto leku.

¹¹ Ceny na aktualnym wykazie nie zmieniły się. Preparaty zawierające etanercept oraz ustekinumab znajdują się odpowiednio w grupie limitowej: 1050.2, blokery TNF – etanercept i 1107.0, Ustekinumab.

(15,08 zł za 1 mg, co jest zgodne z kosztem aktualnym) oraz odpowiedniego komunikatu DGL NFZ (14,05 zł za 1 mg).

Zasady wyceny świadczeń związanych z podaniem leków biologicznych przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 14/2015/DGL z dnia 11 marca 2015 r. Zgodnie z treścią odpowiednich Charakterystyk Produktu Leczniczego w przypadku adalimumabu, etanerceptu i ustekinumabu podanie leku następuje w trybie ambulatoryjnym (kod procedury: 5.08.07.0000004, koszt podania 104 zł, tj. 2 pkt x 52 PLN). W przypadku infliksymabu wymagana jest hospitalizacja pacjenta, a koszt określono na podstawie Zarządzenia nr 81/2014/DSOZ z dnia 5 grudnia 2014 r. (kod procedury: 5.52.01.0001490, koszt podania 104 zł, tj. 2 pkt x 52 PLN).

Koszt związany z monitorowaniem terapii lekami biologicznymi uzyskano na podstawie Zarządzenia nr 14/2015/DGL dla diagnostyki w programie leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (kod procedury: 5.08.08.0000054). Roczna wycena monitorowania terapii biologicznej to 14,4 pkt x 52 PLN = 748,8 PLN.

Koszt kwalifikacji do leczenia uzyskano na podstawie procedury kwalifikacji i weryfikacji leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (kod procedury: 5.08.07.0000011) i wynosi on 325 zł (6,25 pkt x 52 zł).

W ramach analizy koszt monitorowania terapii i kwalifikacji do leczenia naliczono tylko w przypadku leków biologicznych finansowanych w ramach programu lekowego (adalimumab, etanercept, ustekinumab), ponieważ w przypadku infliksymabu stosowanego w ramach lecznictwa szpitalnego, koszty te wliczone są w koszt podania leku.

Koszt terapii wspomagającej oszacowano przy założeniu, że po zakończeniu leczenia biologicznego stosowany jest tylko metotreksat wiennej dawce równej 2,5 mg. Koszt 1 DDD leku określono jako średnią ważoną kosztów 1 DDD substancji czynnej określonych dla preparatów zawierających metotreksat w formie doustnej refundowanych w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Ceny poszczególnych preparatów określono w analizie zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia aktualnym na dzień 1 marca 2015 r. Wagi poszczególnych preparatów określono na podstawie komunikatu DGL NFZ.

Koszt metotreksatu był jedynym kosztem uwzględnionym w analizie, w przypadku którego dochodzi do współpłacenia płatnika publicznego i pacjentów. Średni kosztiennej dawki metotreksatu ponoszony przez pacjenta jest niewielki (wynosi 0,11 zł) i nie ma wpływu na wydatki inkrementalne analizy (ich procentowa zmiana przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów oraz przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego wynosi około 0,07%). Z tego względu przyjęto, że jest to koszt pomijalny i jako główne wyniki w dokumencie przedstawiono te uzyskane przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia modelowano na podstawie wartości odpowiedzi PASI w każdym cyklu modelu, przy uwzględnieniu zakresów PASI90-100, PASI75-90, PASI50-75, PASI<50. W analizie podstawowej wskaźniki użyteczności ustalono na podstawie badania Shikiar 2006, w którym raportowano użyteczności stanów zdrowia raportowane za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Ze względu na fakt, że w modelu nie wyróżniono odpowiedzi PASI25-50 i braku odpowiedzi PASI25 uwzględnionych w tym badaniu, dla braku odpowiedzi PASI50 w modelu zastosowano wartość średnią użyteczności dla odpowiedzi PASI25-50 i braku odpowiedzi PASI25 ważoną liczebnościami odpowiednich grup pacjentów.

Wartości uwzględnione w obliczeniach analizy zebrano w tabeli poniżej (wartości z modelu; w analizie papierowej wnioskodawcy, tabela 17, str. 51, wartości te zostały podane błędnie, tj. w odniesieniu do niewłaściwych wartości PASI).

Tabela 61. Zmiany użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa

Stan zdrowia	Zmiana użyteczności	SD	N
Odpowiedź PASI75	0,25	0,30	66
Odpowiedź PASI50-75	0,20	0,21	21
Odpowiedź PASI25-50	0,10	0,24	22
Brak odpowiedzi PASI25	-0,01	0,26	31
Brak odpowiedzi PASI50*	0,04	0,26	53

*Obliczenia własne przy uwzględnieniu liczebności grup

Bazową użyteczność stanu zdrowia pacjentów z populacji docelowej (średnia=0,62, SD=0,03) wyznaczono jako średnią ważoną liczebnościami pacjentów z badań Shikiar 2006 oraz Spandonaro 2014.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych, a w analizie wrażliwości uwzględniono następujące warianty dyskontowania:

- koszty i wyniki zdrowotne: 5% rocznie;
- koszty: 5% rocznie, wyniki zdrowotne: 0%;
- brak dyskontowania kosztów i wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 62. Wyniki analizy podstawowej w wariancie bez RSS w 10-letnim horyzoncie czasowym

Parametr	ADA	ETA50	ETA100	INF	UST
Koszt leczenia [zł]	59 240	20 319	40 316	137 963	128 908
Koszt inkrementalny [zł]	-	38 921	18 924	-78 722	-69 668
Efekt [QALY]	5,3097	5,1315	5,1657	6,0958	5,4480
Efekt inkrementalny [QALY]	-	0,1782	0,1439	-0,7861	-0,1383
ICUR [zł/QALY]	-	218 439	131 484	100 141	503 653

W wariancie **bez uwzględnienia RSS** inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania adalimumabu w miejsce etanerceptu w dawce początkowej 50 mg wynosi **218,44 tys. zł**, a w przypadku początkowej dawki etanerceptu równej 100 mg **131,48 tys. zł**, więc jest wyższy od aktualnego progu opłacalności w wysokości 119 577 zł (terapia ADA nie jest kosztowo-użyteczna względem terapii etanerceptem). Utrata jednego QALY w przypadku zastosowania adalimumabu w miejsce infliksymabu pozwala zaoszczędzić **100,14 tys. zł**, zaś w miejsce ustekinumabu **503,65 tys. zł**.

Tabela 63. Wyniki analizy podstawowej w wariancie z RSS w 10-letnim horyzoncie czasowym

Parametr	ADA	ETA50	ETA100	INF	UST
Koszt leczenia [zł]	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt inkrementalny [zł]	█	████████	████████	████████	████████
Efekt [QALY]	5,3097	5,1315	5,1657	6,0958	5,4480
Efekt inkrementalny [QALY]	-	0,1782	0,1439	-0,7861	-0,1383
ICUR [zł/QALY]	-	████████	████████	████████	████████

W wariancie **z uwzględnieniem RSS** inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania adalimumabu w miejsce etanerceptu w dawce początkowej 50 mg wynosi ██████████ zł, więc jest wyższy od aktualnego progu opłacalności w wysokości 119 577 zł (terapia ADA nie jest kosztowo-użyteczna względem terapii etanerceptem w mniejszej dawce). Dla porównania z etanerceptem w dawce początkowej 100 mg, ICUR wynosi ██████████ zł, a więc w tym przypadku terapia adalimumabem jest kosztowo użyteczna. Utrata jednego QALY w przypadku zastosowania adalimumabu w miejsce infliksymabu pozwala zaoszczędzić ██████████ . zł, zaś w miejsce ustekinumabu ██████████ . zł.

Analiza minimalizacji kosztów

Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic między adalimumabem a pozostałymi interwencjami (etanercept, infliksymab, ustekinumab) w zakresie uzyskiwanych efektów zdrowotnych (QALY) zdecydowano się na przeprowadzenie dodatkowej analizy w formie analizy minimalizacji kosztów.

Na potrzeby analizy minimalizacji kosztów przyjęto równe efektywności poszczególnych leków biologicznych (przy jednoczesnym zachowaniu różnic w momentach pierwszej oceny dla poszczególnych substancji czynnych, zgodnie z zaleceniami rejestracyjnymi dla rozważanych leków). W celu wyznaczenia średniej efektywności leków biologicznych w zakresie uzyskiwanej przez pacjentów odpowiedzi PASI przeprowadzono porównanie pośrednie względem placebo w kolejnych punktach czasowych metodą MTC, jednakże bez rozróżnienia na dany lek biologiczny. Średni czas do utraty odpowiedzi modelowano zgodnie z uśrednionymi krzywymi z badania Gniadecki 2015 dla pacjentów wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi. W celu uniknięcia wpływu zapisów PL dotyczących maksymalnego czasu trwania terapii biologicznej w łuszczycy plackowatej w Polsce, które różnicują terapie z zastosowaniem poszczególnych substancji czynnych i mają wpływ na uzyskiwane u pacjentów wyniki kliniczne, w obliczeniach wykonanych w ramach analizy CMA zapisy te zostały pominięte.

Wyniki bez RSS

W 10-letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu jednakowych efektywności leków, terapia ADA jest droższa od terapii INF, natomiast tańsza od terapii ETA50, ETA100 i UST. Różnica kosztów ADA względem ETA50 wynosi ██████████. zł, względem ETA100 wynosi ██████████. zł, względem INF wynosi ██████████. zł, zaś względem UST wynosi ██████████. zł. Różnice w całkowitych kosztach między porównywanymi interwencjami są nieistotne statystycznie.

Wyniki z RSS

W 10-letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu jednakowych efektywności leków, terapia ADA jest droższa od terapii INF, natomiast tańsza od terapii ETA50, ETA100 i UST. Różnica kosztów ADA względem ETA50 wynosi ██████████. zł, względem ETA100 wynosi ██████████. zł, względem INF wynosi ██████████. zł, zaś względem UST wynosi ██████████. zł. Różnice w całkowitych kosztach między porównywanymi interwencjami są nieistotne statystycznie.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wartość progowej ceny zbytu netto za opakowanie leku wyznaczono zgodnie z art. 12 pkt 13 ustawy o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu¹², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 64. Ceny progowe

- w wariantcie bez RSS:

Kategoria	Cena za mg [zł]	Cena za opakowanie [zł]
ADA vs ETA50	30,92	2 473,73
ADA vs ETA100	44,30	3 544,24
ADA vs INF	32,89	2 631,02
ADA vs UST	90,45	7 236,25

- w wariantcie z RSS:

Kategoria	Cena za mg [zł]	Cena za opakowanie [zł]
ADA vs ETA50	36,54	2 923,57
ADA vs ETA100	49,93	3 994,09
ADA vs INF	38,51	3 080,86
ADA vs UST	96,08	7 686,10

¹² 119 577 zł.

Należy zwrócić uwagę, że dla porównania z infliksymabem i ustekinumabem nie ma miejsca uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (adalimumab jest interwencją mniej skuteczną), a więc cena progowa w tym przypadku to cena przy której za utratę jednego QALY uzyskiwana jest oszczędność w wysokości progowej opłacalności.

Proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto za opakowanie leku wynosi [REDACTED].

W związku z brakiem badań RCT dowodzących w bezpośrednim porównaniu wyższości leku wnioskowanego nad technologiami medycznymi już refundowanymi w danym wskazaniu w opinii analityków Agencji w rozważanym przypadku **zachodzą okoliczności z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Humira, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (ETA50) wynosi 1 086,85 zł w wariantcie bez RSS oraz [REDACTED] w wariantcie z RSS zł.

Analiza minimalizacji kosztów

Wyniki bez RSS

Cena opakowania preparatu Humira (cena zbytu netto) przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero, wynosi [REDACTED] dla porównania z ETA50, [REDACTED] dla porównania z ETA100, [REDACTED] dla porównania z INF oraz [REDACTED] zł dla porównania z UST.

Wyniki z RSS

Cena opakowania preparatu Humira (cena zbytu netto) przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero, wynosi [REDACTED] zł dla porównania z ETA50, [REDACTED] zł dla porównania z ETA100, [REDACTED] zł dla porównania z INF oraz [REDACTED] zł dla porównania z UST.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Przeprowadzona została jednokierunkowa oraz probabilistyczna analiza wrażliwości.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano:

- dawkowanie leków biologicznych,
- kryterium oceny efektywności terapii biologicznej,
- efektywność ustekinumabu,
- czas do utraty odpowiedzi na leczenie,
- maksymalny czas trwania terapii ocenianymi lekami,
- moment przerwania terapii biologicznej w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie,
- założenie o kontynuacji leczenia biologicznego po uzyskaniu remisji,
- użyteczności stanów zdrowia,
- koszt etanerceptu i ustekinumabu,
- koszt infliksymabu,
- roczną stopę dyskontową dla kosztów i efektów zdrowotnych.

Wyniki bez RSS

Dla porównania ADA vs ETA50 jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała dużą stabilność wyników wskazującą, że adalimumab nie jest interwencją kosztowo-użyteczną względem etanerceptu w dawce początkowej 50 mg. Próg opłacalności pozostaje przekroczony w każdym ze scenariuszy analizy wrażliwości, a najwyższy wzrost współczynnika ICUR (o 38% do 302,29 tys. zł) ma miejsce w związku z przyjęciem wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie zależności odpowiedzi PASI i zmiany DLQI oraz liniowej zależności wartości DLQI i EQ-5D.

Dla porównania ADA vs ETA100 jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników wskazujących, że adalimumab nie jest interwencją kosztowo-użyteczną względem etanerceptu w dawce początkowej 100 mg. Odmienna sytuacja ma miejsce tylko przy przyjęciu braku ograniczeń czasu trwania terapii biologicznej – wówczas adalimumab jest terapią kosztowo-użyteczną względem ETA100 przy wartości ICUR wynoszącej 99,48 tys. zł. Najwyższy wzrost współczynnika ICUR (o 42% do wartości 186,22 tys. zł) wiąże się z przyjęciem wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie zależności odpowiedzi PASI i zmiany DLQI oraz liniowej zależności wartości DLQI i EQ-5D.

W przypadku porównania z infliksymabem wyniki wykazują znaczną zmienność. Dla tego porównania zawsze występuje utrata QALY natomiast zmienia się wielkość uzyskiwanej dzięki temu oszczędności, przy czym w scenariuszu zakładającym brak ograniczeń czasu trwania terapii biologicznej oszczędność w ogóle nie jest uzyskiwana – adalimumab jest terapią gorszą i droższą, a więc **zdominowaną** przez infliksymab. Oszczędność za utratę jednego QALY przekracza wartość progu opłacalności (choć należy podkreślić, że w przypadku interwencji mniej skutecznych i tańszych, **nie można przyjąć, że jest wystarczające** by oszczędność uzyskiwana w związku z utratą QALY była równa lub przekraczała próg opłacalności aby interwencję uznawać za kosztowo-użyteczną) w ramach scenariuszy zakładających: maksymalne dawkowanie infliksymabu (przyjęto masę ciała pacjentów równą 120 kg zamiast 88,79 kg z analizy podstawowej przez co zmienia się liczba użytych fiolek leku z 5 na 6), przy uwzględnieniu *wastage*, przy założeniu kontynuacji leczenia biologicznego po uzyskaniu remisji, przy przyjęciu wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie zależności odpowiedzi PASI i zmiany DLQI oraz liniowej zależności wartości DLQI i EQ-5D, przy przyjęciu kosztu infliksymabu na podstawie komunikatu DGL i Obwieszczenia aktualnego na dzień składania analiz. Należy zwrócić uwagę, że założenia o średniej masie ciała pacjentów równej 120 kg, uwzględniające *wastage* oraz zakładające kontynuację leczenia biologicznego po uzyskaniu remisji nie wydają się prawdopodobne do uzyskania w praktyce. Oszczędność uzyskiwana w związku z utratą QALY **maleje w największym zakresie** (o 62% do kwoty **38,06 tys. zł**), przy przyjęciu ograniczenia czasowego stosowania infliksymabu do 96 tygodni. Jest to jednocześnie scenariusz, który wobec obecnych zasad finansowania infliksymabu w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” należałoby traktować jako **analizę podstawową**, wobec funkcjonującego 96-tygodniowego ograniczenia czasowego stosowania przedmiotowej terapii.

W przypadku porównania z ustekinumabem, adalimumab staje się terapią dominującą (skuteczniejszą i tańszą) przy przyjęciu założenia o kontynuacji leczenia po uzyskaniu remisji (zysk QALY wynosi 0,033). W pozostałych przypadkach, ma miejsce sytuacja gdzie następuje utrata QALY (ADA jest interwencją mniej skuteczną), a zmienia się ewentualnie wielkość oszczędności uzyskiwanej w związku z utratą jednego QALY, ale zawsze przekracza ona znacznie próg opłacalności (choć należy podkreślić, że w przypadku interwencji mniej skutecznych i tańszych, **nie można przyjąć, że jest wystarczające** by oszczędność uzyskiwana w związku z utratą QALY była równa lub przekraczała próg opłacalności aby interwencję uznawać za kosztowo-użyteczną). Największe zmniejszenie uzyskiwanej oszczędności – o odpowiednio 44% (do 280,84 tys. zł) i o 41% (do 299,49 tys. zł) ma miejsce przy przyjęciu minimalnego dawkowania leków biologicznych (ustekinumab w dawce 45 mg) oraz przy przyjęciu kosztów ustekinumabu **na podstawie komunikatu DGL NFZ**.

Wyniki z RSS

Dla porównania ADA vs ETA50 jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników – adalimumab nie jest interwencją kosztowo-użyteczną względem etanerceptu w dawce początkowej 50 mg. Najwyższy wzrost współczynnika ICUR (o 38% do [redacted] zł) wiąże się z przyjęciem wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie zależności odpowiedzi PASI i zmiany DLQI oraz liniowej zależności wartości DLQI i EQ-5D.

Dla porównania ADA vs ETA100 jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników wskazujących, że adalimumab jest interwencją kosztowo-użyteczną względem etanerceptu w dawce początkowej 100 mg. Zmiana wnioskowania ma miejsce przy przyjęciu braku ograniczeń czasu trwania terapii biologicznej – wówczas adalimumab staje się terapią dominującą, tj. skuteczniejszą i tańszą. Najwyższy wzrost współczynnika ICUR (o 133% do wartości [redacted]) wiąże się z przyjęciem założenia o kontynuacji leczenia biologicznego po uzyskaniu remisji. Jednakowoż dla tego scenariusza adalimumab wciąż pozostaje terapią kosztowo-użyteczną (wartość współczynnika ICUR nie przekracza progu opłacalności).

