



**Produkt leczniczy Remsima<sup>®</sup> (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA)**

**ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)**



Kraków, styczeń 2015

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]		[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.		

Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



## SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	4
ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU .....	6
STRESZCZENIE .....	7
1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD) .....	11
2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM.....	12
2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA .....	13
2.2. SKALA OCENY STOPNIA NASILENIA ŁUSZCZYCY .....	14
2.3. ROKOWANIE .....	16
2.4. EPIDEMIOLOGIA ŁUSZCZYCY .....	16
2.5. CEL I SPOSOBY LECZENIA ŁUSZCZYCY .....	17
2.6. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. <i>practice guidelines</i> ).....	18
3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA .....	24
4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERANTYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU.....	24
4.1. WYBÓR KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU) .	25
4.2. PODSUMOWANIE WYBORU KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU).....	34
5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE) .....	34
6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU UMIARKOWANEJ I CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW, KTÓRZY PRZESTALI REAGOWAĆ NA LECZENIE, MAJĄ PRZECIWWSKAZANIA LUB NIE TOLERUJĄ INNYCH SCHEMATÓW LECZENIA OGÓLNEGO.....	35
6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	35
6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH.....	38
7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE .....	42
7.1. FINANSOWANIE LEKÓW BIOLOGICZNYCH W ŁUSZCZYCY ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH W POLSCE .....	42
7.2. SUGEROWNY SPOSÓB REFUNDACJI WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII .....	44
7.3. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO PRZEZNACZONE NA FINANSOWANIE ŚWIADCZEŃ MEDYCZNYCH WŚRÓD PACJENTÓW Z ANALIZOWANEJ POPULACJI .....	47
7.4. ZESTAWIENIE KOSZTÓW STOSOWANIA LEKÓW BIOLOGICZNYCH W LECZENIU PACJENTÓW Z ŁUSZCZYCĄ .....	49
8. BIBLIOGRAFIA .....	52
9. SPIS TABEL .....	59

## INDEKS AKRONIMÓW WYKORZYSTANYCH W RAMACH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
AAD	ang. <i>American Academy of Dermatology</i> ; Amerykańska Akademia Dermatologii
AHRQ	ang. <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> ; Agencja Badań i Jakości Opieki Zdrowotnej
AHS	ang. <i>Alberta Health Services</i> ; Kanadyjska organizacja wydająca wytyczne praktyki klinicznej
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BAD	ang. <i>British Association of Dermatologists</i> ; Brytyjskie Stowarzyszenie Dermatologów
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> ; Powierzchnia ciała
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsze leczenie wspomagające
BVDD	niem. <i>Berufsverband Deutscher Dermatologen</i> ; Profesjonalne Stowarzyszenie Dermatologów Niemieckich
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDG	niem. <i>Deutsche Dermatologische</i> ; Niemieckie Stowarzyszenie Dermatologiczne
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> ; Dermatologiczny wskaźnik jakości życia
DQOLS	ang. <i>Dermatology Quality Life Scales</i> ; Skala jakości życia w dermatologii
EADV	ang. <i>European Academy of Dermatology and Venerology</i> ; Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EDF	ang. <i>European Dermatology Forum</i> Europejskie Forum Dermatologiczne
EGF	ang. <i>Epidermal Growth Factor</i> ; Naskórkowy czynnik wzrostu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
EQ-5D	Kwestionariusz EuroQol (ang. <i>Quality of Life</i> );
Europso	ang. <i>Federation of European Psoriasis Association</i> ; Federacja Europejskiego Stowarzyszenia Chorych na Łuszczycę
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HIV	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IFPA	ang. <i>The International Federation of Psoriasis Associations</i> ; Międzynarodowa Federacja Stowarzyszeń Chorych na Łuszczycę
IL	ang. <i>Interleukin</i> ;

Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i nasświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
	interleukina
<b>Interwencja wnioskowana</b>	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny
<b>IQWiG</b>	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
<b>LDL</b>	ang. <i>Low Density Lipoprotein</i> ; Lipoproteina niskiej gęstości
<b>NAPSI</b>	ang. <i>Nail Psoriasis Severity Index</i> ; Stopień nasilenia łuszczycy paznokci
<b>NBH</b>	ang. <i>National Board of Health</i> ; Narodowa Rada Zdrowia
<b>NB–UVB</b>	ang. <i>Narrow–band Ultraviolet B</i> ; Wąskopasmowe promienie ultrafioletowe typu B
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NHMRC</b>	ang. <i>National Health and Medical Research Council</i> ; Narodowa Rada Zdrowia i Badań Medycznych
<b>NIAMS</b>	ang. <i>National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases</i> ; Narodowy Instytut Zapalenia Stawów, Chorób mięśniowo–szkieletowych i Chorób Skóry
<b>NIH</b>	ang. <i>National Institutes of Health</i> ; Narodowy Instytut Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute of Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
<b>NPF</b>	ang. <i>National Psoriasis Foundation</i> ; Narodowa Fundacja chorych na łuszczycę
<b>PASI</b>	ang. <i>Psoriasis Area Severity Index</i> ; Stopień nasilenia procesu chorobowego łuszczycy
<b>PBAC</b>	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
<b>PDI</b>	ang. <i>Psoriasis Disability Index</i> ; Stopień niepełnosprawności w łuszczycy
<b>PGA</b>	<i>Physician's Global Assessment</i> ; Ogólna ocena lekarska pacjentów
<b>PICO</b>	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne
<b>PLSI</b>	ang. <i>Psoriasis Life Stress Inventory</i> ; Wskaźnik poziomu stresu związanego z codziennym funkcjonowaniem chorego z łuszczycą
<b>PTD</b>	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
<b>PUVA</b>	ang. <i>psoralen + Ultraviolet A</i> ; połączenie psoralenu i promieniowania ultrafioletowego typu A
<b>RCGP</b>	ang. <i>Royal College of General Practitioners</i> ; Królewskie Kolegium Lekarzy Rodzinnych
<b>RK</b>	Rada Konsultacyjna przy Agencji Oceny Technologii Medycznych
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych
<b>SBU</b>	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
<b>SF–36 MCS</b>	ang. <i>Short–Form 36 Health Survey Mental Component Summary</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem/ komponent zdrowia psychicznego
<b>SF–36 PCS</b>	ang. <i>Short–Form 36 Health Survey Physical Component Summary</i> ; Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem/ komponent zdrowia fizycznego
<b>SIGN</b>	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Szkocka Międzyuczelniana Sieć do spraw Wytycznych

Akronim	Rozwinięcie skrótu, interpretacja (pełna nazwa)
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych
Szerokopasmowe UVB	ang. <i>Broadband Ultraviolet B</i>
Technologia wnioskowana	Substancja czynna/ produkt leczniczy, który jest analizowany w ramach przeprowadzanej oceny w danym wskazaniu klinicznym (populacji docelowej)
TGF $\alpha$	ang. <i>Transforming Growth Factor alpha</i> ; Transformujący czynnik wzrostu
TNF	ang. <i>Tumor Necrosis Factor</i> ; ludzki czynnik martwicy nowotworów
UVA	ang. <i>Ultraviolet A</i> ; promieniowanie ultrafioletowe typu A

## ZDEFINIOWANIE NIEKTÓRYCH OKREŚLEŃ UŻYTYCH W ANALIZIE PROBLEMU DECYZYJNEGO NA PODSTAWIE ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIEŚNIA 2012 ROKU

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



## STRESZCZENIE

### CEL ANALIZY

Przedstawienie problemu decyzyjnego oraz określenie kierunków i zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do infliksymabu (produkt leczniczy Remsima®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) wskazany w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii (leczenie metotreksatem, retinoidami, cyklosporyną lub metodą PUVA – psoralen i naświetlanie promieniami UVA).

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima® (infliksymab proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy” w analizowanym wskazaniu [125].

### SCHEMAT PICO

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) obejmuje:

**(P) populację docelową** (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), którą stanowią dorośli chorzy z umiarkowaną ( $18 \geq \text{PASI} > 10$  – ang. *Psoriasis Area Severity Index*,  $\text{BSA} > 10$  – ang. *Body Surface Area*,  $\text{DLQI} > 10$  – ang. *Dermatology Life Quality Index*) i ciężką ( $\text{PASI} > 18$ ,  $\text{BSA} > 10$ ,  $\text{DLQI} > 10$ ) postacią łuszczycy plackowatej, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii (leczenie metotreksatem, retinoidami, cyklosporyną lub metodą PUVA – psoralen i naświetlanie promieniami UVA),

Należy zaznaczyć, że nie występuje jednolita definicja umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy. Część autorów

badań przeglądowych, obserwacyjnych za łuszczycę o ciężkim nasileniu uznaje łuszczycę z  $\text{BSA} > 10\%$  lub  $\text{PASI} > 15$  lub 18 w przypadku braku oceny pozostałych wskaźników; najczęściej cytowana definicja łuszczycy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego dotyczy wskaźnika  $\text{PASI}$  lub  $\text{BSA} [\%]$  wyższego od 10 połączonego z  $\text{DLQI} > 10$  [26], [28]. Wydaje się, że w Polsce obowiązują odmienne definicje ciężkiej postaci łuszczycy. **W ramach świadczeń 5.53.01.0001436 (wcześniej: 5.53.01.0001430 „Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”) i 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”) [143]–[145] leceniu są pacjenci z ciężką postacią łuszczycy zdefiniowaną jako  $\text{PASI} > 10$ ,  $\text{BSA} > 10\%$  i  $\text{DLQI} > 10$** , podczas gdy do programu lekowego obejmującego pacjentów z ciężką postacią łuszczycy włączani są tylko pacjenci z  $\text{PASI} > 18$ ,  $\text{BSA} > 10\%$  i  $\text{DLQI} > 10$ . Tym samym można uznać, że pacjenci z  $\text{PASI} > 10$ ,  $\text{BSA} > 10\%$  i  $\text{DLQI} > 10$  stanowią węższą grupę niż pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy zgodnie z definicją przedstawioną w [28].

Mając na uwadze kryteria włączenia do aktualnie realizowanego programu lekowego (załącznik B.47. do Obwieszczenia [4]) oraz kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego dla wnioskowanej technologii [125]), w ramach niniejszego opracowania za ciężką postać łuszczycy przyjęto łuszczycę scharakteryzowaną jako  $\text{PASI} > 18$ ,  $\text{BSA} > 10\%$  i  $\text{DLQI} > 10$ ; za umiarkowaną postać łuszczycy uznano łuszczycę charakteryzującą się  $\text{PASI} > 10$ ,  $\text{BSA} > 10\%$  i  $\text{DLQI} > 10$ , ale nie spełniającą kryteriów łuszczycy ciężkiej, tj. spełniającą następujące kryteria:  $18 \geq \text{PASI} > 10$ ;  $\text{BSA} > 10$ ;  $\text{DLQI} > 10$ . **(I) interwencję wnioskowaną**, którą stanowi podanie infliksymabu (produkt leczniczy Remsima®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji), **(C) komparatory** (interwencje alternatywne stosowane w analizowanym wskazaniu): w leczeniu umiarkowanej postaci łuszczycy plackowatej wybrano infliksymab stosowany w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 oraz leczenie standardowe (aktualna praktyka kliniczna w Polsce) lub najlepsze leczenie wspomagające nieuwzględniające podawania leków

biologicznych i infliksymabu oraz adalimumab, etanercept i ustekinumab w leczeniu ciężkiej łuszczyicy plackowatej,

**(O) wyniki zdrowotne** (punkty końcowe istotne klinicznie) z zakresu skuteczności klinicznej: czas trwania odpowiedzi na leczenie, odsetek pacjentów kontynuujących leczenie, odsetek pacjentów z nawrotem choroby, odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0–2 w ogólnej ocenie lekarza (ang. Physician's Global Assessment; PGA), odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysty” lub „prawie czysty” w porównaniu z wartościami wyjściowymi w skali PGA, odsetek pacjentów, którzy uzyskali  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$ ,  $\geq 90\%$ ,  $100\%$  poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika aktywności łuszczyicy paznokci (ang. *Nail Psoriasis Severity Index*; NAPS), ocena jakości życia za pomocą wskaźników DLQI, DQOLS (ang. *Dermatology Quality Life Scales*), PDI (ang. *Psoriasis Disability Index*), PLSI (ang. *Psoriasis Life Stress Inventory*), ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 MCS (ang. *The Short Form-36 Mental Component Summary*) lub SF-36 PCS (ang. *The Short Form-36 Physical Component Summary*), ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz profilu bezpieczeństwa: ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych), działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem, rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

#### WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Łuszczyca jest immunologiczną chorobą przewlekłą o podłożu genetycznym [6], [7], [14]. Charakteryzuje się nadmiernym rozrostem komórek naskórka (keratynocytów), a w zmienionej chorobowo skórze pojawiają się nacieki złożone z wielu zapalnych cząsteczek i komórek (cytokin, czynników wzrostu, aktywowanych limfocytów T, neutrofilii, makrofagów oraz przede wszystkim keratynocytów), prowadzące do poważnych zmian naczyniowych [8], [10], [16]. Czynnikiem wywołującym odpowiedź immunologiczną w obrębie skóry mogą być: predyspozycje genetyczne, stres, uraz, infekcje, palenie papierosów, picie alkoholu, a także niektóre leki