W przypadku porównania z infliksymabem wyniki wykazują znaczną zmienność. Dla tego porównania zawsze występuje utrata QALY natomiast zmienia się wielkość uzyskiwanej dzięki temu oszczędności. Oszczędność ta maleje w największym zakresie (o 66% do kwoty [redacted]), jeżeli przyjąć założenie o braku ograniczeń czasowych terapii biologicznej. Maleje również w przypadku (odpowiednio o 31% i 14%) ograniczenia czasu trwania terapii biologicznej INF do 96 tyg. oraz przy przyjęciu minimalnego dawkowania leków biologicznych (przyjęto masę ciała pacjentów równą 80 kg zamiast 88,79 kg z analizy podstawowej przez co zmienia się

liczba użytych fiolek leku z 5 na 4). Należy podkreślić, że zgodnie z obecnie obowiązującym programem lekowym „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” infliksymab jest stosowany z ograniczeniem czasowym do 96 tyg., a więc wynik analizy wrażliwości wskazujący, że **za cenę utraty jednego QALY w związku ze stosowaniem adalimumabu w miejsce infliksymabu** można uzyskać **oszczędność w wysokości [] jest bliższy rzeczywistości niż wynik analizy podstawowej.**

W przypadku porównania z ustekinumabem, adalimumab staje się terapią dominującą (skuteczniejszą i tańszą) przy przyjęciu założenia o kontynuacji leczenia po uzyskaniu remisji (zysk QALY wynosi 0,033). W pozostałych przypadkach, ma miejsce sytuacja gdzie następuje utrata QALY (ADA jest interwencją mniej skuteczną), a zmienia się ewentualnie wielkość oszczędności uzyskiwanej w związku z utratą jednego QALY, ale zawsze przekracza ona znacznie próg opłacalności (choć należy podkreślić, że w przypadku interwencji mniej skutecznych i tańszych, **nie można przyjąć, że jest wystarczające** by oszczędność uzyskiwana w związku z utratą QALY była równa lub przekraczała próg opłacalności aby interwencję uznawać za kosztowo-użyteczną). Największe zmniejszenie uzyskiwanej oszczędności - o odpowiednio 38% (do []) i o 35% (do []) ma miejsce przy przyjęciu minimalnego dawkowania leków biologicznych (ustekinumab w dawce 45 mg) oraz przy przyjęciu kosztów ustekinumabu **na podstawie komunikatu DGL NFZ.**

Analiza probabilistyczna

Wyniki bez RSS

W przypadku porównania ADA z ETA50 5,0% punktów znajduje się poniżej krzywej opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia za pomocą ADA jest bardziej opłacalna od terapii ETA50.

ADA jest względem ETA50 terapią:

- dominującą z prawdopodobieństwem 0%;
- zdominowaną z prawdopodobieństwem 9,7%;
- skuteczniejszą i droższą z prawdopodobieństwem 84,3%;
- mniej skuteczną i tańszą z prawdopodobieństwem 6%.

W przypadku porównania ADA z ETA100 68,1% punktów znajduje się poniżej krzywej opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia za pomocą ADA jest bardziej opłacalna od terapii ETA100.

ADA jest względem ETA100 terapią:

- dominującą z prawdopodobieństwem 25,9%;
- zdominowaną z prawdopodobieństwem 0,5%;
- skuteczniejszą i droższą z prawdopodobieństwem 48,7%;
- mniej skuteczną i tańszą z prawdopodobieństwem 24,9%.

W przypadku porównania ADA z INF 28,6% punktów znajduje się poniżej krzywej opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia za pomocą ADA jest bardziej opłacalna od terapii INF.

ADA jest względem INF terapią:

- dominującą z prawdopodobieństwem 0,3%;
- zdominowaną z prawdopodobieństwem 11,3%;
- skuteczniejszą i droższą z prawdopodobieństwem 24,7%;
- mniej skuteczną i tańszą z prawdopodobieństwem 63,9%.

W przypadku porównania ADA z UST 98,1% punktów znajduje się poniżej krzywej opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia za pomocą ADA jest bardziej opłacalna od terapii UST.

ADA jest względem UST terapią:

- dominującą z prawdopodobieństwem 21,9%;
- zdominowaną z prawdopodobieństwem 0%;
- skuteczniejszą i droższą z prawdopodobieństwem 16,5%;
- mniej skuteczną i tańszą z prawdopodobieństwem 61,7%.

Dla zdefiniowanego progu opłacalności (119 577 zł) prawdopodobieństwo, że ADA jest najbardziej opłacalny spośród ETA50, INF oraz UST wynosi ok. 4,1%. Jednocześnie prawdopodobieństwo najwyższej opłacalności spośród analizowanych interwencji dla pozostałych leków wynosi ok. 60,1% dla ETA50, 35,8% dla INF i 0,1% dla UST.

Natomiast dla zdefiniowanego progu opłacalności (119 577 zł) prawdopodobieństwo, że ADA jest najbardziej opłacalny spośród ETA100, INF oraz UST wynosi ok. 24,3%. Jednocześnie prawdopodobieństwo najwyższej opłacalności spośród analizowanych interwencji dla pozostałych leków wynosi ok. 7,1% dla ETA100, 68,7% dla INF i 0,0% dla UST.

Wyniki z RSS

W przypadku porównania ADA z ETA50 [] punktów znajduje się poniżej krzywej opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia za pomocą ADA jest bardziej opłacalna od terapii ETA50.

ADA jest względem ETA50 terapią:

- dominującą z prawdopodobieństwem []
- zdominowaną z prawdopodobieństwem []
- skuteczniejszą i droższą z prawdopodobieństwem []
- mniej skuteczną i tańszą z prawdopodobieństwem []

W przypadku porównania ADA z ETA100 []% punktów znajduje się poniżej krzywej opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia za pomocą ADA jest bardziej opłacalna od terapii ETA100.

ADA jest względem ETA100 terapią:

- dominującą z prawdopodobieństwem []
- zdominowaną z prawdopodobieństwem []
- skuteczniejszą i droższą z prawdopodobieństwem []
- mniej skuteczną i tańszą z prawdopodobieństwem []

W przypadku porównania ADA z INF [] punktów znajduje się poniżej krzywej opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia za pomocą ADA jest bardziej opłacalna od terapii INF.

ADA jest względem INF terapią:

- dominującą z prawdopodobieństwem []
- zdominowaną z prawdopodobieństwem []
- skuteczniejszą i droższą z prawdopodobieństwem []
- mniej skuteczną i tańszą z prawdopodobieństwem []

W przypadku porównania ADA z UST [] punktów znajduje się poniżej krzywej opłacalności, co oznacza, że z takim prawdopodobieństwem terapia za pomocą ADA jest bardziej opłacalna od terapii UST.

ADA jest względem UST terapią:

- dominującą z prawdopodobieństwem []
- zdominowaną z prawdopodobieństwem []
- skuteczniejszą i droższą z prawdopodobieństwem []
- mniej skuteczną i tańszą z prawdopodobieństwem []

Dla zdefiniowanego progu opłacalności (119 577 zł) prawdopodobieństwo, że ADA jest najbardziej opłacalny spośród ETA50, INF oraz UST wynosi ok. []. Jednocześnie prawdopodobieństwo najwyższej opłacalności spośród analizowanych interwencji dla pozostałych leków wynosi ok. [] dla ETA50 [] dla INF i [] dla UST.

Natomiast dla zdefiniowanego progu opłacalności (119 577 zł) prawdopodobieństwo, że ADA jest najbardziej opłacalny spośród ETA100, INF oraz UST wynosi ok. []. Jednocześnie prawdopodobieństwo najwyższej opłacalności spośród analizowanych interwencji dla pozostałych leków wynosi ok [] dla ETA100, []% dla INF i [] dla UST.

Analiza minimalizacji kosztów

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące parametry:

- dawkowanie leków biologicznych,
- kryterium oceny efektywności terapii biologicznej (PASI75 vs PASI50),
- moment przerwania terapii biologicznej w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie,
- kontynuacja leczenia biologicznego po uzyskaniu remisji,
- koszt etanerceptu i ustekinumabu,
- koszt infliksymabu,
- roczna stopa dyskontowa dla kosztów.

Wyniki bez RSS

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują na stabilność wyników jakościowych analizy w przypadku porównania ADA z ETA100 oraz w przypadku porównania ADA z UST. W każdym z wariantów analizy wrażliwości terapia ADA jest terapią tańszą niż terapia za pomocą wymienionych komparatorów. Zmiana jakościowa wyników, w przypadku porównania ADA z ETA50 (na niekorzyść ADA) ma miejsce przy przyjęciu naliczania kosztów etanerceptu na podstawie komunikatów DGL, a w przypadku porównania ADA z INF (na korzyść ADA) w przypadku wyznaczenia kosztu infliksymabu na podstawie aktualnego obwieszczenia refundacyjnego.

Wyniki z RSS

W przypadku analizy opracowanej przy uwzględnieniu RSS, wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania ADA z ETA i UST wskazują na stabilność wyników otrzymanych w zakresie różnicy kosztów. W każdym z przypadków terapia ADA jest terapią tańszą niż terapia z użyciem komparatorów. Dla porównania ADA z INF jakościowa zmiana wyników analizy (na korzyść ADA) ma miejsce w przypadku uwzględnienia maksymalnego dawkowania leków oraz przy przyjęciu kosztu infliksymabu zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia.

Po uzupełnieniu analiz względem Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań dodano wariant analizy testujący przyjęty horyzont czasowy, skracając go do 104 tygodni, czyli zakładanego czasu leczenia we wnioskowanym programie lekowym. Skrócenie horyzontu czasowego ma szczególny wpływ na wyniki porównania adalimumabu z infliksymabem – w wariantcie bez RSS następuje zmiana wnioskowania, a mianowicie infliksymab staje się terapią dominującą, tj. skuteczniejszą i tańszą od leku wnioskowanego (adalimumab jest terapią **zdominowaną**); w wariantcie z uwzględnieniem RSS **maleje** zaś o **oszczędność** uzyskiwana w związku z utratą jednego QALY wynikającą ze stosowania mniej skutecznego adalimumabu w miejsce infliksymabu – jest ona niższa niż próg opłacalności i wynosi **zł.**

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 65. 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 wnioskami?	NIE	Populacja uwzględniona w analizach jest szersza niż wnioskowana i obejmuje pacjentów kwalifikujących się już obecnie do terapii adalimumabem zgodnie z obowiązującym programem lekowym, jak i populację docelową (tj. z PASI > 10 i ≤ 18).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskami?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W łuszczycy istotną kategorię kosztową stanowią koszty pośrednie, tym niemniej perspektywa społeczna została pominięta. Zgodnie z ustawą o refundacji nie ma obowiązku przeprowadzania analizy z perspektywy społecznej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Dane o skuteczności leku wnioskowanego względem komparatorów oparto na porównaniach pośrednich, co wiąże się z ograniczoną wiarygodnością wnioskowania.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Uzasadniono 10-letni horyzont czasowy, argumentując, że czas trwania terapii biologicznej u pacjentów z łuszczycą z zasady nie przekracza 10 lat. Brak też danych wskazujących na różnicowany wpływ ocenianych interwencji na śmiertelność. Dziesięcioletni horyzont czasowy przyjmowany był również w licznych analizach ekonomicznych wykonanych dla populacji pacjentów z łuszczycą. Po wezwaniu wnioskodawcy do uzupełnienia wymagań minimalnych wykonano także wariant uwzględniający horyzont czasowy zgodny z czasem leczenia we wnioskowanym programie lekowym równym 104 tygodnie.
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	Stopy dyskontowe przyjęto zgodnie z Wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzona została jednokierunkowa i probabilistyczna analiza wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Przeprowadzona została walidacja modelu wnioskodawcy poprzez:

- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne ze stanem faktycznym aktualnym na dzień złożenia wniosku;
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Można stwierdzić, że w powyższym zakresie model jest prawidłowy, a ponadto nie zawiera błędów w użytych w nim formułach. **Model nie jest jednak adekwatny dla rozważanego problemu decyzyjnego** i nie daje możliwości dokonania oceny zasadności objęcia refundacją pacjentów z łuszczycą umiarkowaną (**PASI > 10 i ≤ 18**). Analiza kliniczna, na której oparto analizę ekonomiczną, dotyczyła leczenia dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą ze wskaźnikami PASI, DLQI i BSA większymi niż 10 (lub 12), a nie **PASI > 10 i ≤ 18**. W populacji docelowej wnioskodawca uwzględnił zarówno chorych kwalifikujących się obecnie do finansowania leczenia adalimumabem ze wskaźnikiem zaawansowania choroby PASI > 18, jak i pacjentów z łuszczycą

umiarkowaną (PASI > 10 i ≤ 18), u których obecnie adalimumab nie jest refundowany. Tym samym populacja przyjęta za docelową jest szersza niż wnioskowana. W swej istocie problem decyzyjny dotyczy natomiast zasadności objęcia refundacją leku wnioskowanego w populacji chorych z mniejszym nasileniem choroby niż pacjenci dla których lek jest już finansowany ze środków publicznych. Również wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie badań dotyczących pacjentów z łuszczycą umiarkowaną i ciężką. Swoje podejście wnioskodawca argumentuje ograniczoną dostępnością dowodów naukowych dla populacji szczególnych (o danym zakresie PASI) oraz brakiem wiarygodnych dowodów wskazujących na wpływ wyjściowego poziomu PASI na uzyskiwany efekt kliniczny. Weryfikacja założenia, że uzyskiwany efekt kliniczny nie jest zależny od wyjściowego stopnia nasilenia choroby oraz obiektywna ocena możliwych do uzyskania efektów zdrowotnych u chorych z łuszczycą umiarkowaną nie są możliwe ze względu na brak danych indywidualnych dla wyodrębnionej populacji pacjentów z **PASI > 10 i ≤ 18**. Przedstawione przez wnioskodawcę argumenty odwołujące się do wyników metaregresji Bayesowskiej oraz analizy regresji zależności wyjściowego poziomu PASI od lnOR dla PASI75 względem PLC nie są przekonujące, ponieważ dotyczą średnich wartości wyjściowego PASI z poszczególnych badań a nie danych dla indywidualnych pacjentów. Z przedstawionego przez wnioskodawcę wykresu wcale nie wynika również, że efekt terapii biologicznych jest relatywnie stały i nie zależy od wyjściowego poziomu PASI. Dodatkowo należy zauważyć, że pomimo wątpliwego braku zależności lnOR dla PASI75 od wyjściowego poziomu PASI wskaźnik PASI75 jest miarą względną efektu. Wynika z tego, że pacjenci z niskim poziomem PASI uzyskują mniejszą bezwzględną poprawę stanu zdrowia w stosunku do pacjentów z wysokim PASI (dla pacjenta z wyjściowym PASI = 10 spadek PASI75 wyniesie ok. 7,5, natomiast dla pacjenta z wyjściowym PASI = 20 spadek ten wyniesie ok. 15). Bardziej wiarygodne wyniki można byłoby otrzymać bazując na modelu uzależniającym użyteczność stanu zdrowia od wartości PASI w danym momencie, nie natomiast bazując na modelu uzależniającym wzrost użyteczności stanu zdrowia od uzyskania odpowiedzi na leczenie (bez względu czy daną odpowiedź uzyskał pacjent z początkowym PASI = 10 czy z PASI = 30).

Ponadto, badania włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się znaczną heterogennością pod względem charakterystyki pacjentów uczestniczących w badaniach, np. ze względu na stopień zaawansowania choroby, czy okresu obserwacji badań. Porównanie adalimumabu z infliksymabem, etanerceptem i ustekinumabem oparto na porównaniach pośrednich przez wspólny komparator, co zawsze obarczone jest pewnym błędem metodycznym.

Dalszym ograniczeniem modelu jest fakt, iż niektóre z przyjętych w nim założeń odbiegają od praktyki klinicznej w warunkach polskich określonej w projekcie PL ADA, co oznacza że wymodelowany przebieg leczenia może różnić się od rzeczywistego. Mianowicie:

- odpowiedź na zastosowaną terapię biologiczną zdefiniowano jako poprawę wskaźnika PASI o co najmniej 75% (odpowiedź PASI75), podczas gdy w wnioskowanym PL ADA jest to zmniejszenie wartości PASI o 75 lub poprawa wskaźnika PASI w przedziale 50%-75% wraz z jednoczesną poprawą wskaźnika DLQI o co najmniej 5 punktów. W odnalezionych badaniach klinicznych nie analizowano tak zdefiniowanego punktu końcowego, konieczne więc było przyjęcie jako odpowiedzi określonej wartości wskaźnika PASI;
- przyjęto, że wystąpienie niskiej aktywności choroby lub remisji odpowiada uzyskaniu co najmniej 90% poprawy w skali PASI (odpowiedź PASI90). Przyjęte założenie pozwala na modelowanie analizowanego punktu końcowego w oparciu o dostępne dane kliniczne, podczas gdy projekt PL nie definiuje niskiej aktywności lub remisji choroby, wynika jednak z niego że w przypadku ich stwierdzenia należy zaprzestać podawania leku;
- moment oceny efektywności terapii dla INF wyznaczono na 12 tydzień (ze względu na przyjętą długość cyklu wynoszącą 4 tygodnie), pomimo że ChPL INF wskazuje, że odpowiedź kliniczną uzyskuje się w ciągu 14 tygodni leczenia. Dodatkowo, dane dla 12 tygodnia określono na podstawie wyników badań klinicznych dla 10 tygodnia. Dla pozostałych leków moment oceny wyznaczono prawidłowo na 16 tydzień dla ADA, 12 tydzień dla ETA i 28 tydzień dla UST;
- ze względu na brak danych odnośnie skuteczności ustekinumabu w momencie oceny efektywności zastosowanego leczenia (28. tydzień terapii) jego skuteczność modelowano odmiennie niż pozostałych leków biologicznych;
- czas do utraty odpowiedzi na leczenie biologiczne modelowano na podstawie danych z zagranicznego badania obserwacyjnego Gniadecki 2015, dotyczącego krzywych czasu trwania terapii biologicznej u pacjentów z łuszczycą plackowatą w Danii (N=1277). W badaniu możliwe było przerwanie terapii z różnych przyczyn, nie określono też dokładnego schematu postępowania w trakcie terapii biologicznej, dlatego istnieje możliwość, że badanie nie odpowiada ściśle warunkom polskim. Warunki kwalifikacji do terapii w Danii odbiegają też nieco od warunków przyjętych w Polsce (wystarczające są

przeciwwskazania lub wykazanie niepowodzenia terapii miejscowej, fototerapii oraz metotreksatu, pacjenci nieodpowiadający na metotreksat muszą mieć również udokumentowaną nieskuteczność terapii lub przeciwwskazania do terapii cyklosporyną lub acytretyną, w wyjątkowych przypadkach leczenie mogą otrzymać pacjenci z PASI < 10, jako lek pierwszego wyboru proponuje się inhibitor TNF-alfa, a nie ustekinumab). Dane dostępne dla ustekinumabu, który w Danii udostępniono pacjentom w 2009 r., dotyczą krótszego okresu czasu niż dla inhibitorów TNF-alfa;

- czas trwania remisji wyznaczono za pomocą krzywych przeżycia odnalezionych w dwóch zagranicznych badaniach obserwacyjnych – włoskim Arcese 2010 i hiszpańskim Barrera 2008. Dotyczyły one niewielkiej liczby pacjentów, odpowiednio N=77 i N=66, z łuszczycą umiarkowaną i ciężką oraz przyjmowały różne definicje nawrotu choroby. Dane z tych badań dotyczą tylko stosowania etanerceptu – z braku innych danych przyjęto, że czas trwania remisji jest taki sam bez względu na zastosowany lek biologiczny;
- zgodnie z konstrukcją modelu, u pacjentów z remisją możliwe jest ponowne podjęcie terapii po nawrocie choroby. W tej sytuacji przebieg leczenia modelowany jest na podstawie tych samych danych co w przypadku pierwszej terapii, podczas gdy w takiej sytuacji skuteczność terapii może być z dużym prawdopodobieństwem inna;
- wzrost śmiertelności pacjentów z łuszczycą w porównaniu ze śmiertelnością w populacji ogólnej ustalono na podstawie publikacji bez rozróżnienia ze względu na stopień zaawansowania choroby;
- w analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, które mogą być znaczne przy długotrwałej terapii lekami biologicznymi (infekcje, a przede wszystkim bardzo kosztowne nowotwory złośliwe).