[34], [36]. Ryzyko rozwoju chorób metabolicznych wzrasta wraz z stopniem nasilenia choroby [37]. Często występujące choroby towarzyszące u chorych na łuszczycę, to: zakrzepica, nadciśnienie, dyslipidemia (zwiększone stężenie cholesterolu LDL), zawał serca, choroba tętnic wieńcowych, choroba Leśniowskiego i Crohna, łuszczycowe zapalenie stawów [28], [32], [40], [41]. Łuszczyca dotyka około 2% populacji krajów zachodnich, najczęściej osób w wieku 30–39 i 60–69 lat [13], [18], [22]. Według danych Krajowego Zespołu Ekspertów do spraw Dermatologii z 2009 roku na łuszczycę cierpi 573 tys. Polaków (1,5% ogółu populacji) [40]. Łuszczyca jest chorobą nieuleczalną, a jej terapia może trwać przez całe życie. Za pomocą obecnie dostępnych metod leczenia możliwa jest skuteczna kontrola objawów choroby i czasu jej remisji [6].

Infliksymab (produkt leczniczy Remsima<sup>®</sup>) jest przeciwciałem monoklonalnym przeciwko ludzkiemu czynnikowi martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*; TNF) [16].

Wytyczne praktyki klinicznej opracowane przez Polskie PTD [44], brytyjskie NICE i BAD [84], niemieckie DDG i BVDD [50], szwajcarskie SIGN [51] i SMC [51]–[55], hiszpańskie *Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology* [56], amerykańskie AAD [57], kanadyjskie NPF [58], europejskie EDF [59] zalecają stosowanie infliksymabu w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczyicy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA) [60].

Do chwili obecnej (styczeń 2015 rok) Rada Konsultacyjna, Rada Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz Prezes AOTM **nie wydali żadnych stanowisk/rekomendacji w sprawie finansowania ze środków publicznych** produktu leczniczego Remsima<sup>®</sup> wskazanego w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczyicy plackowatej [3].

Światowe agencje oceny technologii medycznych: australijskie PBAC [74], szwajcarskie SMC [54] wydały pozytywną rekomendację dotyczącą zasadności



Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima® w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, natomiast brytyjskie NICE [47], HAS [80], [106] rekomendują finansowanie analizowanego produktu leczniczego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Kanadyjskie CADTH [87], niemieckie IQWiG [89], walijskie AWMSG [88] oraz szwedzkie SBU [89] nie oceniały do tej pory (styczeń 2015 rok) zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima® w analizowanym wskazaniu.

#### WNIOSKI DOTYCZĄCE ASPEKTÓW REFUNDACYJNO-KOSZTOWYCH ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

W chwili obecnej (styczeń 2015 roku) stosowanie leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej finansowane jest ze środków publicznych w ramach następujących narzędzi:

- świadczenia z Katalogu świadczeń do sumowania o kodzie 5.53.01.0001436 („Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”) rozliczanego łącznie ze świadczeniem z Katalogu świadczeń odrębnych o kodzie 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”) – tak rozliczane jest stosowanie infliksymabu i etanerceptu (do 1 lutego 2015 roku) wśród pacjentów z PASI >10, DLQI >10 i BSA >10;
- programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” – tak rozliczane jest stosowanie ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu wśród pacjentów z PASI >18, DLQI >10 i BSA >10.

W chwili obecnej wnioskowana technologia (Remsima®) finansowana jest ze środków publicznych w ramach programów lekowych zdefiniowanych w następujących załącznikach do Obwieszczenia Ministra Zdrowia: B.35. „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”; B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”; B.36. „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców

z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”; B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego i Crohna (chLC) (ICD-10 K50)”; B.55. „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” [4].

Produkt Remsima® finansowany jest w ramach Wykazu leków refundowanych, części B. „Leki dostępne w ramach programu lekowego” w ramach grupy limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab”.

W ramach wspomnianej grupy limitowej finansowane są wszystkie preparaty infliksymabu: produkt oryginalny Remicade® oraz produkty biopodobne – Remsima® i Inflectra®. Limit finansowania wyznaczany jest w chwili obecnej przez najtańszy lek w grupie – wnioskowaną technologię (Remsima®) [4].

Infliksymab (w tym również produkt leczniczy Remsima®) w analizowanym wskazaniu może być finansowany ze środków publicznych w ramach świadczenia z Katalogu świadczeń do sumowania o kodzie 5.53.01.0001436 („Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”) rozliczanego łącznie ze świadczeniem z Katalogu świadczeń odrębnych o kodzie 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”) [143]–[145], [152].

Firma Celltrion wnioskuje o włączenie wnioskowanej technologii do nowego programu lekowego, którego treść została pozytywnie zaopiniowana przez Ministerstwo Zdrowia „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” przy sugerowanych kryteriach realizacji programu dla wnioskowanej technologii [REDACTED]

[REDACTED]

Sugerowany sposób refundacji [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] ale wyłącznie w przypadku stosowania wnioskowanej technologii lekowej.

Uwzględniono rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla produktu Remsima® w ramach istniejącej grupy limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab” i [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] jako najbardziej prawdopodobny sposób finansowania wnioskowanej technologii w przypadku zaakceptowania propozycji Wnioskodawcy.

Na podstawie sugerowanego sposobu refundacji ustalono, że koszt wnioskowanej technologii z perspektywy płatnika publicznego nie przekroczy [REDACTED] za 1 fiolkę zawierającą 100 mg infliksymabu.

Pomimo, iż wnioskowana technologia w analizowanym wskazaniu jest obecnie finansowana ze środków publicznych w ramach świadczenia o kodzie 5.53.01.0001436 rozliczanego łącznie ze świadczeniem 5.52.01.0001490 [143]-[145], [152] brak przejrzystych kryteriów realizacji i finansowania ww. świadczeń sugeruje, że włączenie wnioskowanej technologii do proponowanego programu „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, zapewniając bardziej przejrzyste kryteria stosowania infliksymabu, z wysokim prawdopodobieństwem zwiększy poziom satysfakcji świadczeniobiorców z otrzymanej opieki zdrowotnej, przy zapewnieniu kontroli i optymalnego wykorzystania środków finansowych z budżetu płatnika publicznego (stosowanie leku wyłącznie wśród pacjentów odnoszących najwyższe korzyści zdrowotne).

W ramach wstępnego zestawienia kosztów stosowania porównywanych leków biologicznych ustalono, że w horyzoncie 24 tygodni stosowanie wnioskowanej technologii (Remsima®) [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Ustalono, że w horyzoncie 48 tygodni stosowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej,

stosowanie produktu leczniczego Remsima® [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

W horyzoncie [REDACTED] aktywnego podawania leków, stosowanie produktu Remsima® w programie lekowym [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] (aktualny sposób finansowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu).

Przedstawione wstępne wnioski dotyczą zarówno analizy uwzględniającej oficjalne, maksymalne koszty jednostkowe porównywanych interwencji [4] jak i realne koszty jednostkowe zidentyfikowane na podstawie informacji z komunikatu NFZ dotyczących całkowitej kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań uwzględnionych leków w okresie od stycznia do końca września 2014 roku [149].

Na uwagę zasługuje, że w ramach przedstawionych obliczeń założono 100% adherencję wszystkich pacjentów do zalecanego dawkowania oraz pominięto ewentualne różnice w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji. Wyższa skuteczność wnioskowanej technologii lekowej w odniesieniu do pozostałych leków biologicznych może się przełożyć na dłuższe stosowanie leku w programie i związany z tym aspektem wyższy koszt stosowania leków, który z drugiej strony może być zniwelowany poprzez oszczędności obserwowane w obrębie innych kategorii kosztu (np. wizyty w poradniach, leczenie wspomagające, pobytu w szpitalu).

Niemniej ustalono, że realizacja sugerowanego sposobu finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych związana będzie z udostępnieniem pacjentom z analizowanej populacji najtańszego schematu terapeutycznego z perspektywy płatnika publicznego, przy założeniu takiej samej skuteczności wszystkich porównywanych leków biologicznych i w okresie aktywnego podawania porównywanych leków.

Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



## 1. CEL I METODY ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO (APD)

Celem niniejszej analizy jest opis zagadnień kontekstu klinicznego zgodnie ze schematem PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, komparator, wynik zdrowotny) w odniesieniu do infliksymabu (produkt leczniczy Remsima®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) wskazany w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii (leczenie metotreksatem, retinoidami, cyklosporyną lub metodą PUVA – psoralen i naświetlanie promieniami UVA).

Niniejszy dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) w ramach nowego programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy”.

W analizie problemu decyzyjnego zostaną uwzględnione następujące aspekty:

- opis zagadnień kontekstu klinicznego uwzględniający przedstawienie analizowanej populacji i problemu zdrowotnego (w tym danych epidemiologicznych),
- przedstawienie zidentyfikowanych, aktualnych standardów postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu (ang. *practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
- przedstawienie interwencji wnioskowanej (produktu leczniczego Remsima®, infliksymab w formie proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) z punktu widzenia farmakologicznego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać interwencję wnioskowaną w ramach oceny technologii medycznych (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu),
- przedstawienie wyników zdrowotnych (punktów końcowych) rozpatrywanych w ramach analizy klinicznej,
- przedstawienie stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczących finansowania technologii wnioskowanej i komparatorów w analizowanym wskazaniu,
- przedstawienie rekomendacji finansowych wybranych światowych agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. *Health Technology Assessment; HTA*), dotyczących infliksymabu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu,

1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego
2. Analizowana populacja – problem zdrowotny w kontekście klinicznym



- wstępny zarys strategii refundacyjno-kosztowej w odniesieniu do produktu leczniczego Remsima® (infliksymbab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowanego w analizowanym wskazaniu.

## 2. ANALIZOWANA POPULACJA – PROBLEM ZDROWOTNY W KONTEKŚCIE KLINICZNYM

Populację docelową (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku), zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla stosowania ocenianej technologii lekowej (infliksymbabu, produkt leczniczy Remsima®, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stanowią [REDAKTOWANE] postaciami łuszczycy, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, retinoidami, metotreksatem lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).

**Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia infliksymbabem w ramach Programu Zdrowotnego NFZ oraz kryteria zakończenia udziału w programie [125].**

Kryteria włączenia	
<b>Kryteria kwalifikacji do leczenia infliksymbabem, w ramach programu:</b>	
I.	Do programu mogą być zakwalifikowani dorośli pacjenci (w wieku 18 lat i powyżej) spełniający łącznie następujące kryteria: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego.</li><li>2. Pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami:<ol style="list-style-type: none"><li>a. [REDAKTOWANE]</li><li>b. DLQI większym niż 10 oraz,</li><li>c. BSA większym niż 10.</li></ol></li><li>3. Pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej:<ol style="list-style-type: none"><li>a. leczenie metotreksatem w dawce 15mg/tydzień, oceniane po trzech miesiącach,</li><li>b. leczenie retinoidami w dawce równej lub większej niż 0,5mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach,</li><li>c. leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c/dobę, oceniane po trzech miesiącach,</li><li>d. 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.</li></ol></li></ol>
II.	Do programu mogą być kwalifikowani również pacjenci uprzednio leczeni terapią biologiczną w ramach świadczenia za zgodą płatnika lub w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) lub w ramach farmakoterapii niestandardowej, pod warunkiem, że przed rozpoczęciem leczenia biologicznego spełniali kryteria kwalifikacji do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie. W szczególnych przypadkach braku spełnienia kryteriów kwalifikacji do programu przed rozpoczęciem leczenia biologicznego w ramach świadczenia za zgodą płatnika lub w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) lub w ramach farmakoterapii niestandardowej decyzję o kwalifikacji do programu podejmuje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, pod warunkiem, że nie zostały spełnione kryteria zakończenia udziału w programie.
III.	W przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagana jest zgoda na stosowanie skutecznej antykoncepcji w czasie leczenia oraz do 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki infliksymbabu.
IV.	Zgłoszenia pacjenta do programu dokonuje lekarz dermatolog prowadzący pacjenta, który posiada odpowiednią dokumentację dotychczasowego leczenia. Do dokumentacji dołącza się zdjęcia-pliki*jgp zmian miejsc dotkniętych łuszczycą, które następnie wczytuje się w aplikację komputerową wskazaną przez Prezesa NFZ, o której mowa poniżej. Pacjent jest następnie kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, który powoływany jest przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej kwalifikuje do programu pacjentów zgłoszonych do kwalifikacji za pośrednictwem aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Wymagane dane

Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



#### Kryteria włączenia

pacjentów zgłoszonych do kwalifikacji, w tym zakodowane dane osobowe (wskazane w aplikacji komputerowej) oraz dane opisujące stan kliniczny (wymienione w opisie programu i powtórzone w aplikacji komputerowej) zostają przekazane do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej za pośrednictwem aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Finansowanie zastosowania substancji czynnej wymienionej w opisie programu nastąpi dopiero po dokonaniu kwalifikacji przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.