W modelu zachodziła konieczność ekstrapolacji wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych co przekłada się na niepewność oszacowań.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W analizie błędnie przyjęto koszt jednostkowy adalimumabu. Koszt za 1 mg ADA uwzględniony w analizie wnioskodawcy z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wynosi odpowiednio █████ zł (z RSS) oraz █████ zł (bez RSS). Przyjęta przez wnioskodawcę w analizie podstawowej w wariantcie bez RSS cena infliksymabu wynosząca █████ za 1 mg jest błędna, ponieważ odnosi się do ceny maksymalnej za opakowanie leku równej █████, zaproponowanej jako wyjściowa cena w ramach RSS. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym cena urzędowa wynosi natomiast █████ zł, co odpowiada cenie █████ zł za 1 mg. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że dla komparatorów uwzględniono ceny hurtowe brutto (w wariantcie bazującym na cenach z Obwieszczenia MZ), więc również dla ADA w wariantcie bez RSS należałoby uwzględnić cenę hurtową brutto – █████ zł za 1 mg. Inne podejście w sposób nieuprawniony różnicuje porównywane technologie na korzyść interwencji. Korekta zostanie wykonana w ramach obliczeń własnych Agencji.

Ponadto, parametrem budzącym kontrowersje może być przyjęta masa ciała pacjentów w kohorcie – 88,79 kg, gdyż od masy ciała zależy dawkowanie infliksymabu i ustekinumabu, mające znaczny wpływ na koszty terapii tymi lekami (przyjęcie zbyt wysokiej masy ciała może zawyżyć koszty INF i UST). Masę ciała ustalono na podstawie badań włączonych do analizy klinicznej jako średnią ważoną liczbą pacjentów z wyłączeniem publikacji podających jedynie mediany. Tak wyznaczona masa ciała jest bardzo zbliżona do średniej ważonej uzyskanej tylko na podstawie badań dla adalimumabu (89,38 kg). W obliczeniach przyjęto dawkę leku na podanie wynikającą ze średniej masy ciała i dawkowania infliksymabu ($88,79 \times 5 = 443,93$ mg). Masa ciała pacjentów była testowana jako parametr niepewny w analizie wrażliwości - obliczono masę ciała pacjenta, przy której zmienia się liczba fiolek przypadająca na podanie leku i okazało się, że aby na jedno podanie przypadają 4 fiołki leku, masa ciała pacjenta powinna być nie większa niż 80 kg, zaś aby na jedno podanie przypadają 6 fiołek leku, masa ciała pacjenta musi wynosić przynajmniej 120 kg. Takie wartości graniczne przyjęto w analizie wrażliwości dla porównania adalimumabu z infliksymabem.¹³ W analizie wrażliwości przeprowadzono również obliczenia przy uwzględnieniu niewykorzystanej części leku. W analizie podstawowej przeprowadzono obliczenia bez uwzględnienia niewykorzystanej części leków (*without wastage*), ponieważ zgodnie z zasadami rozliczania świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom - niewykorzystane części postaci leku nie podlegają rozliczeniu, więc koszty niewykorzystanych części opakowań nie obciążają budżetu płatnika publicznego, lecz świadczeniodawcę.

¹³ Należy zauważyć, że przyjęty sposób testowania masy ciała w rzeczywistości można odnieść do testowania założenia o uwzględnieniu *wastage*.

W przypadku porównania z ustekinumabem, w analizie podstawowej przyjęto, że masa ciała pacjentów ma rozkład normalny o średniej i odchyleniu standardowym przyjętym w analizie na podstawie charakterystyki pacjentów uczestniczących w włączonych badaniach klinicznych. Na tej podstawie wyznaczono odsetek pacjentów o masie ciała powyżej 100 kg (przy wadze powyżej 100 kg zmienia się dawka UST z 45 do 90 mg) – wynosi on 35,50%. W analizie podstawowej przyjęto zatem, że 67,50% pacjentów przyjmuje ustekinumab w dawce 45 mg, zaś 32,50% - w dawce 90 mg. Ostatecznie oznacza to, że średnia dawka ustekinumabu w kohorcie pacjentów wynosi **59,62 mg**. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy założeniu, że wszyscy pacjenci przyjmują dawkę niższą – 45 mg oraz przy założeniu, że wszyscy pacjenci przyjmują dawkę wyższą – 90 mg.

Przyjęte średnie dawkowanie ustekinumabu ma duże znaczenie dla ustalenia kosztów, natomiast należy zwrócić uwagę, że w analizie podstawowej przyjęto skuteczność leku dla dawki 45 mg. Przy wyższej dawce leku obserwuje się wyższą skuteczność ustekinumabu, więc w ten sposób mogło dojść do zaniżenia efektów zdrowotnych związanych ze stosowaniem ustekinumabu jako komparatora dla adalimumabu.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Co do poprawności wprowadzonych danych wejściowych nie zidentyfikowano błędów, jedynie w arkuszu Probabilities w komórce D15 znajduje się wartość 1,10, a powinno być 1,11, co nie ma wpływu na wyliczoną średnią wartość MR.

Porównując założenia modelu wnioskodawcy z założeniami innych modeli ekonomicznych ocenianych przez Agencję, a dotyczących leczenia biologicznego w łuszczycy plackowatej można zwrócić uwagę, że:

- do analizy skuteczności adalimumabu - na której opiera się analiza ekonomiczna - wnioskodawca włączył badanie Asahina 2010, które zostało wykluczone z analizy przy uprzedniej ocenie zasadności objęcia refundacją Humiry w 2013 r. czy ocenie zasadności objęcia refundacją produktu leczniczego Remsima w 2015 r. ze względu na niewłaściwą populację. Uwzględnienie tego badania jest kontrowersyjne ponieważ dotyczy ono populacji japońskiej, z wyższym nasileniem choroby niż w innych badaniach (średnia wartość PASI chorych zakwalifikowanych do badania wynosiła 28,36). Jednocześnie badanie to było uwzględniane w opracowaniach w których dotyczących skuteczności leków biologicznych w łuszczycy plackowatej, testowano też jego wpływ na wyniki;
- analizy dla leków Remsima i Stelara wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym zamiast 10-letniego;
- występują niewielkie różnice w przyjmowanej średniej masie ciała pacjentów (w niniejszej analizie – 88,79 kg, w analizie dla leku Remsima oraz równolegle ocenianej analizie dla leku Stelara – 87 kg) i odsetku chorych z masą ciała powyżej 100 kg co ma wpływ na dawkowanie UST (w niniejszej analizie – 32,50%, w analizie dla leku Remsima – 26,3% oraz w równolegle ocenianej analizie dla leku Stelara – 28,7%). Założenia te były testowane w analizie wrażliwości;
- przyjęto odmienne źródła odnośnie bazowej użyteczności stanów zdrowia i średnich zmian użyteczności stanów zdrowia w zależności od uzyskanej odpowiedzi PASI. Założenia testowano w analizie wrażliwości;
- występują różnice odnośnie oceny wzrostu śmiertelności pacjentów z łuszczycą w odniesieniu do osób z populacji generalnej, co nie powinno mieć znaczenia dla wyników inkrementalnych.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia własne wykonano w wariancie bez RSS przy założeniu uwzględnienia marży hurtowej dla leku wnioskowanego, podobnie jak dla komparatorów, i przy ograniczeniu czasu stosowania infliksymabu do 96 tygodni zgodnie z obowiązującym programem lekowym.

Przy przyjęciu powyższych założeń, w wariancie **bez uwzględnienia RSS** inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania adalimumabu w miejsce etanerceptu w dawce początkowej 50 mg wynosi **234,17 tys. zł**, a w przypadku początkowej dawki etanerceptu równej 100 mg **150,96 tys. zł**, więc jest wyższy od aktualnego progu opłacalności w wysokości 119 577 zł (terapia ADA nie jest kosztowo-użyteczna względem terapii etanerceptem). Utrata jednego QALY w przypadku zastosowania adalimumabu w miejsce infliksymabu pozwala zaoszczędzić **28,06 tys. zł**, zaś w miejsce ustekinumabu **483,39 tys. zł**.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez AOTMiT wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy

wysokości progu¹⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji, została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 66. Wyniki obliczeń własnych AOTMiT w wariancie bez RSS

Kategoria	Cena za mg [zł]	Cena za opakowanie [zł]
ADA vs ETA50	30,92	2 473,73
ADA vs ETA100	44,30	3544,24
ADA vs INF	26,52	2 121,86
ADA vs UST	90,45	7 236,25

Należy zwrócić uwagę, że dla porównania z infliksymabem i ustekinumabem nie ma miejsca uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (adalimumab jest interwencją mniej skuteczną), a więc cena progowa w tym przypadku to cena przy której za utratę jednego QALY uzyskiwana jest oszczędność w wysokości progu opłacalności.

Analiza minimalizacji kosztów

Analiza minimalizacji kosztów (wszystkie leki są stosowane 520 tygodni)

W 10-letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu jednakowych efektywności leków, terapia ADA jest droższa od terapii INF, natomiast tańsza od terapii ETA50, ETA100 i UST. Różnica kosztów ADA względem ETA50 wynosi [redacted] zł, względem ETA100 wynosi [redacted] tys. zł, względem INF wynosi [redacted] tys. zł, zaś względem UST wynosi [redacted] tys. zł.

Cena opakowania preparatu Humira (cena zbytu netto) przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero, wynosi [redacted] dla porównania z ETA50, [redacted] dla porównania z ETA100, [redacted] dla porównania z INF oraz [redacted] zł dla porównania z UST.

Dodatkowo dla porównania ADA z UST wykonano obliczenia uwzględniające RSS dla interwencji, jak i RSS dla komparatora, wiadomy w związku z prowadzoną obecnie w AOTMiT oceną wniosku o objęcie refundacją leku Stelara (ustekinumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”.

W ramach RSS wnioskodawca dla leku Stelara (ustekinumab) [redacted]

¹⁴ 119 577 zł.

5.4. Komentarz Agencji

Analiza ekonomiczna nie jest adekwatna dla rozważanego problemu decyzyjnego i nie daje możliwości dokonania oceny zasadności objęcia refundacją pacjentów z łuszczycą umiarkowaną (**PASI > 10 i ≤ 18**). Analiza kliniczna, na której oparto analizę ekonomiczną, dotyczyła leczenia dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą ze wskaźnikami PASI, DLQI i BSA większymi niż 10 (lub 12), a nie **PASI > 10 i ≤ 18**. W populacji docelowej wnioskodawca uwzględnił zarówno chorych kwalifikujących się obecnie do finansowania leczenia adalimumabem ze wskaźnikiem zaawansowania choroby PASI > 18, jak i pacjentów z łuszczycą umiarkowaną (PASI > 10 i ≤ 18), u których obecnie adalimumab nie jest refundowany. Tym samym populacja przyjęta za docelową jest szersza niż wnioskowana. W swej istocie problem decyzyjny dotyczy natomiast zasadności objęcia refundacją leku wnioskowanego w populacji chorych z mniejszym nasileniem choroby niż pacjenci dla których lek jest już finansowany ze środków publicznych. Również wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie badań dotyczących pacjentów z łuszczycą umiarkowaną i ciężką. Swoje podejście wnioskodawca argumentuje ograniczoną dostępnością dowodów naukowych dla populacji szczególnych (o danym zakresie PASI) oraz brakiem wiarygodnych dowodów wskazujących na wpływ wyjściowego poziomu PASI na uzyskiwany efekt kliniczny. Weryfikacja założenia, że uzyskiwany efekt kliniczny nie jest zależny od wyjściowego stopnia nasilenia choroby oraz obiektywna ocena możliwych do uzyskania efektów zdrowotnych u chorych z łuszczycą umiarkowaną nie są możliwe ze względu na brak danych indywidualnych dla wyodrębnionej populacji pacjentów z **PASI > 10 i ≤ 18**. Przedstawione przez wnioskodawcę argumenty odwołujące się do wyników metaregresji Bayesowskiej oraz analizy regresji zależności wyjściowego poziomu PASI od lnOR dla PASI75 względem PLC nie są przekonujące, ponieważ dotyczą średnich wartości wyjściowego PASI z poszczególnych badań a nie danych dla indywidualnych pacjentów. Z przedstawionego przez wnioskodawcę wykresu wcale nie wynika również, że efekt terapii biologicznych jest relatywnie stały i nie zależy od wyjściowego poziomu PASI. Dodatkowo należy zauważyć, że pomimo wątpliwego braku zależności lnOR dla PASI75 od wyjściowego poziomu PASI wskaźnik PASI75 jest miarą względną efektu. Wynika z tego, że pacjenci z niskim poziomem PASI uzyskują mniejszą bezwzględną poprawę stanu zdrowia w stosunku do pacjentów z wysokim PASI (dla pacjenta z wyjściowym PASI = 10 spadek PASI75 wyniesie ok. 7,5, natomiast dla pacjenta z wyjściowym PASI = 20 spadek ten wyniesie ok. 15). Bardziej wiarygodne wyniki można byłoby otrzymać bazując na modelu uzależniającym użyteczność stanu zdrowia od wartości PASI w danym momencie, nie natomiast bazując na modelu uzależniającym wzrost użyteczności stanu zdrowia od uzyskania odpowiedzi na leczenie (bez względu czy daną odpowiedź uzyskał pacjent z początkowym PASI = 10 czy z PASI = 30).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet (BIA) i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków Narodowego Funduszu Zdrowia w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, w ramach proponowanego programu lekowego, produktu leczniczego Humira (adalimumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej (tzn. u których ocena nasilenia procesu łuszczycowego wynosi: **PASI > 10**, **BSA > 10%** oraz **DLQI > 10**), u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły działania niepożądane po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej, w tym cyklosporyny, retinoidów, metotreksatu lub metody PUVA.

Aktualnie preparat Humira finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” u pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, u których **PASI > 18**, **BSA > 10%** oraz **DLQI > 10**.

W analizie założono, zgodnie z zapisami projektu proponowanego programu lekowego, że zakres refundacji terapii adalimumabem zostanie rozszerzony:

- 1) maksymalny czas leczenia adalimumabem zostanie wydłużony (w scenariuszu nowym) z 48 do 104 tygodni;
- 2) pacjenci z PASI od > 10 do 18 punktów, obecnie niekwalifikujący się do programu lekowego, będą mogli otrzymać leczenie adalimumabem (w scenariuszu nowym).

W analizie przyjęto, że populację docelową stanowią dorośli pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, u których uzyskano ocenę nasilenia procesu łuszczycowego wyrażoną jako: **PASI > 10**, **BSA > 10%** oraz **DLQI > 10** oraz u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły działania niepożądane po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej, w tym cyklosporyny, retinoidów, metotreksatu lub metody PUVA. Populacja ta obejmuje populację szerszą niż populacja pacjentów, w której aktualnie finansowane jest leczenie łuszczycy plackowatej za pomocą adalimumabu.

Leczenie łuszczycy plackowatej przy użyciu leków biologicznych finansowane jest ze środków publicznych w Polsce od 1 lipca 2010 roku, początkowo w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (świadczenie nr 5.51.01.0009040 - „Ciężka łuszczycy”, grupa o kodzie J40), a od 6 kwietnia 2011 roku w ramach lecznictwa szpitalnego (w ramach katalogu świadczeń odrębnych – świadczenie numer 5.52.01.0001490 „Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy” oraz katalogu do sumowania – 5.53.01.0001436 (wcześniej: 5.53.01.0001430) „Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”). Od stycznia 2013 roku leczenie łuszczycy plackowatej finansowane jest także w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”. Pierwszym lekiem dostępnym w ramach rzeczonoego programu był ustekinumab, następnie od 1 lipca 2013 roku adalimumab, od listopada 2014 roku etanercept, a od lipca 2015 także infliksymab. Wraz z objęciem refundacją wymienionych leków w ramach programu lekowego zakończono ich finansowanie w ramach lecznictwa szpitalnego, poza infliksymabem, który obecnie dostępny jest w ramach programu lekowego oraz lecznictwa szpitalnego. Należy zauważyć, że leki dostępne w ramach lecznictwa szpitalnego można było stosować u pacjentów z **PASI > 10**, **BSA > 10%** oraz **DLQI > 10**, natomiast w ramach programu lekowego u pacjentów z **PASI > 18**, **BSA > 10%** oraz **DLQI > 10** (pozostałe kryteria kwalifikacji do leczenia są bardzo zbliżone), jedynie w przypadku infliksymabu (produkt leczniczy Remsima) istnieje możliwość stosowania go w ramach programu lekowego u pacjentów z **PASI > 10**, **BSA > 10%** oraz **DLQI > 10**. Do programu lekowego włączani są pacjenci w wieku powyżej 18 lat (wyjątek stanowi terapia etanerceptem, do której zakwalifikowani mogą być pacjenci w wieku 6 lat lub powyżej).

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która jest tożsama perspektywie poszerzonej NFZ + pacjent (oszacowano, że dzienny koszt leczenia wspomagającego, którego koszty ponosi pacjent, wynosi 0,11 PLN, uwzględnienie tych kosztów wpływa na wyniki na poziomie ok. 0,1%).

Analiza została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że począwszy od 1 marca 2016 roku refundacja adalimumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej odbywać się będzie w ramach proponowanego programu lekowego. W analizie założono, że obowiązujące zasady finansowania pozostałych leków biologicznych (etanerceptu, ustekinumabu i infliksymabu) stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej w Polsce nie ulegną zmianie.

W BIA wnioskodawcy porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach:

- 1) Scenariusz aktualny obrazuje obecnie obowiązujący status refundacyjny, zgodnie z którym chorzy z punktacją PASI od > 10 do 18 (mimo wartości wskaźników DLQI > 10 i BSA >10) nie kwalifikują się do leczenia adalimumabem w programie lekowym i otrzymują jedynie leczenie wspomagające (metotreksat). Chorzy z populacji PASI > 18 otrzymują leczenie adalimumabem przez maksymalnie 48 tygodni. Infliksymab stosowany jest w ramach leczenia szpitalnego. Wszyscy chorzy nieleczeni biologicznie otrzymują leczenie wspomagające (metotreksat).
- 2) Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatu Humira w ramach wnioskowanego, rozszerzonego programu leczenia łuszczycy plackowatej, w którym chorzy z punktacją PASI od > 10 do 18 mogą być kwalifikowani do leczenia adalimumabem, a terapia ta może trwać do 104 tygodni. W przypadku ustekinumabu oraz etanerceptu w dalszym ciągu do programu są włączani pacjenci, u których uzyskano PASI większe niż 18, DLQI, BSA > 10, natomiast leczenia trwa maksymalnie do 48 tygodni (terapia ustekinumabem) oraz do 24 tygodni (terapia etanerceptem). Infliksymab stosowany jest w ramach leczenia szpitalnego. Wszyscy chorzy nieleczeni biologicznie otrzymują leczenie wspomagające (metotreksat).

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zauważyć, że w ramach niniejszej analizy przyjęto założenie, że infliksymab jest refundowany jedynie w ramach leczenia szpitalnego podczas gdy od lipca 2015 roku infliksymab dostępny jest również w ramach programu lekowego. Zmiana ta nie powinna mieć znacznego wpływu na wyniki analizy i może się wiązać jedynie ze wzrostem kosztów stosowania infliksymabu związanych z kwalifikacją do programu lekowego oraz monitorowaniem leczenia, koszty te można uznać za pomijalne w stosunku do kosztów samej substancji czynnej.