V. Pacjenci stosujący infliksymab otrzymują Kartę Ostrzegawczą dla pacjenta przyjmującego lek.

#### Kryteria wykluczenia z programu

Do programu nie kwalifikuje się pacjentów w następujących przypadkach:

- okresu ciąży i laktacji,
- nadwrażliwości na substancję czynną lub pomocniczą leku,
- czynnych lub utajonych infekcji wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych i pierwotniakowych, zwłaszcza zakażenia HIV, HBV i HCV oraz *Mycobacterium tuberculosis* (nie dotyczy infekcji *Propionibacterium acnes* oraz nawrotowej opryszczki),
- tocznia rumieniowatego układowego,
- chorób demielinizacyjnych,
- ciężkiej niewydolności układu krążenia (powyżej NYHA III i NYHA IV),
- czynnej choroby nowotworowej lub choroby nowotworowej, której leczenie zakończono w ostatnich 5 latach (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry).

#### Kryteria ponownego włączenia do programu

Pacjent, u którego zaprzestano podawania infliksymabu zastosowanego zgodnie z treścią programu 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 (wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI, oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku). Wartość wskaźnika PASI w przypadku ponownego włączenia do programu [redacted], a do dokumentacji dołącza się zdjęcia - pliki\*.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Do programu może być ponownie włączony również pacjent, u którego zaprzestano podawania infliksymabu zastosowanego zgodnie z treścią programu, z powodu wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku, bądź zastosowanego leczenia, lub z powodu planowanej przerwy w leczeniu po dokonaniu ponownej kwalifikacji przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej.

## 2.1. OPIS PROBLEMU ZDROWOTNEGO – DEFINICJA

Łuszczycą jest immunologiczną chorobą przewlekłą o podłożu genetycznym, która dotyka zarówno kobiety, jak i mężczyzn [6], [7], [14]. Charakteryzuje się nadmiernym rozrostem komórek naskórka (keratynocytów), a w zmienionej chorobowo skórze pojawiają się nacieki złożone z wielu zapalnych cząsteczek i komórek (cytokin, czynników wzrostu, aktywowanych limfocytów T, neutrofilii, makrofagów oraz przede wszystkim keratynocytów), prowadzące do poważnych zmian naczyniowych [8], [10], [16]. Nadmierny wzrost komórek naskórka w łuszczycy spowodowany jest nieprawidłową regulacją receptorów naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *Epidermal Growth Factor*; EGF) i transformującego czynnika wzrostu (ang. *Transforming Growth Factor alpha*; TGF $\alpha$ ), a także nieprawidłowym działaniem limfocytów T, które rozpoznają keratynocyty jako „wrogię” [8], [9]. Wyróżnia się kilka podtypów łuszczycy, a najczęściej występująca łuszczycą plackowata stanowi 90% przypadków chorych. Cechą charakterystyczną jest występowanie na skórze specyficznych plątów wyglądem przypominających srebrzystą łuskę, zlokalizowanych najczęściej na łokciach, kolanach, pośladkach i owłosionej skórze głowy i lokalnie, w miejscach urazu. Pacjenci często odczuwają ból, swędzenie, pieczenie i krwawienie z powstających ran [6], [7], [20], [38]. Inne rozpoznane rodzaje łuszczycy to: łuszczycą odwrócona, kropelkowata, krostkowa, erythrodermia łuszczycowa, czy łuszczycą paznokci [38].

Etiologia łuszczycy jest złożona i nie do końca poznana. Czynniki środowiskowe, takie jak: stres, uraz, infekcje, palenie papierosów, picie alkoholu, a także niektóre leki mogą aktywować nadmierną odpowiedź immunologiczną w obrębie skóry. Predyspozycje genetyczne prawdopodobnie odgrywają kluczową rolę w rozwoju łuszczycy. W przypadku, gdy oboje rodziców cierpi na łuszczycę, istnieje 50% szans, że choroba zostanie przekazana potomstwu, natomiast gdy tylko jedno z rodziców choruje, prawdopodobieństwo wynosi 16% [34], [36]. Niektóre infekcje, szczególnie zakażenia paciorkowcami górnych dróg oddechowych mogą przyczyniać się do zachorowania na łuszczycę. Wiele przypadków rozpoznania łuszczycy obserwowano u pacjentów zarażonych wirusem HIV (ang. *Human Immunodeficiency Virus*) [31].

Wyróżnia się dwa typy łuszczycy plackowatej. Najczęściej występujący typ I jest formą dziedziczną, występuje zwykle w młodym wieku i stanowi 75% wszystkich przypadków łuszczycy. Charakteryzuje się też ciężkim i nieregularnym przebiegiem. Typ II łuszczycy ujawnia się zazwyczaj po 40. roku życia, ma łagodniejszy przebieg i nie jest powiązany z występowaniem u innych członków rodziny [41], [42], [43].

## 2.2. SKALA OCENY STOPNIA NASILENIA ŁUSZCZYCY

Stopień nasilenia łuszczycy określa współczynnik stopnia nasilenia procesu chorobowego łuszczycy (ang. *Psoriasis Area Severity Index*; PASI). Stanowi on wynik obliczeń dokonywanych przez lekarza na podstawie stopnia zaczerwienienia i łuszczenia skóry, pomnożony przez powierzchnię zmienionej chorobowo skóry. Zakres skali waha się od 0 (brak zmian chorobowych) do 72 (ciężkie zmiany chorobowe). Inną stosowaną skalą jest BSA (ang. *Body Surface Area*), oceniającą rozległość zmian skórnych [6], [16], [26], [28], [37]. W celu oceny jakości życia pacjentów chorych na łuszczycę stosuje się współczynniki takie jak: dermatologiczny wskaźnik jakości życia (ang. *Dermatology Life Quality Index*; DLQI), DQOLS (ang. *Dermatology Quality Life Scales*) [96], wskaźnik aktywności łuszczycy paznokci (ang. *Nail Psoriasis Severity Index*; NAPS), wskaźnik niepełnosprawności w łuszczycy (ang. *Psoriasis Disability Index*, PDI) [97], wskaźnik poziomu stresu związanego z codziennym funkcjonowaniem chorego z łuszczycą (ang. *Psoriasis Life Stress Inventory*; PLSI) [98], kwestionariusz SF-36 MCS (ang. *The Short Form-36 Mental Component Summary*) lub kwestionariusz SF-36 PCS (ang. *The Short Form-36 Physical Component Summary*) [95] oraz kwestionariusz EQ-5D [116]. Dodatkowo stosuje się skalę ukazującą wynik statycznej oceny ogólnej stanu pacjenta przez lekarza (ang. *Physician's Global Assessment*; PGA) [94] [99]. W tabeli poniżej przedstawiono podział łuszczycy na łagodną, umiarkowaną i ciężką, biorąc pod uwagę wynik uzyskany po zastosowaniu poszczególnych współczynników pomiaru.