Produkt leczniczy Humira (adalimumab) jest aktualnie refundowany w ramach grupy limitowej 1050.1, „blokery TNF – adalimumab”, gdzie limit finansowania jest równy cenie hurtowej brutto leku, założono, że sytuacja ta nie ulegnie zmianie w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

W celu wyznaczenia liczebności populacji docelowej skompilowano polskie dane demograficzne oraz dane epidemiologiczne dotyczące chorobowości łuszczycy w krajach europejskich z podziałem na grupy wiekowe. W kolejnych krokach oszacowano odsetek pacjentów z łuszczycą plackowatą, odsetek pacjentów objętych opieką dermatologiczną oraz odsetek pacjentów z ciężką postacią choroby (określoną jako PASI > 10, DLQI > 10 i BSA > 10%, a także zdefiniowaną alternatywnie zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego jako PASI > 18, DLQI > 10 i BSA > 10%). Ostatecznie oszacowano odsetek pacjentów nieodpowiadających na klasyczne metody leczenia systemowego oraz mających przeciwwskazania i/lub nietolerancję do stosowania takich metod leczenia.

Wprowadzenie proponowanego programu lekowego obok poszerzenia kryteriów kwalifikacji do leczenia adalimumabem w leczeniu łuszczycy plackowatej (patrz wyżej) doprowadzi również do wydłużenia

maksymalnego czasu trwania terapii adalimumabem w ramach programu lekowego (z 48 tygodni do 104 tygodni). Zmiana ta, obok poszerzenia dostępności refundacyjnej dla adalimumabu, może wywrzeć dodatkowy wpływ na wzrost liczby pacjentów aktywnie leczonych za pomocą tego leku względem liczby pacjentów leczonych za pomocą pozostałych leków biologicznych.¹⁵ W związku z tym rozpowszechnienie leków biologicznych w rozważanych scenariuszach analizy opracowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia w populacji docelowej z uwzględnieniem obydwu zmian.

Populację docelową analizy zdefiniowano w oparciu o zapisy projektu proponowanego programu lekowego. Kryteria włączenia do nowego programu sformułowano następująco:

- pacjenci w wieku 18 lat i powyżej,
- pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego,
- pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami: PASI > 10, DLQI > 10, BSA > 10%,
- pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej:
 - leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15 mg/tydzień oceniane po trzech miesiącach,
 - leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach,
 - leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach,
 - leczenie metodą PUVA (psoralen + UVA), oceniane po trzech miesiącach

lub pacjenci, u których występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej, przy czym przeciwwskazania do stosowania terapii ogólnej muszą być oparte na charakterystyce produktu leczniczego lub aktualnej wiedzy medycznej lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie.

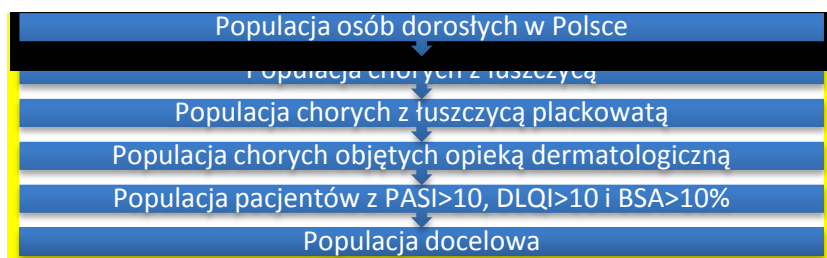
Liczebność populacji docelowej wyznaczono w analizie kompilując polskie dane demograficzne z danymi epidemiologicznymi odnalezionymi w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych oraz niesystematycznego przeszukania zasobów Internetu.

Na podstawie danych demograficznych Głównego Urzędu Statystycznego dokonano prognozy liczby osób dorosłych w Polsce na lata 2016-2018. Nie odnaleziono wiarygodnych danych dotyczących chorobowości łuszczycy w Polsce, w związku z tym w obliczeniach wykorzystano dane zagraniczne, które pozwoliły na wyznaczenie chorobowości łuszczycy z podziałem na grupy wiekowe. Wyznaczone współczynniki chorobowości skompilowano z prognozowanymi liczbami dorosłych w latach 2016-2018 uzyskując liczbę pacjentów z łuszczycą w Polsce w tych latach.

W kolejnych krokach na podstawie badań epidemiologicznych wyznaczono odsetek chorych z łuszczycą plackowatą w populacji chorych z łuszczycą, odsetek pacjentów z łuszczycą plackowatą objętych opieką dermatologiczną oraz odsetek pacjentów z oceną procesu łuszczycowego wyrażoną jako wartość wskaźników PASI, BSA oraz DLQI powyżej 10. Na tym etapie obliczeń wyznaczono dodatkowo odsetek pacjentów z oceną procesu łuszczycowego wyrażoną poprzez PASI > 18, DLQI > 10 i BSA > 10%. Odsetek ten posłużył w analizie do oszacowania liczebności populacji pacjentów aktualnie kwalifikujących się do leczenia biologicznego w ramach programu lekowego. Ostatnim parametrem wykorzystanym do oszacowania liczebności populacji docelowej był odsetek pacjentów, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej lub u których występują przeciwwskazania i/lub nietolerancja na takie leczenie.

Poniżej przedstawiono schemat szacowania wielkości populacji docelowej.

¹⁵ Dodatkowo nowy program zmniejsza wartość współczynnika PASI przy ponownym włączeniu do programu na PASI>8 [w obowiązującym programie: PASI>10] czego nie uwzględniono w analizie wnioskodawcy, ale powinno to mieć minimalny wpływ na wyniki.



Rysunek 2. Schemat kalkulacji liczebności populacji docelowej

W poniższej tabeli przedstawiono poszczególne dane wykorzystane podczas szacowania wielkości populacji docelowej.

Tabela 67. Dane wykorzystane podczas szacowania wielkości populacji docelowej

Parametr	Wartość	Źródło	Prognoza		
			III-XII 2016	2017	I-II 2018
Populacja dorosłych w Polsce	-	GUS*	31 535 451	31 515 230	31 490 346
Chorzy z łuszczycą	ok. 3,11%	Augustin 2010	981 532	984 777	987 972
Chorzy z łuszczycą plackowatą	76,48%	Dubertret 2006, Van de Kerkhof 2008	750 690	753 173	755 616
Chorzy objęci opieką dermatologiczną	32,84%	Van de Kerkhof 2008	246 524	247 339	248 142
Pacjenci z wartościami współczynników PASI, BSA i DLQI powyżej 10	33,10%	Palotai 2010	81 594	81 864	82 130
Pacjenci z wartościami współczynników PASI > 18, BSA i DLQI powyżej 10	20,52 %	Palotai 2010	50 586	50 753	50 918
Populacja docelowa w proponowanym programie lekowym (PASI, BSA i DLQI powyżej 10)	11,48%*	Palotai 2010, Feldman 2005	9 368	9 399	9 430
Populacja docelowa w aktualnym programie lekowym (PASI > 18, BSA i DLQI powyżej 10)			5 808	5 827	5 846

* - Prognoza ludności Polski na lata 2008-2035; ** - odsetek pacjentów z brakiem odpowiedzi na co najmniej dwie różne terapie klasyczne lub z brakiem tolerancji / przeciwwskazaniami do takich terapii.

Komentarz analityka AOTMiT:

Można przedstawić alternatywne szacowanie wielkości populacji docelowej polegające na uwzględnieniu odsetka chorych z łuszczycą kwalifikujących się do leczenia biologicznego w Wielkiej Brytanii na podstawie publikacji NICE 2012¹⁶. Odsetek ten oszacowano na 3% (jako wartość minimalną podano 1,1%, jako wartość maksymalną 5%). Uwzględniając powyższe odsetki i liczbę chorych na łuszczycę plackowatą w Polsce można oszacować liczbę pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego na 22 520 (min. 8 258; maks. 37 535). Szacunki te są jednak obarczone dużą niepewnością, ponieważ w publikacji NICE 2012 nie

sprecyzowano kryteriów kwalifikacji do terapii biologicznej. Szacunki autorów BIA wnioskodawcy mieszczą się z przedziałem oszacowanym na podstawie powyższej publikacji (zbliżone są do wartości minimalnej). Dodatkowo w publikacji NICE 2012 przedstawiono informację, że do leczenia biologicznego w Wielkiej Brytanii kwalifikuje się ok. 18 000 pacjentów, uwzględniając wielkość populacji Wielkiej Brytanii oraz wielkość populacji Polski, można oszacować, że w Polsce będzie około 11 500 pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego, szacunek ten zbliżony jest do oszacowań autorów BIA wnioskodawcy. Szacunki na podstawie powyższej publikacji wykorzystano obliczając wielkość populacji docelowej w AWA dla leku Stelara (ustekinumab).

Pewne wątpliwości budzi uwzględnienie odsetka chorych objętych opieką dermatologiczną, teoretycznie do proponowanego programu lekowego mogą kwalifikować się wszyscy pacjenci z łuszczycą plackowatą z PASI, BSA i DLQI >10, bez względu na chęć poszukiwania leczenia. Przyjmując powyższą wielkość populacji docelowej z PASI, BSA i DLQI >10 można oszacować na około 28 600 pacjentów (z PASI > 18, BSA i DLQI >10 na około 17 700 pacjentów). Jest to jednak wartość maksymalna, ponieważ trudno spodziewać się, że do programu lekowego zostanie zakwalifikowany pacjent, który nie poszukuje opieki dermatologicznej.

Schematy dawkowania poszczególnych leków przyjęto zgodnie z obowiązującym i proponowanym programem lekowym w terapii łuszczycy plackowatej oraz odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych. W analizie zastosowano roczną liczbę dawek leków i roczną liczbę podań przypadającą na jednego pacjenta na podstawie analizy ekonomicznej.

W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- leki biologiczne,
- diagnostyka (kwalifikacja do leczenia),
- podanie leków biologicznych,
- monitorowanie terapii biologicznej,
- terapia wspomagająca.

Pominięte zostały koszty działań niepożądanych, koszty bezpośrednie niemedyczne oraz koszty pośrednie (brak perspektywy społecznej).

Koszty adalimumabu uzyskano od wnioskodawcy. Koszty pozostałych leków oraz koszty świadczeń medycznych określono na podstawie aktualnego wykazu leków refundowanych, komunikatów DGL NFZ i katalogów NFZ dotyczących wyceny świadczeń medycznych (koszty aktualne na dzień przekazywania AWA).

Komentarz analityka AOTMiT:

Koszt za 1 mg ADA uwzględniony w analizie wnioskodawcy z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wynosi odpowiednio [redacted] (z RSS) oraz [redacted] (bez RSS). Cena hurtowa brutto opakowania zawierającego 2 ampułko-strzykawki po 40 mg leku wynosi [redacted] (zgodnie z wnioskiem refundacyjnym oraz aktualnym Obwieszczeniem MZ), a więc cena za 1 mg ADA wynosi [redacted]. Jednak wnioskodawca w swoich obliczeniach w analizie podstawowej w wariantcie bez RSS błędnie przyjął, że cena adalimumabu za 1 mg wynosi [redacted], co odnosi się do ceny maksymalnej za opakowanie leku równej [redacted] zaproponowanej jako wyjściowa cena w ramach RSS. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym cena urzędowa wynosi natomiast [redacted], co odpowiada cenie [redacted] za 1 mg. Wynika stąd, że cena [redacted] (uwzględniona przez autorów analizy cena za 1 mg ADA bez RSS) jest błędną ceną leku bez RSS, gdyż zgodnie z wnioskiem refundacyjnym cena zbytu za 1 mg ADA (nie uwzględniająca marży hurtowej) wynosi [redacted]. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że dla pozostałych leków uwzględniono ceny hurtowe brutto (w wariantcie bazującym na cenach z Obwieszczenia MZ), więc również dla ADA w wariantcie bez RSS należałoby uwzględnić cenę hurtową brutto – [redacted]. Podejście wnioskodawcy w sposób nieuprawniony różnicuje porównywane technologie na korzyść interwencji. Korekta zostanie wykonana w ramach obliczeń własnych Agencji.

Dane dotyczące ceny jednostki etanerceptu oraz ustekinumabu zaczerpnięto z aktualnego na dzień złożenia wniosku refundacyjnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r. Ceny nie uległy zmianie w stosunku do aktualnie obowiązującego Obwieszczenia i zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy ceny hurtowe brutto wynoszą 20,98 PLN za jednostkę etanerceptu i 325,08 PLN za jednostkę ustekinumabu.

Komentarz analityka AOTMiT:

Na podstawie wniosku złożonego do Ministerstwa Zdrowia i ocenianego równolegle w AOTMiT na podstawie zlecenia z dnia 17 lipca 2015 r., znak PLA.4600.245.2015.5.RS w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” można stwierdzić, że [REDACTED]

Dodatkowo w analizie określono koszty obu leków (etanercept i ustekinumab) na podstawie komunikatu DGL NFZ informującego o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków wykorzystanych w programach lekowych i chemioterapii w 2014 r. Ceny leków oszacowano na 19,30 PLN za 1 mg etanerceptu i 252,02 PLN za 1 mg ustekinumabu.

Biorąc pod uwagę sposób finansowania infliksymabu w momencie składania wniosku refundacyjnego (w ramach lecznictwa szpitalnego) koszt 1 mg tego leku został wyznaczony na podstawie odnalezionych ogłoszeń o zamówieniach publicznych dotyczących analizowanej substancji czynnej. W celu wyznaczenia kosztu jednostki infliksymabu na podstawie odnalezionych 5 ogłoszeń o zamówieniach dotyczących dostawy tego leku wyodrębniono wielkość zamówienia oraz cenę wybranej oferty. Koszt 1 mg infliksymabu w analizie wyznaczono jako średnią z cen za 1 mg tego leku uzyskanych z poszczególnych ogłoszeń ważoną wielkością tych zamówień i oszacowano na 12,34 PLN – cenę tą konserwatywnie przyjęto w ramach analizy podstawowej.

W obliczeniach przeprowadzonych w ramach analizy wrażliwości uwzględniono alternatywne koszty infliksymabu wyznaczone na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualnego na dzień 1 marca 2015 r. (15,08 PLN za 1 mg, co jest zgodne z kosztem aktualnym) oraz komunikatu DGL NFZ (14,05 PLN za 1 mg).

Zasady wyceny świadczeń związanych z podaniem leków biologicznych przyjęto na podstawie Zarządzenia nr 14/2015/DGL z dnia 11 marca 2015 r. Zgodnie z treścią odpowiednich Charakterystyk Produktu Leczniczego w przypadku adalimumabu, etanerceptu i ustekinumabu podanie leku następuje w trybie ambulatoryjnym (kod procedury: 5.08.07.0000004, koszt podania 104 PLN, tj. 2 pkt x 52 PLN). W przypadku infliksymabu wymagana jest hospitalizacja pacjenta, a koszt określono na podstawie Zarządzenia nr 81/2014/DSOZ z dnia 5 grudnia 2014 r. (kod procedury: 5.52.01.0001490, koszt podania 104 PLN, tj. 2 pkt x 52 PLN).

Koszt związany z monitorowaniem terapii lekami biologicznymi uzyskano na podstawie Zarządzenia nr 14/2015/DGL dla diagnostyki w programie leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (kod procedury: 5.08.08.0000054). Roczna wycena monitorowania terapii biologicznej to 14,4 pkt x 52 PLN = 748,8 PLN.

Koszt kwalifikacji do leczenia uzyskano na podstawie procedury kwalifikacji i weryfikacji leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (kod procedury: 5.08.07.0000011) i wynosi on 325 PLN (6,25 pkt x 52 PLN).

W ramach analizy koszt monitorowania terapii i kwalifikacji do leczenia naliczono tylko w przypadku leków biologicznych finansowanych w ramach programu lekowego (adalimumab, etanercept, ustekinumab), ponieważ w przypadku infliksymabu stosowanego w ramach lecznictwa szpitalnego, koszty te wliczone są w koszt podania leku.

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zauważyć, że w ramach niniejszej analizy przyjęto założenie, że infliksymab jest refundowany jedynie w ramach lecznictwa szpitalnego podczas gdy od lipca 2015 roku infliksymab dostępny jest również w ramach programu lekowego. Zmiana ta nie powinna mieć znacznego wpływu na wyniki analizy i może się wiązać jedynie ze wzrostem kosztów stosowania infliksymabu związanych z kwalifikacją do programu lekowego oraz monitorowaniem leczenia, koszty te można jednak uznać za pomijalne w stosunku do kosztów samej substancji czynnej.

Koszt terapii wspomagającej oszacowano przy założeniu, że po zakończeniu leczenia biologicznego stosowany jest tylko metotreksat wiennej dawce równej 2,5 mg. Koszt 1 DDD leku określono jako średnią ważoną kosztów 1 DDD substancji czynnej określonych dla preparatów zawierających metotreksat w formie doustnej refundowanych w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Ceny poszczególnych preparatów określono w analizie zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia aktualnym na dzień 1 marca 2015 r. Wagi poszczególnych preparatów określono na podstawie komunikatu DGL NFZ. Koszt metotreksatu był jedynym kosztem uwzględnionym w analizie, w przypadku którego dochodzi do współpłacenia płatnika publicznego i pacjentów. Średni koszt dziennej dawki metotreksatu ponoszony przez pacjenta jest niewielki (wynosi 0,11 PLN) i nie ma wpływu na wydatki inkrementalne analizy (ich procentowa zmiana przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów oraz przy uwzględnieniu perspektywy płatnika

publicznego wynosi około 0,1%). Z tego względu przyjęto, że jest to koszt pomijalny i jako główne wyniki w dokumencie przedstawiono te uzyskane przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego.

W analizie uwzględniono również koszt monitorowania terapii wspomagającej jako równy obowiązującej stawce kapitacyjnej określonej przez NFZ dla świadczeń lekarza POZ (na podstawie Zarządzenia Nr 85/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna). Koszty procedury są naliczane na zasadach ryczałtu rocznego. Terapia metotreksatem nie wymaga specjalistycznych badań diagnostycznych, z tego względu najpewniej generowane w związku z jej prowadzeniem koszty są nieznaczące. Omawiana kategoria kosztowa została uwzględniona w analizie w celu prezentacji możliwie najpełniejszego obrazu kosztów związanych z leczeniem biologicznym, stanowi ona jednakże znikomą część kosztów ponoszonych na leczenie pacjentów z łuszczycą plackowatą, stosujących leki biologiczne. Roczny koszt monitorowania terapii wspomagającej oszacowano na 140,04 PLN.

Dane uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć w związku z tym autorzy BIA wnioskodawcy przeprowadzili jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- parametry populacyjne:
 - wariant A: chorobowość łuszczycy plackowatej,
 - wariant B: odsetek pacjentów z łuszczycą plackowatą w populacji osób z łuszczycą,
 - wariant C: odsetek pacjentów, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej oraz u których występują przeciwwskazania i/lub nietolerancja na takie leczenie,
- wariant D: rozpowszechnienie leków biologicznych w populacji docelowej,
- wariant E: udziały poszczególnych substancji czynnych w rynku leków biologicznych,
- wariant F: dawkowanie leków biologicznych,
- wariant G: częstość podania leków biologicznych,
- wariant H: założenia analizy ekonomicznej odnośnie różnic w efektywności leków biologicznych (wariant wpływający na wartości dawek i częstości podania leków biologicznych),
- wariant I: koszty jednostkowe etanerceptu i ustekinumabu wyznaczone na podstawie danych z DGL,
- wariant J: koszt jednostkowy infliksymabu.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości poszczególnych parametrów testowanych w ramach analizy wrażliwości.

Tabela 68. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		
		III – XII 2016	2017	I – II 2018
Chorobowość	A0 (podstawowy)	3,11%	3,12%	3,14%
	A1	2,23%	2,23%	2,24%
Odsetek osób z łuszczycą plackowatą	B0 (podstawowy)	76,48%		
	B1	74,07%		
	B2	84,80%		
Odsetek pacjentów, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej oraz u których występują przeciwwskazania i/lub nietolerancja na takie leczenie	C0 (podstawowy)	11,48%		
	C1	9,76%		
	C2	13,60%		
Rozpowszechnienie leków biologicznych w populacji docelowej	D0 (podstawowy)	3%	4%	4%

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		
		III – XII 2016	2017	I – II 2018
	D1	11%	11%	11%
	D2	100%	100%	100%
Udziały poszczególnych substancji w rynku leków biologicznych	E0 (podstawowy)	ADA: 44% ;ETA: 20%; UST: 36%		
	E1	ADA: 55% ;ETA: 0%; UST: 45%		
Dawkowanie leków	F0 (podstawowy)	Wartości średnie		
	F1	Wartości minimalne		
	F2	Wartości maksymalne		
	F3	Alternatywne dawkowanie ETA		
	F4	Dawkowanie INF z uwzględnieniem <i>wastage</i>		
Częstość podania leków biologicznych	G0 (podstawowy)	Wartości średnie		
	G1	Wartości minimalne		
	G2	Wartości maksymalne		
Założenia analizy ekonomicznej odnośnie różnic w efektywności leków biologicznych	H0 (podstawowy)	Uwzględnione różnice w efektywności interwencji		
	H1	Brak różnic w efektywności interwencji		
Koszty jednostkowe etanerceptu i ustekinumabu	I0 (podstawowy)	Na podstawie aktualnego obwieszczenia		
	I1	Na podstawie komunikatu DGL NFZ		
Koszt jednostkowy infliksymabu	J0 (podstawowy)	Na podstawie ogłoszeń o zamówieniach publicznych		
	J1	Na podstawie aktualnego obwieszczenia		
	I1	Na podstawie komunikatu DGL NFZ		

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 69. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	III-XII 2016	2017	I-II 2018
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	9 368	9 399	9 430
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	135 (2014r.) / 144 (2015r.)**; we wnioskowanym wskazaniu: 129 (2014r.) / 136 (2015r.)		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu aktualnym	59	59	59
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	142	208	219

* - całkowita liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego łuszczycy plackowatej w Polsce;

** - stosowanie ADA w związku z rozpoznaniem łuszczycy pospolita (ICD-10 L.40.0), zgodnie z danymi przedstawionymi przez NFZ pismem znak DGL.036.91.2015.W.25199.PD z dnia 28.08.2015 r.

Przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci z populacji docelowej, którzy nie są aktywnie leczeni biologicznie stosują leczenie wspomagające metotreksatem. W poniższej tabeli przedstawiono strukturę populacji docelowej.










Tabela 70. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji w rozbiciu na poszczególne terapie

Liczba pacjentów	III-XII 2016	2017	I-II 2018
Scenariusz aktualny			
ADA	59	59	59
ETA	14	14	14
INF	56	56	56
UST	97	98	98
Razem leczonych biologicznie	225	226	226
Leczenie wspomagające	9 068	9 097	9 128
Scenariusz nowy			
ADA	142	208	219
ETA	14	14	14
INF	34	34	34
UST	97	98	98
Razem leczonych biologicznie	287	355	365
Leczenie wspomagające	8 991	8 944	8 963

Komentarz analityka AOTMiT:

Według szacunków eksperta klinicznego – Konsultanta Krajowego Dr hab. n. med. Joanny Maj – liczba pacjentów leczonych adalimumabem, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji w sprawie jego refundacji na zasadach opisanych w proponowanym programie lekowym, wyniesie od 800 do 1 000. Szacunki eksperta są znacznie wyższe od oszacowań wnioskodawcy w scenariuszu nowym (wielkość populacji oszacowana przez eksperta w ramach scenariusza aktualnego jest zbieżna z szacunkami autorów BIA wnioskodawcy). Należy zwrócić uwagę, że w przypadku liczniejszej populacji docelowej wyniki inkrementalne rosną – parametr mający największy wpływ na wyniki analizy zgodnie z analizą wrażliwości (patrz niżej).

Tabela 71. Wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria	III-XII 2016 [mln PLN]*	2017 [mln PLN]*	I-II 2018 [mln PLN]*
Wydatki ponoszone na leki biologiczne			
Adalimumab	3,41 / 	7,45 / 	1,52 / 
Etanercept	0,00	0,00	0,00
Infliksymab	-0,74	-0,87	-0,13
Ustekinumab	0,00	0,00	0,00
Razem	2,67 / 	6,58 / 	1,39 / 
Wydatki całkowite związane z finansowaniem terapii lekami biologicznymi			
Adalimumab	3,64 / 	7,94 / 	1,62 / 

Kategoria	III-XII 2016 [mln PLN]*	2017 [mln PLN]*	I-II 2018 [mln PLN]*
Etanercept	0,00	0,00	0,00
Infliksymab	-0,75	-0,89	-0,14
Ustekinumab	0,00	0,00	0,00
Razem	2,89 / ■	7,05 / ■	1,49 / ■
Wydatki łączne (z uwzględnieniem terapii wspomagającej)			
Razem	2,88 / ■	7,03 / ■	1,48 / ■

* - wyniki bez RSS / z RSS w sc. aktualnym i nowym

W związku z podjęciem pozytywnej decyzji o objęciu refundacją adalimumabu w ramach proponowanego programu lekowego całkowite wydatki NFZ wzrosną w okresie III-XII 2016 r. o 2,88 mln PLN bez RSS (■), w roku 2017 wydatki wzrosną o 7,03 mln PLN bez RSS (■), natomiast w okresie I-II 2018 r. wydatki wzrosną o 1,48 mln PLN bez RSS (■).

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 72. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Nie uwzględniono możliwości stosowania infliksymabu w ramach programu lekowego. Kryteria kwalifikacji pacjentów do stosowania infliksymabu w leczeniu szpitalnym są analogiczne z kryteriami kwalifikacji do leczenia infliksymabem w ramach programu lekowego, więc można się spodziewać, że wielkość populacji leczonej infliksymabem będzie zależna jedynie od dostępności poszczególnych form refundacji tego leku. Trudno wiarygodnie ocenić jaki wpływ na liczbę leczonych infliksymabem będzie miała ta zmiana (aktualnie infliksymab pozostaje jedynym lekiem biologicznym, który mogą stosować pacjenci z PASI od > 10 do 18, można się spodziewać, że wprowadzenie kolejnego leku adresowanego do tej populacji skutkować będzie podziałem rynku, co jest zgodne z założeniami analizy wnioskodawcy).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK / ?	<p>Szacunki odnośnie liczby pacjentów stosujących adalimumab w ramach sc. aktualnego (59 pacjentolat) są zbieżne z danymi udostępnionymi przez NFZ (pismo znak DGL.036.91.2015 W.25199.PD z dnia 28 sierpnia 2015 r.)</p> <p>Również dane odnośnie średniego wieku pacjentów zgodne są z danymi NFZ.</p> <p>Średnie roczne zużycie adalimumabu przyjęte w ramach niniejszej analizy odpowiada danym uzyskanym od NFZ, natomiast w przypadku ustekinumabu wydaje się, że w Polsce występuje niższy odsetek pacjentów z masą ciała > 100 kg (stosujących dawkę 90 mg). Wnioskodawca założył średnie dawkowanie UST na poziomie 59,62 mg podczas gdy z danych NFZ wynika, że średnia dawka to 51,15 mg. Przyjęcie takiego założenia skutkuje zawyżeniem kosztów związanych z terapią UST, nie ma jednak żadnego wpływu na inkrementalne wyniki analizy (koszty UST nie zmieniają się w zależności od scenariusza).</p> <p>Na podstawie danych NFZ nie jest możliwe jednoznaczne zweryfikowanie wiarygodności założeń uwzględnionych w ramach scenariusza nowego odnośnie wzrostu wielkości populacji docelowej.</p>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	<p>W ramach wniosku refundacyjnego wnioskodawca określił roczną wielkość dostaw leku w przypadku objęcia refundacją na poszczególne lata odpowiednio na poziomie 320 opakowań w roku 2015, 1 710 w roku 2016 oraz 2 120 w roku 2017. Horyzont czasowy obejmuje okres 2 lat począwszy od 1 marca 2016 roku, więc część roku 2016, cały rok 2017 i część roku 2018. Okres, do którego odnoszą się deklaracje z wniosku refundacyjnego nie odnosi się w pełni do horyzontu czasowego analizy. Dodatkowo oszacowana na podstawie BIA wnioskodawcy ilość zużytych opakowań leku Humira w roku 2017 wynosi około 2 700, podczas gdy deklaracja wielkości dostaw mówi jedynie o 1 710 opakowań leku (analogicznie ma się to w przypadku innych lat – wielkość oszacowana w BIA przewyższa wielkości deklarowane we wniosku refundacyjnym).</p>
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowany lek ma pozostać w grupie limitowej, w której aktualnie się znajduje.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Patrz analiza wrażliwości.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Przyjęte w analizie średnie roczne liczby dawek oraz średnie wielkości pojedynczej dawki leku wyznaczone w analizie ekonomicznej w okresie trwania aktywnego leczenia biologicznego zostały w niniejszej analizie zastosowane do liczby pacjentów z populacji docelowej leczonych biologicznie (pacjentolat terapii) w kolejnych latach analizy wyznaczonych w oparciu o wyniki analizy ekonomicznej i dane NFZ. W ten sam sposób naliczono koszty monitorowania leczenia biologicznego, gdyż zgodnie z obowiązującymi zasadami rozliczania procedur monitorowania w programach lekowych odbywa się ono na zasadzie rocznego ryczału rozliczanego proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie. W związku z tym dane dotyczące średniej liczby dawek i średniej wielkości pojedynczej dawki leku oraz kwota rocznego ryczału za diagnostykę przy uwzględnieniu zastosowanej metodyki naliczania liczebności populacji pacjentów leczonych biologicznie pozwalały na oszacowanie całkowitych wydatków płatnika na leczenie biologiczne w łuszczycy plackowatej.

Koszt kwalifikacji do terapii, naliczany jest pacjentom jednorazowo w chwili włączenia do programu (również w przypadku ponownej kwalifikacji do programu po nawrocie choroby).

Roczny koszt substancji czynnej zużytej w terapii z zastosowaniem danego leku biologicznego wyznaczono, jako iloczyn średniej rocznej liczby dawek, średniej wielkości pojedynczej dawki oraz kosztu 1 mg danego leku. Koszt podania wyznaczono, jako iloczyn średniej rocznej liczby dawek leku oraz kosztu pojedynczego podania.

W analizie założono, że u wszystkich pacjentów z populacji docelowej z wyjątkiem pacjentów aktywnie leczonych biologicznie oraz będących w stanie remisji stosowana jest terapia wspomagająca. W przypadku pacjentów stosujących wyłącznie terapię wspomagającą roczny koszt terapii wyznaczono jako sumę kosztu metotreksatu oraz kosztu monitorowania terapii z zastosowaniem tego leku.

W przypadku pacjentów leczonych infliksymabem w ramach leczenia szpitalnego łączne wydatki płatnika wyznaczono na podstawie iloczynu rocznej liczby świadczeń związanych z podaniem tego leku i kosztu leku przypadającego na pojedyncze podanie infliksymabu wyznaczonego na podstawie wyników analizy ekonomicznej (koszty leku), a także kosztu tego świadczenia (koszty podania leku). W analizie założono, że koszty monitorowania i kwalifikacji do leczenia infliksymabem są uwzględnione w koszcie podania leku.

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zauważyć, że w ramach niniejszej analizy przyjęto założenie, że infliksymab jest refundowany jedynie w ramach leczenia szpitalnego podczas gdy od lipca 2015 roku infliksymab dostępny jest również w ramach programu lekowego. Zmiana ta nie powinna mieć znacznego wpływu na wyniki analizy i może się wiązać jedynie ze wzrostem kosztów stosowania infliksymabu związanych z kwalifikacją do programu lekowego oraz monitorowaniem leczenia, koszty te można jednak uznać za pomijalne w stosunku do kosztów samej substancji czynnej.

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- a. sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- b. sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- c. sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- d. sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Odnaleziono błąd polegający na braku powiązania wyników z danymi odnośnie chorobowości łuszczycy w Polsce – zmieniając ten parametr wyniki analizy nie ulegają zmianie. Uniemożliwia to rzetelne przetestowanie wpływu tego parametru na wyniki analizy, co ogranicza jej wiarygodność – warianty A analizy wrażliwości są niewiarygodne i nie odzwierciedlają rzeczywistego wpływu tego parametru na wyniki analizy. Podobnie sytuacja wygląda w przypadku odsetka osób z łuszczycą plackowatą oraz odsetka pacjentów nieodpowiadających / z przeciwwskazaniami / nietolerancją klasycznej terapii. Podsumowując warianty A, B i C analizy wrażliwości nie pokazują wpływu testowanych parametrów na wyniki analizy. Błędy te ograniczają wiarygodność przedstawionego modelu oraz wniosków na jego podstawie wyciąganych.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej przez autorów BIA wnioskodawcy. Kluczowym parametrem, mającym bardzo duży wpływ na wyniki analizy jest odsetek populacji docelowej stosującej leczenie biologiczne (w tym wnioskowany lek). Przy przyjęciu, że 100% pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego otrzyma takie leczenie wyniki inkrementalne analizy wzrastają około 24-krotnie w stosunku do analizy podstawowej. Należy dodać, że uwzględniając obecny stan finansowania leczenia biologicznego łuszczycy odsetek pacjentów leczonych biologicznie przyjęty przez autorów BIA w ramach analizy podstawowej wydaje się wiarygodny.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono poniżej. Należy jednak zwrócić uwagę, że w modelu wnioskodawcy odnaleziono błąd polegający na braku powiązania wyników z danymi odnośnie rozpowszechnienia łuszczycy w Polsce – zmieniając ten parametr wyniki analizy nie ulegają zmianie. Uniemożliwia to rzetelne przetestowanie wpływu tego parametru na wyniki analizy, co ogranicza jej wiarygodność – warianty A analizy wrażliwości są niewiarygodne i nie odzwierciedlają rzeczywistego wpływu tego parametru na wyniki analizy. Podobnie sytuacja wygląda w przypadku odsetka osób z łuszczycą plackowatą oraz odsetka pacjentów nieodpowiadających / z przeciwwskazaniami / nietolerancją klasycznej terapii. Podsumowując warianty A, B i C analizy wrażliwości nie pokazują wpływu testowanych parametrów na wyniki analizy. Błędy te ograniczają wiarygodność przedstawionego modelu oraz wniosków na jego podstawie wyciąganych. Z tego powodu w poniższej tabeli nie przedstawiono wyników dla wariantu A, B i C.

Tabela 73. Wyniki inkrementalne analizy wrażliwości

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach [mln PLN]*		
		III – XII 2016	2017	I – II 2018
Analiza podstawowa	Wydatki na terapię adalimumabem	3,41 / ■	7,45 / ■	1,52 / ■
	Wydatki całkowite	2,88 / ■	7,03 / ■	1,48 / ■
Wariant D1	Wydatki na terapię adalimumabem	11,54 / ■	29,27 / ■	6,23 / ■
	Wydatki całkowite	11,60 / ■	30,24 / ■	6,48 / ■
Wariant D2 (maksymalny)	Wydatki na terapię adalimumabem	61,41 / ■	162,65 / ■	35,04 / ■
	Wydatki całkowite	64,77 / ■	172,11 / ■	37,06 / ■
Wariant E1	Wydatki na terapię adalimumabem	3,41 / ■	7,62 / ■	1,58 / ■
	Wydatki całkowite	2,88 / ■	7,21 / ■	1,54 / ■
Wariant F1	Wydatki na terapię adalimumabem	3,41 / ■	7,29 / ■	1,47 / ■
	Wydatki całkowite	2,88 / ■	6,86 / ■	1,42 / ■
Wariant F2	Wydatki na terapię adalimumabem	3,24 / ■	7,08 / ■	1,45 / ■
	Wydatki całkowite	2,79 / ■	6,74 / ■	1,42 / ■

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych latach [mln PLN]*		
		III – XII 2016	2017	I – II 2018
Wariant F3	Wydatki na terapię adalimumabem	3,58 / ■	7,82 / ■	1,60 / ■
	Wydatki całkowite	2,79 / ■	7,82 / ■	1,51 / ■
Wariant F4	Wydatki na terapię adalimumabem	3,41 / ■	7,45 / ■	1,52 / ■
	Wydatki całkowite	2,88 / ■	7,03 / ■	1,48 / ■
Wariant G1	Wydatki na terapię adalimumabem	3,41 / ■	7,45 / ■	1,52 / ■
	Wydatki całkowite	2,79 / ■	6,92 / ■	1,46 / ■
Wariant G2	Wydatki na terapię adalimumabem	3,24 / ■	7,08 / ■	1,45 / ■
	Wydatki całkowite	2,70 / ■	6,64 / ■	1,40 / ■
Wariant H1	Wydatki na terapię adalimumabem	3,58 / ■	7,82 / ■	1,60 / ■
	Wydatki całkowite	3,06 / ■	7,42 / ■	1,56 / ■
Wariant I1 (minimalny)	Wydatki na terapię adalimumabem	3,06 / ■	6,06 / ■	1,15 / ■
	Wydatki całkowite	2,52 / ■	5,58 / ■	1,09 / ■
Wariant J1	Wydatki na terapię adalimumabem	3,41 / ■	7,45 / ■	1,52 / ■
	Wydatki całkowite	2,78 / ■	6,90 / ■	1,46 / ■

* - wyniki bez RSS / z RSS w sc. aktualnym i nowym

Największy wpływ na wielkość wydatków inkrementalnych płatnika ma parametr związany z rozpowszechnieniem leków w populacji docelowej (wariant D1 i D2). W przypadku uwzględnienia opinii dermatologów dotyczącej rozpowszechnienia leków biologicznych w rozważnej populacji (na poziomie 11% vs 3-4% w analizie podstawowej), uzyskane wydatki inkrementalne wzrastają o około 320-324% w horyzoncie czasowym analizy. W przypadku uwzględnienia możliwie maksymalnego rozpowszechnienia leków (100% pacjentów z populacji docelowej stosuje leki biologiczne) oszacowane całkowite wydatki inkrementalne płatnika wzrastają z poziomu ok. 11,39 mln PLN do ok. 273,94 mln PLN bez RSS (■). W przypadku uwzględnienia cen leków na podstawie komunikatu DGL uzyskano wariant minimalny analizy (wnioskodawca błędnie przedstawił jako wariant minimalny wariant H1 zakładający równe efekty uwzględnionych leków – bazując na wynikach CMA analizy ekonomicznej), inkrementalne całkowite wydatki spadają o ok. 19-23% w porównaniu z analizą podstawową. Zmiana pozostałych założeń / wartości parametrów nie wpływa na wyniki analizy bądź wpływ ten jest znikomy. Warianty D2 i I1 stanowią odpowiednio maksymalny oraz minimalny wariant analizy.