Nie ma jednolitej definicji umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy. Część autorów badań przeglądowych czy obserwacyjnych za łuszczycę o ciężkim nasileniu uznaje łuszczycę z BSA >10%

Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



(definicja *National Psoriasis Foundation*) lub PASI >15 lub 18 w przypadku braku oceny pozostałych wskaźników; najczęściej cytowana definicja łuszczycy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego dotyczy wskaźnika PASI lub BSA [%] wyższego od 10 połączonego z DLQI >10 [26], [28].

W starszych badaniach klinicznych dotyczących leczenia łuszczycy, umiarkowaną do ciężkiej łuszczycę definiowano zazwyczaj jako BSA >5% przy braku kryteriów dotyczących pozostałych wskaźników nasilenia choroby, albo jako BSA ≥10% i PASI ≥12 (szczegóły w Analizie klinicznej).

Wydaje się, że w Polsce obowiązują odmienne definicje ciężkiej postaci łuszczycy. W ramach świadczeń 5.53.01.0001436 (wcześniej: 5.53.01.0001430 „Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”) i 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”) [143]–[145] leczeni są pacjenci z ciężką postacią łuszczycy zdefiniowaną jako PASI >10, BSA >10% i DLQI >10, podczas gdy do programu lekowego obejmującego pacjentów z ciężką postacią łuszczycy włączani są tylko pacjenci z PASI >18, BSA >10% i DLQI >10.

Na uwagę zasługuje, że żadna z ww. definicji nie odpowiada definicji przyjętych w ogólnościowych opracowaniach naukowych – żadna nie wymaga potwierdzenia wartości wszystkich trzech wskaźników.

Tym samym można uznać, że pacjenci z PASI >10, BSA >10% i DLQI >10 stanowią węższą grupę niż pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy zgodnie z definicją przedstawioną w [28].

Mając na uwadze kryteria włączenia do aktualnie realizowanego programu lekowego (załącznik B.47. do Obwieszczenia [4]) oraz kryteria włączenia do proponowanego nowego programu lekowego dla wnioskowanej technologii [125], w ramach niniejszego opracowania za ciężką postać łuszczycy przyjęto łuszczycę scharakteryzowaną jako PASI >18, BSA >10% i DLQI >10; za umiarkowaną postać łuszczycy uznano łuszczycę charakteryzującą się PASI >10, BSA >10% i DLQI >10, ale nie spełniającą kryteriów łuszczycy ciężkiej, tj. spełniającą następujące kryteria:  $18 \geq$  PASI >10; BSA >10; DLQI >10.

Przyjęta na potrzeby niniejszego opracowania definicja poszczególnych postaci łuszczycy została zaprezentowana w tabeli poniżej.

Tabela 2. Podział łuszczycy ze względu na wynik uzyskany po zastosowaniu skali PASI, BSA oraz DLQI oraz rodzaje leczenia [37], [125], [137].

Postać łuszczycy	Wynik	Sposób leczenia
Łagodna	Nie spełniająca kryteriów poniżej	Miejscowe
Umiarkowana	$18 \geq \text{PASI} > 10 + \text{BSA} > 10 + \text{DLQI} > 10$	Miejscowe i systemowe
Ciężka	$\text{PASI} > 18 + \text{BSA} > 10 + \text{DLQI} > 10$	

### 2.3. ROKOWANIE

Łuszczycyca jest chorobą przewlekłą, ale nie śmiertelną [40]. Pacjenci często wykazują zaniżoną samoocenę, cierpią na depresję, uzależnienie od alkoholu spowodowane chorobą, co czasami prowadzi do samobójstw [20], [26].

Chorzy na łuszczycę częściej cierpią na zaburzenia metaboliczne w porównaniu do populacji osób zdrowych. Ryzyko rozwoju chorób metabolicznych wzrasta wraz z stopniem nasilenia choroby [31]. Do grona chorób współistniejących zalicza się: zakrzepicę, nadciśnienie, dyslipidemię – zwiększone stężenie cholesterolu o niskiej gęstości (ang. *Low Density Lipoprotein*; LDL), zawał serca, chorobę tętnic wieńcowych [22], [35]. Pacjenci z HIV są bardziej narażeni na łuszczycę [24], [33]. Istnieje również istotne statystycznie powiązanie między występowaniem łuszczycy i choroby Leśniowskiego i Crohna [32]. Jedną z częstych chorób współistniejących jest także łuszczycowe zapalenie stawów [40].

### 2.4. EPIDEMIOLOGIA ŁUSZCZYCY

#### 2.4.1. EPIDEMIOLOGIA ŁUSZCZYCY NA ŚWIECIE

Łuszczycyca dotyka około 2% populacji krajów zachodnich, najczęściej osób w wieku 30–39 i 60–69 lat [13], [18], [16] (średni wiek kobiet 26 lat, mężczyzn 29 lat [15], [21]). Spośród wszystkich chorych, 80–90% stanowią pacjenci z rozpoznaną łuszczycą plackowatą [114], [115]. U dzieci występowanie łuszczycy waha się w granicach 0,5–2% (0,71% w Europie), a średnia wieku chorych to 7–11 lat [20], [34]. U ¼ pacjentów rozpoznaje się umiarkowaną lub ciężką postać łuszczycy, a u około 1/3 chorych występuje nawrót choroby [16], [38]. Wielu pacjentów jest każdego roku hospitalizowanych i około 350 z nich umiera z powodu chorób towarzyszących [6].

W wyższych szerokościach geograficznych i u rasy białej obserwuje się większe rozpowszechnienie choroby, niż w innych grupach etnicznych (prawie brak zachorowań w krajach azjatyckich) [34]. W północnej Ameryce i Europie 25 mln ludzi chorują na łuszczycę [15]. Według Narodowego Instytutu Zdrowia (ang. *National Institutes of Health*; NIH) na łuszczycę cierpi 5,8–7,5% Amerykanów,



Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



a 1,4–4,6% z nich to czarnoskórzy mieszkańcy USA [24], [30]. Z kolei w północnej Europie i Skandynawii częstość zachorowań wynosi średnio 1,5–3% [38].

#### **2.4.2. EPIDEMIOLOGIA ŁUSZCZYCY W POLSCE**

Łuszczycyca, razem z atopowym zapaleniem skóry należy do najczęściej występujących schorzeń z dziedziny dermatologii [39]. Szacuje się, że w Polsce na łuszczycę cierpi około 800 tys. osób [100].