Należy zwrócić uwagę jak znaczny wpływ na wyniki analizy ma założenie odnośnie rozpowszechnienia terapii biologicznych wśród chorych na łuszczycę w Polsce, który to parametr przekłada się bezpośrednio na wielkość populacji docelowej. Według szacunków eksperta klinicznego – Konsultanta Krajowego Dr hab. n. med. Joanny Maj – liczba pacjentów leczonych adalimumabem, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji w sprawie jego

refundacji na zasadach opisanych w proponowanym programie lekowym, wyniesie od 800 do 1 000. Szacunki eksperta są znacznie wyższe (około 4-5-krotnie) od oszacowań wnioskodawcy w scenariuszu nowym (wielkość populacji oszacowana przez eksperta w ramach scenariusza aktualnego jest zbieżna z szacunkami autorów BIA wnioskodawcy). Scenariuszem najbardziej zbliżonym do szacunków eksperta jest scenariusz D1 - oszacowane całkowite wydatki inkrementalne płatnika wzrastają z poziomu ok. 11,39 mln PLN do ok. 48,32 mln PLN bez RSS (). Z kolei Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii województwa lubuskiego - dr n. med. Ewa Plomer-Niezgoda – szacuje, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji w sprawie refundacji ADA na zasadach opisanych w proponowanym programie lekowym lek ten stosować będzie 200-300 pacjentów, szacunki te są zbliżone do wartości uzyskanych w ramach analizy podstawowej wnioskodawcy (142 – 218 pacjentów).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych analitycy AOTMiT oszacowali najbardziej pesymistyczny wariant analizy wpływu na budżet. Należy podkreślić, że poniższe wyniki wydają się mało prawdopodobne, obrazują jednak najbardziej pesymistyczny scenariusz zakładający:

- maksymalne wartości wskaźników epidemiologicznych,
- założenie, że wszyscy chorzy na łuszczycę są leczeni / poszukują leczenia dermatologicznego,
- założenie, że wszyscy kwalifikujący się do leczenia biologicznego takie leczenie będą otrzymywali.

Pozostałe założenia nie zostały zmienione w stosunku do analizy podstawowej wnioskodawcy. Przyjęte założenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 74. Kluczowe założenia przyjęte przez analityków AOTMiT w celu oszacowania wariantu najbardziej pesymistycznego

Parametr	Analiza podstawowa	Wariant pesymistyczny (obliczenia AOTMiT)
Populacja dorosłych w Polsce	-	Jak w analizie wnioskodawcy
Chorzy z łuszczycą	ok. 3,11%	Jak w analizie wnioskodawcy
Chorzy z łuszczycą plackowatą	76,48%	84,80% (wartość maksymalna w analizie wrażliwości wnioskodawcy)
Chorzy objęci opieką dermatologiczną	32,84%	100%
Pacjenci z wartościami współczynników PASI, BSA i DLQI powyżej 10	33,10%	37%*
Pacjenci z wartościami współczynników PASI > 18, BSA i DLQI powyżej 10	20,52 %	Jak w analizie wnioskodawcy
Populacja docelowa w proponowanym programie lekowym (PASI, BSA i DLQI powyżej 10)	11,48%**	13,60 % (wartość maksymalna w analizie wrażliwości wnioskodawcy)
Populacja docelowa w aktualnym programie lekowym (PASI > 18, BSA i DLQI powyżej 10)		
Odsetek pacjentów leczonych biologicznie	ok. 3,5%	100%

* - pacjenci z ciężką łuszczycą (PASI ≥ 10, DLQI > 10), na podstawie publikacji Palotai 2010; ** - pacjenci nieodpowiadający na leczenie klasyczne.

Poniżej przedstawiono strukturę populacji przy założeniach opisanych powyżej. Całkowita liczba pacjentów kwalifikujących się do terapii biologicznej została oszacowana na około 42 000 pacjentów (z czego około 23 000 pacjentów z PASI > 18). Według danych NFZ można stwierdzić, że wszystkich pacjentów z rozpoznaniem łuszczycy plackowatej (ICD-10 L.40.0) odnotowanych przez system jest w Polsce około 60 000. Liczba

leczonych biologicznie (w ramach programu lekowego) nie przekraczała 400 w roku 2014 (około 0,67% pacjentów z łuszczycą odnotowanych przez system).

Tabela 75. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji w rozbiciu na poszczególne terapie, obliczenia AOTMiT, wariant najbardziej pesymistyczny

Liczba pacjentów	III-XII 2016	2017	I-II 2018
Scenariusz aktualny			
ADA	4 683	5 812	5 896
ETA	1 348	1 455	1 461
INF	56	56	56
UST	5 160	7 397	7 662
Razem leczonych biologicznie	11 246	14 719	15 075
Leczenie wspomagające	27 910	21 856	21 378
Scenariusz nowy			
ADA	13 285	22 955	24 360
ETA	1 348	1 455	1 461
INF	34	34	34
UST	5 160	1 397	7 662
Razem leczonych biologicznie	19 827	31 841	33 518
Leczenie wspomagające	17 204	1 222	0

Poniżej przedstawiono wyniki inkrementalne analizy z uwzględnieniem RSS zarówno w scenariuszu aktualnym jak i nowym.

Tabela 76. Wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet: oszacowania AOTMiT, wariant najbardziej pesymistyczny

Kategoria	III-XII 2016 [mln PLN]*	2017 [mln PLN]*	I-II 2018 [mln PLN]*
Wydatki całkowite związane z finansowaniem terapii lekami biologicznymi			
Adalimumab	317,1 /	828,5 /	175,7 /
Etanercept	0	0	0
Infliksymab	-0,7	-0,9	-0,1
Ustekinumab	0	0	0
Razem	316,2 /	827,0 /	175,5 /
Wydatki łączne (z uwzględnieniem terapii wspomagającej)			
Razem	339,1 /	880,5 /	186,5 /

* - wyniki bez RSS / z RSS w sc. aktualnym i nowym

Wyniki przedstawione powyżej odzwierciedlają sytuację najbardziej pesymistyczną pod względem wskaźników epidemiologicznych, dodatkowo **zakładają nieprawdopodobną sytuację, że 100% populacji kwalifikującej się do leczenia biologicznego takie leczenie otrzyma** (w rzeczywistości należy się spodziewać, zgodnie z opiniami ekspertów, że nie wszyscy pacjenci takiego leczenia wymagają).

Według opinii ekspertów: Konsultanta Krajowego dr hab. n. med. Joanny Maj oraz Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie dermatologii i wenerologii dr n. med. Ewy Plomer-Niezgody – średnio 12,5% chorych na łuszczycę ma wskaźnik PASI w zakresie 10-18, a 5% PASI > 18, natomiast wśród pacjentów z PASI 10-18 średnio 15% wymaga leczenia biologicznego, a średnio 85% z PASI > 18. Uwzględniając te dane i kompilując je z danymi epidemiologicznymi odnośnie liczby chorych na łuszczycę plackowatą (przyjmując założenia z analizy podstawowej wnioskodawcy, łącznie z odsetkiem chorych pod opieką dermatologiczną) można oszacować, że aktualnie w Polsce leczenia biologicznego wymaga około 1 200 pacjentów z PASI > 18 oraz około 530 pacjentów z PASI w zakresie 10-18. Wyniki analizy na podstawie danych epidemiologicznych oraz opinii ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej (wyniki te zbliżone są najbardziej do wyników analizy wrażliwości autorów BIA wnioskodawcy w wariantcie D1).

Tabela 77. Wyniki inkrementalne analizy wpływu na budżet: oszacowania AOTMiT, wariant najbardziej pesymistyczny

Kategoria	III-XII 2016 [mln PLN]*	2017 [mln PLN]*	I-II 2018 [mln PLN]*
Wydatki całkowite związane z finansowaniem terapii lekami biologicznymi			
Adalimumab	10,1 / ■	26,6 / ■	5,8 / ■
Etanercept	0	0	0
Inflixymab	-0,7	-0,9	-0,1
Ustekinumab	0	0	0
Razem	9,4 / ■	25,7 / ■	5,7 / ■
Wydatki łączne (z uwzględnieniem terapii wspomagającej)			
Razem	10,1 / ■	27,4 / ■	6,0 / ■

* - wyniki bez RSS / z RSS w sc. aktualnym i nowym

6.4. Komentarz Agencji

Wszystkie szacunki wielkości populacji chorych na łuszczycę z PASI > 18 znacznie przekraczają liczbę aktualnie leczonych biologicznie pacjentów w Polsce. Trudno oczekiwać, że rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do programu lekowego przyniesie za sobą wzrost środków finansowych, który umożliwi w praktyce realizowanie terapii łuszczycy w populacji szerszej niż obecnie, skoro według szacunków wnioskodawcy znacznie poniżej 10% pacjentów z PASI > 18 kwalifikujących się do leczenia jest leczonych. Należy dodać, że według eksperta klinicznego – Konsultanta Krajowego Dr hab. n. med. Joanny Maj – aktualnie leczonych jest 300 z 500 pacjentów wymagających leczenia z PASI >18 (odsetek leczonych wśród wymagających leczenia na poziomie 60% co znacznie odbiega od szacunków na podstawie danych przedstawionych przez wnioskodawcę). Bazując na danych wnioskodawcy odnośnie liczby pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego z PASI > 18 (około 5 800 pacjentów) oraz danych NFZ odnośnie liczby leczonych biologicznie pacjentów (około 350 leczonych w 2014 roku) można oszacować, że leczonych jest około 6% pacjentów spełniających kryteria włączenia do aktualnego programu lekowego. Oznacza to, że dostęp do terapii pacjentów z cięższą postacią choroby jest znacznie utrudniony, dodatkowe rozszerzenie kryteriów włączenia do programu lekowego jeszcze bardziej ograniczy dostęp do leczenia pacjentów w najcięższym stanie.

Na podstawie danych NFZ nie jest możliwe jednoznaczne zweryfikowanie wiarygodności założeń uwzględnionych w ramach scenariusza nowego odnośnie wzrostu wielkości populacji docelowej. Wzrost wielkości populacji docelowej wynikać będzie z dwóch czynników: a) wydłużenia maksymalnego czasu terapii z 48 do 104 tygodni (z 336 do 728 dni) oraz b) poszerzenia definicji kryteriów włączenia do programu (możliwość włączenia pacjentów z 10 < PASI ≤18).

- a) Według danych NFZ aktualnie pacjenci leczeni są adalimumabem przez średnio 231 dni, mediana 273 dnia, zakres 0-686 (okres od pierwszego do ostatniego podania leku), natomiast zapisy aktualnie

obowiązującego programu lekowego ograniczają możliwość stosowania ADA do 336 dni. Z danych NFZ wynika, że spośród 170 pacjentów leczonych ADA 23 (13,5%) przyjmowało/przyjmuje ten lek przez okres dłuższy niż 336 dni (może to wynikać z zapisów aktualnego programu lekowego mówiących o możliwości przedłużenia leczenia w uzasadnionych przypadkach na podstawie decyzji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej lub z faktu, że pacjenci mogą być ponownie włączani do programu lekowego – dane przedstawiają informację o pierwszym i ostatnim podaniu leku). Trudno więc wiarygodnie oszacować wpływ decyzji o wydłużeniu maksymalnego czasu leczenia na liczbę aktywnie leczonych ADA pacjentów.

- b) Na podstawie danych odnośnie liczby wykonanych świadczeń „Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy” - w 2012 roku wykonanych zostało **774** świadczeń, w roku 2013 świadczeń takich było **311**, w 2014 roku wykonano **61** takich świadczeń, natomiast w pierwszym półroczu 2015 wykonano **5** takich świadczeń – można wnioskować o malejącej liczbie pacjentów leczonych biologicznie z PASI >10 (w ramach świadczeń szpitalnych leczeni mogą być pacjenci z PASI >10, w ramach programu lekowego – do lipca 2015 r. – pacjenci z PASI >18). Dane NFZ odnośnie „Hospitalizacji związanej z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy” nie wyróżniają pacjentów z określonym wynikiem PASI, brak więc możliwości oszacowania liczby leczonych biologicznie pacjentów z PASI >10. Na podstawie danych NFZ z pierwszego półroczu 2015 roku wynika, że pacjenci z PASI >10 i ≤ 18 praktycznie nie są aktualnie leczeni (5 rozliczonych świadczeń, a nie wszystkie muszą odnosić się do tej grupy pacjentów). Sytuacja ta może wynikać z braku dostępności do świadczeń szpitalnych związanych z terapią łuszczycy, który wynika najprawdopodobniej z niewystarczającej ilości środków finansowych.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że w modelu wnioskodawcy odnaleziono błąd polegający na braku powiązania wyników analizy z danymi odnośnie rozpowszechnienia łuszczycy w Polsce – zmieniając ten parametr wyniki analizy nie ulegają zmianie. Uniemożliwia to rzetelne przetestowanie wpływu tego parametru na wyniki analizy, co ogranicza jej wiarygodność. Podobnie sytuacja wygląda w przypadku odsetka osób z łuszczycą plackowatą oraz odsetka pacjentów nieodpowiadających / z przeciwwskazaniami / nietolerancją klasycznej terapii. Podsumowując część wariantów analizy wrażliwości nie pokazuje wpływu testowanych parametrów na wyniki analizy. Błędy te ograniczają wiarygodność przedstawionego modelu oraz wniosków na jego podstawie wyciąganych. Testując wpływ pozostałych parametrów na wyniki analizy można stwierdzić, że kluczowym parametrem, mającym bardzo duży wpływ na wyniki analizy jest odsetek populacji docelowej stosującej leczenie biologiczne (w tym wnioskowany lek) – czyli de facto liczba leczonych pacjentów. Zakładając, że 100% pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego otrzyma takie leczenie wyniki inkrementalne analizy wzrastają około 24-krotnie w stosunku do analizy podstawowej. Należy dodać, że uwzględniając obecny stan finansowania leczenia biologicznego łuszczycy odsetek pacjentów leczonych biologicznie przyjęty przez autorów BIA w ramach analizy podstawowej wydaje się wiarygodny.

Wyniki analizy w wariantach podstawowych sugerują, że w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o objęciu refundacją adalimumabu w ramach proponowanego programu lekowego całkowite wydatki NFZ wzrosną w okresie III-XII 2016 r. o 2,88 mln PLN bez RSS (), w roku 2017 wydatki wzrosną o 7,03 mln PLN bez RSS (), natomiast w okresie I-II 2018 r. wydatki wzrosną o 1,48 mln PLN bez RSS (). Wyniki te odzwierciedlają sytuację, w której jedynie około 3% kwalifikujących się do leczenia biologicznego takie leczenie otrzymuje (najbardziej zbliżone do aktualnych danych NFZ i rzeczywistej sytuacji), w przypadku większego odsetka stosujących te terapie należy spodziewać się znacznego wzrostu wydatków płatnika publicznego.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.

W analizie wpływu na budżet, w wariantcie podstawowym, autorzy BIA wnioskodawcy oszacowali, że dodatkowe wydatki związane z wprowadzeniem finansowania adalimumabu na zasadach opisanych w proponowanym programie lekowym wyniosą 11,39 mln PLN bez RSS () w horyzoncie czasowym analizy.

Jedną z propozycji wnioskodawcy jest uwzględnienie proponowanego dla leku Humira instrumentu podziału ryzyka.

Podstawowym rozwiązaniem zaproponowanym przez autorów AR wnioskodawcy jest promocja tańszych leków w grupie limitowej 200.1 „Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole”, co pociągnie za sobą obniżenie limitu finansowania w tej grupie limitowej, więc obniżenie wydatków płatnika publicznego.

Lekiem aktualnie wyznaczającym podstawę limitu finansowania w grupie 200.1 jest Alvesco 160 (120 dawek o mocy 160 mcg). Cena hurtowa za 1 LDD (limitowa dawka dobową) w opakowaniu tego leku wynosi 1,14 PLN. Najtańszym lekiem w grupie 200.1 (pod względem kosztu za LDD) jest CORTARE (200 dawek o mocy 250 mcg). Cena hurtowa 1 LDD w opakowaniu tego preparatu wynosi 0,61 PLN. W przypadku zmiany opakowania limitowego w analizowanej grupie na najtańszy lek (CORTARE) nastąpi obniżenie limitu finansowania dla wszystkich leków z tej grupy, a przez to spadek wydatków płatnika na poszczególne preparaty.

Estymowana roczna kwota refundacji w grupie limitowej 200.1 (przy uwzględnieniu najbardziej aktualnych danych NFZ za rok 2014 (www.ikarpro.pl) wynosi 145,49 mln PLN (przy uwzględnieniu sprzedaży leków aktualnie finansowanych ze środków publicznych)). Obniżenie limitu finansowania do poziomu najtańszego preparatu spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego do kwoty w wysokości 79,78 mln PLN w skali roku. Oznacza to uwolnienie 65,71 mln PLN rocznie, co w dwuletnim horyzoncie czasowym (zgodnym z horyzontem czasowym przeprowadzonej analizy BIA) daje oszczędności w wysokości 131,42 mln zł przy założeniu utrzymania wielkości sprzedaży leku na poziomie z roku 2014.

Poniższa tabela przedstawia rozwiązanie zaproponowane przez wnioskodawcę, mające zapewnić uwolnienie środków w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów inkrementalnych oszacowanych w analizie wpływu na budżet.

Tabela 78. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (rocznie) [PLN]
Obniżenie podstawy limitu w grupie limitowej 200.1 „Wziewne kortykosteroidy - produkty jednoskładnikowe - proszki i aerozole”	65,71 mln PLN (131,42 mln PLN w horyzoncie analizy)

Wykazane oszczędności pokrywają wzrost wydatków na refundację wynikający z analizy wpływu na budżet w związku z objęciem refundacją adalimumabu w ocenianym wskazaniu.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskowany program lekowy jest zgodny z zapisami ChPL Humira. W porównaniu z aktualnie obowiązującym programem lekowym rozszerzono kryteria włączenia o pacjentów z PASI 10-18, a także wydłużono możliwość leczenia adalimumabem z obecnie obowiązujących 48 tygodni do 104 tygodni lub dłużej za zgodą Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej. W kryteriach ponownego włączenia do programu w definicji nawrotu choroby zmieniono wartość wskaźnika PASI (w obowiązującym programie jest to PASI > 10, natomiast w programie wnioskowanym jest to PASI > 8).

W programie nie zdefiniowano pojęcia niska aktywność choroby uzasadniającego zaprzestanie podawania substancji czynnej.

Propozycje innych zmian zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 79. Propozycje zmian zapisów wnioskowanego programu lekowego

Zapisy programu	Uwagi
Kryteria kwalifikacji: „pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej (...) „d) leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA), oceniane po trzech miesiącach (nie dotyczy pacjentów poniżej 18 roku życia)”	Proponuje się usunięcie zapisu: „nie dotyczy pacjentów poniżej 18 roku życia”, ponieważ przedmiotowy projekt programu lekowego dedykowany jest pacjentom powyżej 18 roku życia
Kryteria kwalifikacji: „W przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia oraz przez 15 tygodni od podania ostatniej dawki ustekinumabu”	Proponuje się usunięcie zapisu: „i miesiączkujących dziewcząt”, ponieważ przedmiotowy projekt programu lekowego dedykowany jest pacjentom powyżej 18 roku życia

Tabela 80. Uwagi ekspertów klinicznych do wnioskowanego programu lekowego

Ekspert	Dr hab. n. med. Joanna Maj – Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Anna Woźniacka – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Dr n. med. Ewa Plomer-Niezgoda – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Proszę o przedstawienie uwag do załączonego projektu programu lekowego: „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” wraz z uzasadnieniem	„Program został zredagowany prawidłowo. Uwzględnia on wszystkie zasadnicze postulaty, zarówno pacjentów, jak i środowiska dermatologicznego.”	„W mojej ocenie nie jest bezwzględnie konieczne zlecenie oznaczeń obecności przeciwciał przeciwko <i>Borrelia burgdorferi</i> , USG jamy brzusznej oraz konsultacji lekarskich w kierunku ognisk siejących (laryngologiczna, stomatologiczna, ginekologiczna). Ich wykonanie może być	„Uwagi dotyczą możliwości leczenia pacjentów z niższymi wartościami PASI nie reagujących na leczenie standardowe.”

Ekspert	Dr hab. n. med. Joanna Maj – Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Anna Woźniacka – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Dr n. med. Ewa Plomer-Niezgoda – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii
		uwarunkowane istniejącą potrzebą zależną od wyników badania podmiotowego, przedmiotowego oraz badań laboratoryjnych.” „Zmniejszenie liczby badań diagnostycznych w trakcie kwalifikacji do programu o wskazane powyżej.”	
Czy według Pani/Pana wiedzy uzasadnione jest wydłużenie możliwego czasu stosowania ustekinumabu z 48 tygodni do 104 tygodni? Bardzo proszę uzasadnić swoje stanowisko	„W pełni popieram wniosek o wydłużenie terapii do 104 tygodni. Okres 48 tygodni jest zdecydowanie zbyt krótki, gdyż niejednokrotnie w tym czasie pacjent dopiero uzyskuje znaczącą poprawę kliniczną, a w wyniku zbyt szybkiego zaprzestania leku obserwowany jest bardzo szybki nawrót choroby.”	„Zdecydowanie tak, umożliwi to wydłużenie okresu bezobjawowego. Niestety leki z tej grupy nie zapobiegają wystąpieniu kolejnych nawrotów zmian łuszczycowych.”	„Ze względu na nawrót choroby po odstawieniu leczenia biologicznego (zarówno w przypadku adalimumabu jak i ustekinumabu) przedłużenie leczenia u pacjentów dobrze reagujących na w/w leczenie jest jak najbardziej uzasadnione.”
W aktualnej sytuacji program lekowy B.47. LECZENIE UMIARKOWANEJ I CIĘŻKIEJ POSTACI ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ (ICD-10 L 40.0) umożliwia leczenie pacjentów z PASI powyżej 18. Jedynie stosowanie infliksymabu możliwe jest u pacjentów z PASI powyżej 10, zarówno w ramach rzeczonego programu lekowego jak i w ramach świadczeń szpitalnych 5.53.01.0001436 („Produkt lecniczy nie zawarty w kosztach”) i 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”). Czy w Pani/Pana opinii pozostałe leki biologiczne (adalimumab, ustekinumab i etanercept) również powinny być stosowane u pacjentów z PASI w zakresie 10-18?	„Wszystkie leki biologiczne powinny być finansowane i stosowane u pacjentów od PASI=10 lub więcej – jest to zgodne zarówno z wytycznymi międzynarodowymi, jak i oczekiwaniami pacjentów. Udowodniono, że łuszczycy o współczynniku PASI >10 powoduje bardzo duże obniżenie jakości życia. W porównaniu z infliksymabem, pozostałe leki biologiczne podawane są w formie iniekcji podskórnych, co znacząco ułatwia ich stosowanie, jest też lepiej akceptowane przez pacjentów.	„Tak”	„Stosowanie pozostałych leków biologicznych u pacjentów z obniżonym PASI jest całkowicie zasadne ale powinno dotyczyć tylko tych pacjentów u których leczenie metodami standardowymi jest nieskuteczne, lub gdy występują działania niepożądane w trakcie leczenia.”

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Humira (adalimumab) we wskazaniu zgodnym z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego 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 17-18 sierpnia 2015 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: adalimumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych. Cztery wytyczne rekomendują stosowanie adalimumabu u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią, przeciwwskazaniami lub nietolerancją w stosunku do leczenia systemowego (PUVA, metotreksat i cyklosporyny). W 2 rekomendowano stosowanie adalimumabu u pacjentów z $PASI \geq 10$, $DLQI \geq 10$ (SMC 2015, NICE 2008), w 1 odnoszono się do: $BSA > 10\%$ (CADTH 2008). Natomiast wytyczne PBS z 2013 r. nie rekomendują refundacji adalimumabu u pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy ($PASI$ lub $DLQI > 10$ oraz $PASI \leq 15$).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 81. Propozycje zmian zapisów wnioskowanego programu lekowego

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
SMC 2015	Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u pacjentów powyżej 4 roku życia, którzy nie odpowiedzieli, mają przeciwwskazania lub nietolerancję innych terapii systemowych	Adalimumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna dla pacjentów z <u>łuszczycą plackowatą</u> , pod warunkiem spełnienia następujące kryteria: - choroba jest <u>ciężka</u> , definiowana jako $PASI \geq 10$, $DLQI > 10$.
CADTH 2008	Leczenie pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej	Adalimumab jest rekomendowany do wpisania na listę leków refundowanych do leczenia pacjentów z ciężką, wyniszczającą łuszczycą, którzy spełniają następujące kryteria: - zajęcie $BSA > 10\%$ i/lub znaczne zajęcie twarzy, rąk, stóp lub okolic narządów płciowych, - niepowodzenie, przeciwwskazanie lub nietolerancja metotreksatu i cyklosporyny, - niepowodzenie, nietolerancja lub brak dostępu do fototerapii. Po 16 tygodniach należy ocenić odpowiedź na leczenie u wszystkich pacjentów. Kontynuować terapię mogą tylko pacjenci, u których zaobserwowano: - zmniejszenie wartości PASI o 75%; lub - poprawę wskaźnika PASI o 50% wraz z jednoczesnym uzyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI o minimum 5 punktów.

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2008, 2010	Leczenie dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą od umiarkowanej do ciężkiej, którzy nie odpowiedzieli, mają przeciwwskazania lub nietolerancję innych terapii systemowych, w tym cyklosporyna, metotreksat i PUVA.	<p>W 2008 r. podjęto decyzje o wpisaniu na listę leków refundowanych leku Humira u dorosłych z <u>ciężką przewlekłą łuszczycą plackowatą</u>, którzy nie odpowiedzieli na dwie lub więcej terapie systemowe spośród: fototerapii, metotreksatu i cyklosporyny lub ich nie tolerują lub mają do nich przeciwwskazania. Lek miałby być refundowany u pacjentów leczonych w ramach badania kohortowego. Odpłatność refundacji określono na 65%.</p> <p>W 2010 r. podtrzymano decyzję o włączeniu adalimumabu na listę leków refundowanych w ramach ubezpieczeń społecznych i listę leków zatwierdzonych do stosowania w szpitalnictwie <u>tylko</u> u dorosłych z <u>ciężką, przewlekłą łuszczycą plackowatą</u>, którzy mają niepowodzenie lub przeciwwskazania lub nietolerancję innych terapii systemowych, w tym fototerapii, metotreksatu i cyklosporyny.</p> <p>Uwaga analityka AOTMiT: brak definicji (współczynnika PASI) ciężkiej postaci łuszczycy.</p>
NICE 2008	Leczenie dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą adalimumabem	<p>Adalimumab jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna dla dorosłych pacjentów z <u>łuszczycą plackowatą</u>, którzy spełniają następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - choroba jest <u>ciężka</u>, definiowana przez <u>PASI ≥ 10, DLQI > 10</u>, - choroba nie odpowiada na standardową terapię systemową, w tym cyklosporynę, metotreksat i PUVA (psoralen i naświetlanie długimi falami UV) lub chory nie toleruje lub ma przeciwwskazania do ww. leczenia. <p>Leczenie adalimumabem powinno zostać przerwane u chorych z brakiem właściwej odpowiedzi (75% redukcja w PASI od rozpoczęcia leczenia lub 50% redukcja w PASI i 5-punktowa redukcja w DLQI od rozpoczęcia leczenia) po 16 tygodniach od rozpoczęcia leczenia.</p>
PBS 2013	Leczenie dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą adalimumabem	<p>Adalimumab nie jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna dla dorosłych pacjentów z <u>umiarkowaną łuszczycą plackowatą zdefiniowaną jako PASI lub DLQI > 10 oraz PASI ≤ 15</u>, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej 2 nie-biologiczne terapie.</p>
AWMSG 2015	Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u pacjentów powyżej 4 roku życia, którzy nie odpowiedzieli, mają przeciwwskazania lub nietolerancję innych terapii systemowych	W trakcie oceny.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 82. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS
Austria	100%	brak ograniczeń	nie
Belgia	75%	brak ograniczeń	nie
Bułgaria	100%	brak ograniczeń	nie
Cypr	nie dotyczy (brak dostępności)		
Czechy	100%	brak ograniczeń	nie
Dania	100%	brak ograniczeń	nie
Estonia	100%	brak ograniczeń	nie
Finlandia	72%	Roczny limit dopłaty do pacjenta wynosi 675,39 Euro. Po przekroczeniu powyższej kwoty przez pacjenta refundacja wynosi 100%	nie
Francja	65-100%	brak ograniczeń	nie
Grecja	nie dotyczy (brak dostępności)		
Hiszpania	100%	brak ograniczeń	nie
Holandia	100%	brak ograniczeń	nie
Irlandia	100%	brak ograniczeń	nie
Islandia	100%	brak ograniczeń	nie
Liechtenstein	nie dotyczy (brak dostępności)		
Litwa	100%	brak ograniczeń	nie
Luksemburg	100%	brak ograniczeń	nie
Łotwa	100%	brak ograniczeń	nie
Malta	100%	brak ograniczeń	nie
Niemcy	100%	brak ograniczeń	nie
Norwegia	100%	brak ograniczeń	nie
Portugalia	100%	brak ograniczeń	nie
Rumunia	100%	brak ograniczeń	nie
Słowacja	100%	brak ograniczeń	nie
Słowenia	100%	brak ograniczeń	nie
Szwajcaria	nie dotyczy (brak dostępności)		
Szwecja	100%	brak ograniczeń	nie
Węgry	100%	brak ograniczeń	nie
Wielka Brytania	100%	brak ograniczeń	nie
Włochy	100%	brak ograniczeń	nie

Źródło: wniosek refundacyjny – stan na 28.04.2015 r.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę dla populacji szerszej niż wnioskowana ($PASI > 10$) produkt leczniczy Humira jest finansowany w 26 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych, brak informacji na temat Chorwacji). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100% (oprócz Belgii, gdzie poziom refundacji wynosi 75%, Finlandii – 72% oraz Francji – 65-100%). Tylko w 1 kraju (Finlandia) finansowanie przedmiotowego leku jest ograniczone – „roczny limit dopłaty do pacjenta wynosi 675,39 Euro. Po przekroczeniu powyższej kwoty przez pacjenta refundacja wynosi 100%”. Rozpatrywany lek jest finansowany w 6 krajach (Estonia, Litwa, Łotwa, Portugalia, Słowacja i Węgry) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹⁷

¹⁷ <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>

(w tabeli oznaczone czcionką **bold**, brak danych odnośnie Chorwacji), jedynie w Grecji nie jest prowadzona sprzedaż leku.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 83. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Dr hab. n. med. Joanna Maj – Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Anna Woźniacka – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Dr n. med. Ewa Plomer-Niezgoda – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	„Jest to skuteczny lek w leczeniu zarówno łuszczycy plackowatej, jak i w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów, o bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa. Dla wielu pacjentów jest to jedyny lek, który pozwala na skuteczną kontrolę objawów choroby.”	„Długoletnie badania kliniczne (12 lat), prowadzone na dużych grupach pacjentów (23 458 osób) potwierdziły wysoką skuteczność leku, możliwość zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób towarzyszących, dobry profil bezpieczeństwa a także poprawę jakości życia pacjentów i możliwość powrotu do pracy. Z uwagi na supresyjne działanie leku na system immunologiczny ustroju może on przyczynić się do wzrostu ryzyka zachorowań na choroby infekcyjne i nowotworowe. W 2015 roku opublikowana została w prestiżowym czasopiśmie medycznym praca wskazująca na wysoki profil bezpieczeństwa preparatu, porównywalny z placebo. Ponadto, zaletą opiniowanej technologii medycznej jest dogodność terapii; możliwość samodzielnego podawania leku poza placówką służby zdrowia, rzadkie iniekcje, możliwość modyfikacji dawki poprzez skrócenie bądź wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami. W trakcie leczenia preparatem biologicznym system immunologiczny ustroju produkuje przeciwciała skierowane przeciwko cząsteczce leku. Również i w tym aspekcie badania kliniczne wskazują na korzystny profil długotrwałej terapii adalimumabem na tle pozostałych preparatów blokujących TNF.”	„Adalimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym przeciw TNF-alfa i stanowi skuteczną terapię celowaną. Skuteczność leczenia ciężkiej i umiarkowanej łuszczycy plackowatej w oparciu o redukcję zmian łuszczycowych o 75% w stosunku do stanu wyjściowego (PASI 75 jest wysoka i wynosi ok 70,9). Kolejnym argumentem za finansowaniem adalimumabu jest stosunkowo niska częstość powstawania przeciwciał neutralizujących anty TNF alfa mogących wpływać na obniżenie skuteczność leczenia – dla adalimumabu jłt 8%, dla porównania w/w przeciwciała powstają u ok 27% pacjentów leczonych infliksymabem.”
Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	„Nie stwierdzam.”	„wnioskowana technologia jest bardzo kosztowna”	„Brak istotnych przyczyn”

Ekspert	Dr hab. n. med. Joanna Maj – Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. dr hab. n. med. Anna Woźniacka – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Dr n. med. Ewa Plomer-Niezgoda – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych	„W pełni popieram wniosek o finansowanie adalimumabu ze środków publicznych – finansowanie leku ze środków publicznych według obecnego projektu programu lekowego jest oczekiwane przez pacjentów od dawna.”	„Uważam, że wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych”	„Adalimumab jest skutecznym, bezpiecznym lekiem (przy przestrzeganiu zalecanej kontroli pacjentów) w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u wybranych pacjentów, u których tradycyjne formy leczenia nie przyniosły efektu lub którzy nie mogą być leczeni dostępnymi preparatami ze względu na przeciwwskazania lub działania niepożądane. Skuteczność i bezpieczeństwo leku została potwierdzona badaniami klinicznymi. Lek powinien nadal stanowić opcję terapeutyczną w leczeniu łuszczycy w ramach programu finansowanego ze środków publicznych”

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Technologia wnioskowana powinna być finansowana ze środków publicznych ponieważ:

- cena leku jest nie do przyjęcia przez przeciętnego chorego;
- leczenie powoduje całkowity powrót chorych do pracy i nie powoduje pobierania zasiłku z publicznych funduszy;
- powoduje brak chorób okołoluszczycowych, a co za tym idzie chory nie musi korzystać z publicznej służby zdrowia.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Humira, adalimumab, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg, 2 amp.-strz. (2 gaziki), kod EAN: 5909990005055 w ramach programu lekowego „**Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)**” wpłynął do AOTMiT dnia 17.07.2015 r., pismem znak: PLA.4600.244.2015.5.RS, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Problem zdrowotny

Łuszczycza (psoriasis) jest jednym z najczęstszych genetycznie uwarunkowanych schorzeń skóry (do 2% ogółu populacji w Polsce, Europie i USA) o przewlekłym i nawrotowym przebiegu. Łuszczycza jest chorobą niezakaźną i należy do chorób o wieloczynnikowej etiologii, co oznacza, że za jej ujawnienie się odpowiada współdziałanie wielu genów i czynników środowiskowych. Nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, ale wywiera ogromny wpływ na stan psychiczny, fizyczny i socjalny chorego. Może doprowadzić do kalectwa fizycznego i znacznego obniżenia jakości życia.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla adalimumabu (produkt leczniczy Humira) w leczeniu łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej w analizie wnioskodawcy wskazano inne inhibitory TNF-alfa (etanercept, infliksymab) oraz ustekinumab (przeciwciało monoklonalne IgG1k przeciwko interleukinie (IL)-12/23).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Brak jest wyników analizy efektywności klinicznej dla wnioskowanej populacji pacjentów, tj. obejmującej pacjentów z PASI > 10 i ≤18. Wnioskodawca przedstawił wyniki dla populacji szerszej niż wnioskowana, obejmującej pacjentów z PASI > 10.

Ze względu na finansowanie adalimumabu w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” w populacji chorych kwalifikujących się do tego programu, u których uzyskano ocenę nasilenia procesu łuszczycowego wyrażającą się m. in. wskaźnikiem PASI > 18, w swej istocie problem decyzyjny sprowadza się do oceny zasadności objęcia refundacją adalimumabu w populacji chorych z mniejszym nasileniem choroby, tj. z wyjściowym PASI > 10 i ≤ 18. W ramach AKL przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono natomiast ocenę skuteczności klinicznej ADA dla populacji szerszej niż wnioskowana, obejmującej pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (PASI > 10); w odniesieniu do placebo i innych leków biologicznych, wskazanych jako komparatory. Dostępne badania zajmowały się oceną efektywności poszczególnych leków w leczeniu łuszczycy w stopniu umiarkowanym oraz ciężkim łącznie; kryteria włączenia w zależności od badania, wynosiły PASI≥10 lub PASI≥12. Brak jest badań, które dotyczyłyby lub pozwalały na wyodrębnienie danych dla populacji pacjentów z łuszczycą umiarkowaną (10 < PASI ≤ 18), tj. populacji dla której obecnie terapia adalimumabem nie jest refundowana. W większości dostępnych badań nie stosowano również zawężenia kryteriów włączenia do oceny DLQI – projekt programu lekowego (jak i obowiązujący program) wymagają, aby DLQI>10.

Analiza bezpieczeństwa

Brak jest wyników analizy efektywności klinicznej dla wnioskowanej populacji pacjentów, tj. obejmującej pacjentów z PASI > 10 i ≤18.

Przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego ADA vs PLC oraz pośredniego z aktywnym leczeniem biologicznym (UST, ETA, INF) dla populacji z PASI>10, czyli szerszej niż populacja o którą miałby być rozszerzony aktualny program lekowy (populacja 10<PASI<18).

Porównanie z placebo

Metaanaliza badań Asahina 2010, Gordon 2006, Menter Saurat 2008 wykazała, iż w okresie 12-16 tygodni ADA względem PLC istotnie statystycznie rzadziej prowadzi do wycofania z badania bez względu na przyczynę. Brak jest istotnych statystycznie różnic w pozostałych punktach końcowych dotyczących bezpieczeństwa.