Inne dane opublikowane przez Krajowy Zespół Ekspertów do spraw Dermatologii z 2009 roku podają, że chorych na łuszczycę jest 573 tys. osób (1,5% ogółu populacji), a leczenie biologiczne otrzymuje 215 chorych przy ponad 17 tys. kwalifikujących się do tego typu leczenia. W okresie od stycznia 2008 roku do czerwca 2009 roku najwięcej chorych otrzymało leczenie biologiczne w województwie łódzkim (75 osób). Dla porównania, w Rumunii terapia biologiczna jest w 100% refundowana dla 2,5 tys. chorych z łuszczycą, a w Czechach dla 1,5 tys. chorych [40]. Polska Agencja Oceny Technologii Medycznych szacuje, że w Polsce liczba osób z łuszczycą umiarkowaną lub ciężką kwalifikujących się do leczenia biologicznego wynosi ok. 6 800 pacjentów, z corocznym wzrostem tej liczby o około 300 nowych przypadków (dane z roku 2011). Około  $\frac{2}{3}$  chorych cierpi na łagodną postać choroby, natomiast u  $\frac{1}{3}$  rozpoznaje się umiarkowaną lub ciężką postać łuszczycy [69], [73]. W 2010 i 2011 roku tylko 1,24% chorych skorzystało z terapii lekami biologicznymi [73].

#### **2.5. CEL I SPOSOBY LECZENIA ŁUSZCZYCY**

Łuszczycyca jest chorobą nieuleczalną, a jej terapia może trwać przez całe życie z okresowymi przerwami. Za pomocą obecnie dostępnych metod leczenia możliwa jest skuteczna kontrola objawów choroby i czasu jej remisji [6], [20]. Pierwszą linią leczenia są środki o miejscowym działaniu. Używanie substytutów mydła i emolientów może złagodzić ból i pieczenie skóry. W przypadku gdy wyżej opisane leczenie nie wykazuje skuteczności, pacjentów należy skierować na bardziej zaawansowane terapie, takie jak fototerapia, doustne leki systemowe lub leki biologiczne. W praktyce jednak stosuje się kilka opcji leczenia w celu uzyskania jak najlepszych efektów [16]. Aby terapia została uznana za skuteczną, wymagane jest uzyskanie minimum 50% redukcji współczynnika PASI. Jeżeli wartość ta nie zostanie osiągnięta, sposób leczenia powinien zostać zmodyfikowany. Jeżeli współczynnik PASI zmniejszył się o co najmniej 75%, terapia może być kontynuowana [28].

Tabela 3. Metody leczenia łuszczycy [16], [21], [26], [30], [37].

Leczenie rekomendowane	Leczenie alternatywne
<b>Środki o działaniu miejscowym</b>	
Analogi witaminy D: kalcypotriol, takalcytol	Maści na bazie smoły węglowej
Kortykosteroidy	Kwas salicylowy
Retinoidy: Tazaroten	Emolienty
Ditranol (antraliina)	Preparaty keratolityczne
Dziegcie	Inhibitory kalcyneuryny: pimekrolimus, takrolimus
Cygnolina	
<b>Fototerapia (naświetlanie)</b>	
Wąskopasmowe UVB (ang. <i>narrow-band ultraviolet B</i> ; NB-UVB) – 311–313 nm	Szerokopasmowe UVB (ang. <i>broadband ultraviolet B</i> ) – 290–320 nm
UVA (ang. ultraviolet A) – 320–400 nm	PUVA (psoralen + UVA)
<b>Leczenie systemowe</b>	
Metotreksat	Cyklosporyna
Acitretyną	Hydroksymocznik
Estry kwasu fumarowego	Sulfazalina
Retinoidy stosowane doustnie	
<b>Leczenie biologiczne</b>	
Przeciwciała monoklonalne przeciwko ludzkiego czynnika martwicy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor</i> ; TNF): adalimumab, infliksymab, certolizumab pegol	Białka fuzyjne eliminujące nieprawidłowe limfocyty T: alefacept
Przeciwciała monoklonalne IgG1κ przeciwko interleukinie 12 i 23 (ang. <i>interleukin</i> ; IL–12, IL–23): ustekinumab	Białka fuzyjne przeciwko TNF: etanercept, onercept

## 2.6. WYTYPNE PRAKTYKI KLINICZNEJ (ang. *practice guidelines*)

Wytyczne postępowania terapeutycznego oparte są o rzeczywiste obserwacje pochodzące z wielu ośrodków klinicznych (praktykę kliniczną), mogą także funkcjonować jako stanowiska różnych organizacji i towarzystw naukowych lub konsensusy ekspertów medycznych i przedstawiają najlepsze aktualnie znane sposoby postępowania w określonym problemie zdrowotnym. Wytyczne opracowane w poszczególnych krajach stanowią również podstawę tworzenia zaleceń praktyki klinicznej w krajach, które jeszcze takich zaleceń nie opracowały, w tym również w niektórych przypadkach w Polsce.

W tabeli poniżej omówiono wytyczne praktyki klinicznej w Polsce i na świecie dotyczące leków stosowanych w umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy.

Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Tabela 4. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy (styczeń 2015 rok).