Porównanie pośrednie

W wyniku porównania pośredniego ADA z pozostałymi aktywnymi komparatorami (ETA, UST, INF) stwierdzono istotne statystycznie różnice:

- o Na korzyść ADA – mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu do infliksymabu;
- o Na niekorzyść ADA – większe ryzyko wycofania z badania ze względu na wystąpienie AEs względem UST 45 mg.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych zamieszczonych w ChPL produktu Humira (działania niepożądane występujące bardzo często, czyli $\geq 1/10$) należą: zakażenia dróg oddechowych, leukopenia, niedokrwistość, zwiększenie stężenia lipidów, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, bóle głowy, bóle brzucha, nudności i wymioty, wysypka, bóle mięśniowo-szkieletowe, odczyn w miejscu wstrzyknięcia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza ekonomiczna nie jest adekwatna dla rozważanego problemu decyzyjnego i nie daje możliwości dokonania oceny zasadności objęcia refundacją pacjentów z łuszczycą umiarkowaną (**PASI > 10 i ≤ 18**). Analiza kliniczna, na której oparto analizę ekonomiczną, dotyczyła leczenia dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą ze wskaźnikami PASI, DLQI i BSA większymi niż 10 (lub 12), a nie **PASI > 10 i ≤ 18**. W populacji docelowej wnioskodawca uwzględnił zarówno chorych kwalifikujących się obecnie do finansowania leczenia adalimumabem ze wskaźnikiem zaawansowania choroby PASI > 18, jak i pacjentów z łuszczycą umiarkowaną (PASI > 10 i ≤ 18), u których obecnie adalimumab nie jest refundowany. Tym samym populacja przyjęta za docelową jest szersza niż wnioskowana. W swej istocie problem decyzyjny dotyczy natomiast zasadności objęcia refundacją leku wnioskowanego w populacji chorych z mniejszym nasileniem choroby niż pacjenci dla których lek jest już finansowany ze środków publicznych. Również wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie badań dotyczących pacjentów z łuszczycą umiarkowaną i ciężką. Swoje podejście wnioskodawca argumentuje ograniczoną dostępnością dowodów naukowych dla populacji szczególnych (o danym zakresie PASI) oraz brakiem wiarygodnych dowodów wskazujących na wpływ wyjściowego poziomu PASI na uzyskiwany efekt kliniczny. Weryfikacja założenia, że uzyskiwany efekt kliniczny nie jest zależny od wyjściowego stopnia nasilenia choroby oraz obiektywna ocena możliwych do uzyskania efektów zdrowotnych u chorych z łuszczycą umiarkowaną nie są możliwe ze względu na brak danych indywidualnych dla wyodrębnionej populacji pacjentów z **PASI > 10 i ≤ 18**. Przedstawione przez wnioskodawcę argumenty odwołujące się do wyników metaregresji Bayesowskiej oraz analizy regresji zależności wyjściowego poziomu PASI od lnOR dla PASI75 względem PLC nie są przekonujące, ponieważ dotyczą średnich wartości wyjściowego PASI z poszczególnych badań a nie danych dla indywidualnych pacjentów. Z przedstawionego przez wnioskodawcę wykresu wcale nie wynika również, że efekt terapii biologicznych jest relatywnie stały i nie zależy od wyjściowego poziomu PASI. Dodatkowo należy zauważyć, że pomimo wątpliwego braku zależności lnOR dla PASI75 od wyjściowego poziomu PASI wskaźnik PASI75 jest miarą względną efektu. Wynika z tego, że pacjenci z niskim poziomem PASI uzyskują mniejszą bezwzględną poprawę stanu zdrowia w stosunku do pacjentów z wysokim PASI (dla pacjenta z wyjściowym PASI = 10 spadek PASI75 wyniesie ok. 7,5, natomiast dla pacjenta z wyjściowym PASI = 20 spadek ten wyniesie ok. 15). Bardziej wiarygodne wyniki można byłoby otrzymać bazując na modelu uzależniającym użyteczność stanu zdrowia od wartości PASI w danym momencie, nie natomiast bazując na modelu uzależniającym wzrost użyteczności stanu zdrowia od uzyskania odpowiedzi na leczenie (bez względu na daną odpowiedź uzyskał pacjent z początkowym PASI = 10 czy z PASI = 30).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy w wariantach podstawowym sugerują, że w związku z podjęciem pozytywnej decyzji o objęciu refundacją adalimumabu w ramach proponowanego programu lekowego całkowite wydatki NFZ wzrosną w okresie III-XII 2016 r. o 2,88 mln PLN bez RSS (), w roku 2017 wydatki wzrosną o 7,03 mln PLN bez RSS (), natomiast w okresie I-II 2018 r. wydatki wzrosną o 1,48 mln PLN bez RSS (). Wyniki te odzwierciedlają sytuację, w której jedynie około 3% kwalifikujących się do leczenia biologicznego pacjentów takie leczenie otrzymuje (najbardziej zbliżone do aktualnych danych NFZ i rzeczywistej sytuacji), w przypadku większego odsetka stosujących te terapie należy spodziewać się znacznego wzrostu wydatków płatnika publicznego.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz Rozdział 8 powyżej.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania leku Humira (adalimumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej. 4 rekomendacje odnoszą się pozytywnie do stosowania adalimumabu w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy w przypadku braku odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe lub przy występowaniu przeciwwskazań do stosowania innych leków (szkocka/**SMC**, kanadyjska/**CADTH**,

francuska/**HAS**, brytyjska/**NICE**). W zidentyfikowanych wytycznych „ciężką” postać łuszczycy definiowano jako: PASI ≥ 10 , DLQI > 10 (SMC 2015, NICE 2008) lub BSA $> 10\%$ (CADTH 2008).

Jedynie australijskie wytyczne **PBS** z 2013 r. odnosiły się negatywnie do stosowania adalimumabu u pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy (zdefiniowaną jako PASI lub DLQI > 10 oraz PASI ≤ 15).

13. Źródła

Badania pierwotne

- Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, i in. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *The Journal of Dermatology*. 2010; 37(4):299–310.
- Asahina 2010 Adalimumab in Adult Japanese Subjects With Psoriasis. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00647400?sect=X4012356>
Adalimumab M04-702 Clinical Study Report. Abbvie http://www.abbvie.com/content/dam/abbviecorp/us/desktop/research/clinical-trials-data-and-information-sharing/synopses/adalimumab_M04-702.pdf.
-
- Bagel J, Lynde C, Tyring S, i in. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012; 67(1):86–92.
- Bagel 2012
-
- Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, i in. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 357(9271):1842–1847.
- Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, i in. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003; 48(6): 829–835.
- Chaudhari 2001
- Gottlieb AB, Chaudhari U, Baker DG i wsp. The National Psoriasis Foundation Psoriasis Score (NPF-PS) system versus the Psoriasis Area Severity Index (PASI) and Physician's Global Assessment (PGA): a comparison. *J Drugs Dermatol*. 2003 Jun;2(3):260-6.
- Gottlieb AB, Masud S, Ramamurthi R i wsp. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Jan;48(1):68-75.
-
- Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, i in. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006; 55(4):598–606.
- Gordon 2006
- Shikier R, Heffernan M, Langley RG, i in. Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: patient-reported outcomes from a phase II randomized controlled trial. *The Journal of Dermatological Treatment*. 2007; 18(1):25–31.
- Adalimumab. M02-529 Clinical Study Report. Abbvie http://www.abbvie.com/content/dam/abbviecorp/us/desktop/research/clinical-trials-data-and-information-sharing/synopses/adalimumab_M02-529.pdf
-
- Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, i in. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Archives of Dermatology*. 2003; 139(12):1627–1632; discussion 1632.
- Gottlieb 2003
-
- Gottlieb AB, Evans R, Li S, i in. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004; 51(4):534–542.
- Gottlieb 2004
-
- Feldman SR, Gordon KB, Bala M, i in. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *The British Journal of Dermatology*. 2005; 152(5):954–960.
- Gottlieb 2011
-
- Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, i in. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *The British Journal of Dermatology*. 2011; 165(3):652–660.
-
- Igarashi A, Kato T, Kato M, i in. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *The Journal of Dermatology*. 2012; 39(3):242–252.
- Igarashi 2012
- Nakagawa H, Schenkel B, Kato M, i in. Impact of ustekinumab on health-related quality of life in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2/3 trial. *The Journal of Dermatology*. 2012; 39(9):761–769.
- A Placebo-Controlled Double-Blind Comparative Study of CNTO1275 in Patients With Plaque Type Psoriasis (NCT00723528). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00723528?term=00723528&rank=1>

Kerkhof 2008	<p>Van de Kerkhof PCM, Segaert S, Lahfa M, i in. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. <i>The British Journal of Dermatology</i>. 2008; 159(5):1177–1185.</p> <p>Reich K, Segaert S, Van de Kerkhof P, i in. Once-weekly administration of etanercept 50 mg improves patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. <i>Dermatology (Basel, Switzerland)</i>. 2009; 219(3):239–249.</p>
Leonardi 2003	<p>Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, i in. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. <i>The New England Journal of Medicine</i>. 2003; 349(21):2014–2022.</p> <p>Feldman SR, Kimball AB, Krueger GG, i in. Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: results of a phase III randomized clinical trial. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i>. 2005; 53(5):887–889.</p> <p>Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL, i in. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. <i>The Journal of Dermatological Treatment</i>. 2006; 17(1):9–17.</p>
Leonardi 2008	<p>Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA i wsp. PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). <i>Lancet</i>. 2008 May 17;371(9625):1665-74.</p> <p>Lebwohl M, Papp K, Han C i wsp. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. <i>Br J Dermatol</i>. 2010 Jan;162(1):137-46.</p> <p>Rich P, Bourcier M, Sofen H i wsp. Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from PHOENIX 1. <i>British Journal of Dermatology</i> (2014) 170:2 (398-407).</p> <p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00267969.</p>
Menter 2007	<p>Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, i in. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i>. 2007; 56(1):31.e1–15.</p> <p>Feldman SR, Gottlieb AB, Bala M, i in. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. <i>The British Journal of Dermatology</i>. 2008; 159(3):704–710.</p>
Menter 2008	<p>Menter A, Tying SK, Gordon K, i in. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i>. 2008; 58(1):106–115.</p> <p>Revicki DA, Menter A, Feldman S, i in. Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: results from a randomized, controlled Phase III study. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i>. 2008; 6:75.</p> <p>Menter A, Gordon KB, Leonardi CL, i in. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i>. 2010; 63(3):448–456.</p> <p>Revicki DA, Willian MK, Menter A, i in. Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. <i>The Journal of Dermatological Treatment</i>. 2007; 18(6):341–350.</p> <p>Adalimumab M03-656 Clinical Study Repor. http://www.abbvie.com/assets/research/clinical-trials-data-and-information-sharing/synopses/adalimumab_M03-656.pdf.</p>
Papp 2005	<p>Papp KA, Tying S, Lahfa M, i in. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. <i>The British Journal of Dermatology</i>. 2005; 152(6):1304–1312.</p> <p>Krueger GG, Langley RG, Finlay AY, i in. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. <i>The British Journal of Dermatology</i>. 2005; 153(6):1192–1199.</p>

Papp 2008	<p>Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, i in. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). <i>Lancet</i>. 2008; 371(9625):1675–1684.</p> <p>Reich K, Schenkel B, Zhao N i wsp. Ustekinumab decreases work limitations, improves work productivity, and reduces work days missed in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 2. <i>J Dermatolog Treat</i>. 2011 Dec;22(6):337-47.</p> <p>Langley RG, Feldman SR, Han C i wsp. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skinrelated quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebocontrolled phase III trial. <i>J Am Acad Dermatol</i>. 2010 Sep;63(3):457-65.</p> <p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00307437.</p>
Reich 2005	<p>Reich K, Nestle FO, Papp K i wsp. EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. <i>Lancet</i>. 2005 Oct 15-21;366(9494):1367-74.</p> <p>Reich K, Nestle FO, Papp K i wsp. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. <i>Br J Dermatol</i>. 2006 Jun;154(6):1161-8.</p> <p>Reich K, Nestle FO, Wu Y i wsp. Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate-to-severe psoriasis. <i>Eur J Dermatol</i>. 2007 Sep-Oct;17(5):381-6.</p> <p>Rich P, Griffiths CE, Reich K i wsp. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. <i>J Am Acad Dermatol</i>. 2008 Feb;58(2):224-31.</p> <p>Reich K, Ortonne JP, Kerkmann U i wsp. Skin and nail responses after 1 year of infliximab therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a retrospective analysis of the EXPRESS Trial. <i>Dermatology</i>. 2010; 221(2): 172-8.</p>
Saurat 2008	<p>Saurat J-H, Stingl G, Dubertret L, i in. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). <i>The British Journal of Dermatology</i>. 2008; 158(3):558–566.</p> <p>Revicki D, Willian MK, Saurat J-H, i in. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. <i>The British Journal of Dermatology</i>. 2008; 158(3):549–557.</p> <p>Reich K, Signorovitch J, Ramakrishnan K, i in. Benefit-risk analysis of adalimumab versus methotrexate and placebo in the treatment of moderate to severe psoriasis: comparison of adverse event-free response days in the CHAMPION trial. <i>Journal of the American Academy of Dermatology</i>. 2010; 63(6):1011–1018.</p> <p>Saurat JH, Langley RG, Reich K i wsp. Relationship between methotrexate dosing and clinical response in patients with moderate to severe psoriasis: subanalysis of the CHAMPION study. <i>Br J Dermatol</i>. 2011 Aug;165(2):399-406.</p>
Strober 2011	<p>Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, i in. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. <i>The British Journal of Dermatology</i>. 2011; 165(3):661–668.</p>
Torii 2010	<p>Torii H, Nakagawa H, Japanese Infliximab Study investigators. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. <i>Journal of Dermatological Science</i>. 2010; 59(1):40–49.</p>
Tsai 2011	<p>Tsai TF, Ho JC, Song M i wsp. PEARL Investigators. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate to- severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). <i>J Dermatol Sci</i>. 2011 Sep;63(3):154-63.</p> <p>Tsai TF, Song M, Shen YK i wsp.; PEARL investigators. Ustekinumab improves health-related quality of life in Korean and Taiwanese patients with moderate to severe psoriasis: results from the PEARL trial. <i>J Drugs Dermatol</i>. 2012 Aug;11(8):943-9.</p>
Tyring 2006	<p>Tyring S, Gottlieb A, Papp K, i in. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. <i>Lancet</i>. 2006; 367(9504):29–35.</p> <p>Tyring S, Gordon KB, Poulin Y, i in. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. <i>Archives of Dermatology</i>. 2007; 143(6):719–726.</p>

Yang H., Wang K., Jin H., i in. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chinese Medical Journal*. 2012; 125(11):1845–1851.

Yang 2012 A Study to Evaluate Safety and Efficacy of Infliximab in Chinese Participants With Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis (NCT01177800). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01177800?term=NCT01177800&rank=1>

Zhu X, Zheng M, Song M i wsp. LOTUS Investigators. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). *J Drugs Dermatol*. 2013 Feb;12(2):166-74.

Zhu 2013 Zheng M, Zhu XJ, Song M, i in. A randomizes, double-blind, placebo-controlled study of ustekinumab in chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: LOTUS trial results. *2012 Japanese Dermatological Assosiation*; 39:238.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAAD 2011 Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Leonardi CL, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Ryan C, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jul;65(1):137-74. doi: 10.1016/j.jaad.2010.11.055. Epub 2011 Feb 8.

AWMSG 2015 adalimumab (Humira®) <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2571>

BAD 2009 Smith C.H, Anstey A.V, Barker J.N, Burden A.D, I wsp. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis. *British Journal of Dermatology* 2009; 161: 987–1019.

BVDD + DDG 2012 Nast A, Boehncke W.H, Mrowietz U. i wsp. German S3–guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2012; 304: 87–113.

CADTH 2008 Adalimumab. Indications: Psoriasis https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Humira-Psoriasis_October_2008.pdf

EDF-EADV-IPC 2015 EDF in cooperation with EADV and IPC. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015 <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines>

GEP 2013 Puig L, Carrascosa JM, Carretero G. i wsp. Spanish Evidence–Based Guidelines on the Treatment of Psoriasis With Biologic Agents, 2013. Part 1: On Efficacy and Choice of Treatment. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104(8): 694–709.

HAS 2008 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_672931/en/humira?xtmc=&xtrc=6

HAS 2010 Renewal of inclusion on the list of medicines reimbursed by National Health Insurance (+ request for reassessment of the wording of the improvement in actual benefit (IAB) in psoriasis, following the submission of new data). http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1055267/en/humira?xtmc=&xtrc=4

NICE 2008 Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis <http://www.nice.org.uk/guidance/TA146>

NICE 2012 Psoriasis: The assessment and management of psoriasis <http://www.nice.org.uk/guidance/CG153>

PBS 2013 <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/adalimumab>

PTD 2010 Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). *Przegl Dermatol* 2010; 97: 1–13.

PTD 2014 Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G. i wsp. Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycza umiarkowana do ciężkiej. *Przegl Dermatol* 2014; 101: 455–472.

SIGN 2010 Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010.

SMC 2015 adalimumab (Humira) https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1068_15_adalimumab_Humira_Abbreviated/adalimumab_Humira_Abbreviated

Pozostałe publikacje

- Arcese 2010 Arcese A, Aste N, Bettacchi A, i in. Treating Psoriasis with Etanercept in Italian Clinical Practice. *Clinical Drug Investigation*. 2010;bb; 30(8):507–516.
- Augustin 2010 Augustin M, Reich K, Glaeske G, i in. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta dermato-venereologica*. 2010;v; 90(2):147–151.
- Barrera 2008 Barrera MV, Habicheyn S, Mendiola MV, i in. Etanercept in the treatment and retreatment of psoriasis in daily clinical practice. *European Journal of Dermatology: EJD*. 2008;bc; 18(6):683–687.
- ChPL Humira Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira
- Dubertret 2006 Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, Schäfer G. EUROPSO Patient Survey Group: European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol*. 2006;w; (155):729–736.
- Feldman 2005 Feldman SR, Evans C, Russel MW. Systemic treatment for moderate to severe psoriasis: Estimates of failure rates and direct medical costs in a north eastern US managed care plan. *Journal of Dermatological Treatment*. 2005; (16):37–42.
- Gliński 2010 Gliński W. (red.) Braun-Falco. *Dermatologia*, Tom I, Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2010, str. 526-533
- Gniadecki 2015 Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, i in. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *British Journal of Dermatology*. 2015;ak; 172(1):244–252
- Jabłońska 2005 Jabłońska S., Majewski S., *Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2008, str. 205-211
- Komorowska 2014 Komorowska OR., et al., Łuszczycza jako czynnik ryzyka rozwoju chorób serca i naczyń, *Przegł Dermatol* 2014, 101, 500–506
- Łuczowska 2005 Łuczowska M., Żaba R., Łuszczycza, *Przew Lek* 2005, 7: 38-49
- NICE 2012 Biologic drugs for the treatment of inflammatory disease in rheumatology, dermatology and gastroenterology. Commissioning guide. Implementing NICE guidance. NICE, November 2012 (<https://www.nice.org.uk/proxy/?sourceUrl=http%3a%2f%2fwww.nice.org.uk%2fmedia%2fF95%2f42%2fUpdateTA247AndPsoriasisCG.pdf>)
- Palotai 2010 Palotai T., et al., A Survey of Disease Severity, Quality of Life, and Treatment Patterns of Biologically Naive Patients with Psoriasis in Central and Eastern Europe. *Acta Dermatovenerol Croat* 2010;18(3):151-162
- Shikiar 2007 Shikiar R, Heffernan M, Langley RG, i in. Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: Patient- reported outcomes from a Phase II randomized controlled trial. *Journal of Dermatological Treatment*. 2007;cp; 18(1):25–31.
- Spandonaro 2014 Spandonaro F, Ayala F, Berardesca E, i in. The Cost Effectiveness of Biologic Therapy for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis in Real Practice Settings in Italy. *BioDrugs*. 2014;cr; 28(3):285–295.
- Van de Kerkhof 2008 Van de Kerkhof, Salonen SH. Large-scale European survey of quality of life in patient with psoriasis: second phase results on quality of life and treatment reported by 7 525 members of European Psoriasis Patient Associations. 2008;
- Wielowieyska-Szybińska 2012 Wielowieyska-Szybińska D, Wojas-Pelc A. Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej. *Post Dermatol Alergol* 2012; XXIX, 2: 123–127.

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza kliniczna z elementami analizy problemu decyzyjnego „Adalimumab w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w leczeniu chorych na łuszczycę”, [REDACTED] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, marzec 2015;
- Zał. 2. Analiza ekonomiczna „Adalimumab w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w leczeniu chorych na łuszczycę”, [REDACTED] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, sierpień 2015;
- Zał. 3. Analiza wpływu na budżet „Adalimumab w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w leczeniu chorych na łuszczycę”, [REDACTED] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, sierpień 2015;
- Zał. 4. Analiza racjonalizacyjna „Adalimumab w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w leczeniu chorych na łuszczycę”, [REDACTED] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, kwiecień 2015;
- Zał. 5. Uzupełnienie: Analiza ekonomiczna „Adalimumab w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w leczeniu chorych na łuszczycę”, [REDACTED] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, wrzesień 2015;
- Zał. 6. Uzupełnienie: Analiza wpływu na budżet „Adalimumab w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w leczeniu chorych na łuszczycę”, [REDACTED] HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa, Kraków, wrzesień 2015;
- Zał. 7. Uzgodniony projekt programu lekowego.