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
[44]	Polska	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD)	2010	<p>Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej w przypadku nie wystąpienia poprawy po leczeniu innymi preparatami przez około 3 miesiące lub występują przeciwwskazania do stosowania innych leków. Wytyczne zalecają stosowanie etanerceptu przez 3 miesiące, w dawce 25 mg lub 50 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu; infliksymabu w dawce 5mg/kg masy ciała w 1, 2, 3 tyg., a następnie co 8 tyg.; adalimumabu w dawce początkowe 80 mg, 40 mg po tygodniu stosowania.</p> <p>Należy podkreślić, że wytyczne zalecają zastosowanie leczenia biologicznego w przypadku łuszczycy zwyczajnej o średnim lub dużym nasileniu choroby, w przypadku gdy nie uzyskano poprawy po zastosowanym leczeniu przynajmniej dwóch różnych metod tradycyjnej terapii ogólnej lub u chorych, którzy mają przeciwwskazania do stosowania innych metod terapii ogólnej.</p>
[139]			2014	<p>Terapia łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej nie może opierać się tylko na leczeniu miejscowym, powinno być skojarzone przynajmniej z fototerapią lub też pacjenci ci powinni otrzymać leczenie ogólne. Ze względu na wysoką skuteczność, niewielką liczbę poważnych działań niepożądanych oraz stosunkowo niewielki koszt leczenia pojedynczego pacjenta fototerapia stanowi obecnie jedną z podstawowych metod terapii bardziej nasilonych przypadków łuszczycy plackowatej. Jeżeli nie stwierdza się przeciwwskazań do jej zastosowania, fototerapia powinna być wdrożona u wszystkich pacjentów z łuszczycą plackowatą, u których nie uzyskano kontroli przebiegu choroby za pomocą leczenia miejscowego, jeszcze zanim rozpoczęta zostanie u nich terapia lekami ogólnymi.</p> <p>Wytyczne zalecają również stosowanie cyklosporyny A do leczenia ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne metody terapii są nieskuteczne lub niewskazane. Dawka terapeutyczna leku mieści się w granicach 2,5–5 mg/kg masy ciała/dobę.</p> <p>Metotreksat (MTX) jeden z najlepszych leków ogólnych w łuszczycy ze względu na jego niską cenę, łatwość stosowania (raz w tygodniu), dobrą tolerancję i skuteczność również w odniesieniu do leczenia łuszczycowego zapalenia stawów. Metotreksat może być stosowany tak długo, jak długo pozostaje skuteczny i dobrze tolerowany przez pacjenta.</p> <p>Acytretyna jest lekiem z wyboru w terapii łuszczycy krostkowej uogólnionej. Może być także z powodzeniem stosowana w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Dawka terapeutyczna leku wynosi 0,3–1 mg/kg m.c./dobę. Acytretyna jest jedynym lekiem stosowanym ogólnie w łuszczycy, który może być bezpiecznie podawany łącznie z terapią PUVA (tzw. Re-PUVA) lub UVB.</p> <p>Pochodne kwasu fumarowego ze względu na fakt, że nie są dopuszczone do stosowania w Polsce, w chwili obecnej nie zaleca się rutynowego wykorzystywania tej grupy leków w terapii łuszczycy. Podobnie hydroksymocznik z uwagi na znaczną toksyczność oraz ograniczone dane na temat skuteczności w łuszczycy lek ten nie jest rekomendowany do rutynowego stosowania.</p> <p>Stosowanie glikokortykosteroidów ogólnych u pacjentów z łuszczycą zwyczajną wiąże się z ryzykiem wyindukowania uogólnionej łuszczycy krostkowej. Z tego powodu obecnie nie zaleca się rutynowego stosowania glikokortykosteroidów systemowych w terapii łuszczycy</p> <p>Ze względu na negatywny wpływ, jaki łuszczycy zwyczajna o nasileniu umiarkowanym do dużego może wywierać na dobrostan psychofizyczny i funkcjonowanie społeczne chorych, PTD wyraża opinię, że leczenie biologiczne powinno być dostępne dla możliwie dużej grupy pacjentów. <b>Do leczenia biologicznego podobnie jak do pozostałych metod leczenia ogólnego, kwalifikują się pacjenci, którzy spełniają</b></p>

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
				<p><b>kryterium ciężkości choroby (PASI &gt;10 pkt. i/ lub BSA &gt;10% oraz DLQI &gt;10 pkt.).</b> W porównaniu z wcześniejszymi rekomendacjami PTD [44] zasada ta uległa pewnej modyfikacji, gdyż obecnie uznano, że wystarczy spełnienie tylko jednego obiektywnego kryterium ciężkości choroby (PASI &gt;10 pkt. lub BSA &gt;10%), a nie jednocześnie wszystkich, aby uznać, że pacjent kwalifikuje się do leczenia biologicznego.</p> <p>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. <b>Jednocześnie PTD negatywnie ocenia podwyższenie kryterium kwalifikującego do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych w Polsce do PASI ≥18 pkt. jako nieuzasadnione ani względami naukowymi, ani medycznymi.</b></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>
[45]	Wielka Brytania	National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE)	2006	Wytyczne rekomendują zastosowanie etanerceptu w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu w przypadku, gdy PASI ≥10, a DLQI>10 oraz gdy brak odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe lub występują przeciwwskazania do stosowania innych leków. Wytyczne zalecają przerwanie terapii etanerceptem w przypadku braku poprawy po 12 tygodniach leczenia.
[46]			2008	Wytyczne rekomendują zastosowanie: adalimumabu w przypadku gdy PASI ≥10, a DLQI>10 oraz gdy brak odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe lub występują przeciwwskazania do stosowania innych leków. Zaleca się przerwanie terapii adalimumabem w przypadku braku poprawy po 16 tygodniach leczenia.
[47]			2008	Wytyczne rekomendują zastosowanie: infliksymabu w przypadku gdy PASI ≥20, a DLQI>18 oraz gdy brak odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe lub występują przeciwwskazania do stosowania innych leków. Zaleca się przerwanie terapii infliksymabem w przypadku braku poprawy po 10 tygodniach leczenia.
[48]			2009	Wytyczne rekomendują zastosowanie: ustekinumabu w przypadku gdy PASI ≥10, a DLQI>10 oraz gdy brak odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe lub występują przeciwwskazania do stosowania innych leków. Zaleca się przerwanie terapii ustekinumabem w przypadku braku poprawy po 16 tygodniach leczenia.
[84]			2012	Zidentyfikowane wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie I linii leczenia opartego na podaniu leczenia standardowego tj.: kortykosteroidy, witamina D i analogów witaminy D, ditranol i preparatów smoły. Terapia II rzutu obejmuje foto terapię (UVB, PUVA) oraz leczenie systemowe (cyklosporyna, metotreksat i acitretyn). Leczenie III rzutu stanowi leczenie lekami biologicznymi. Wytyczne rekomendują zastosowanie adalimumabu, infliksymabu i ustekinumabu w przypadkach opisanych powyżej ([45], [46], [47], [48]).
[49]		British Association of Dermatologists (BAD)	2009	Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej w przypadku gdy PASI ≥10, a DLQI >10 oraz gdy brak odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe przez okres 6 miesięcy lub występują przeciwwskazania do stosowania innych leków. Zaleca się stosowanie w pierwszej linii leczenia etanerceptu w dawce początkowej 25 mg dwa razy w tygodniu przez 24 tygodnie, następnie w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu. Wytyczne rekomendują stosowanie w pierwszej linii infliksymabu w przypadkach bardzo ciężkiej i niestabilnej łuszczycy, gdy oczekuje się szybkiego efektu działania. Zalecana dawka początkowa 5 mg/kg masy ciała w 1, 2, 6 tygodniu, a następnie co 8 tygodni. Zalecane jest ciągłe podtrzymywanie terapii. Wytyczne rekomendują stosowanie w pierwszej linii leczenia adalimumabu w dawce początkowej 80 mg, a następnie

Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
				40 mg raz w tygodniu. Zalecane jest kontynuowanie terapii przez 3–4 miesiące. Wytyczne zalecają stosowanie ustekinumabu w dawce 45 mg (lub 90 mg, gdy waga pacjenta przekracza 100 kg) w 1, 4, 12 tygodniu.
[50]	Niemcy	The Deutsche Dermatologische (DDG) The Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD)	2012	Zidentyfikowane wytyczne rekomendują stosowanie w leczeniu umiarkowanego nasilenia łuszczycy plackowatej terapii standardowej oraz terapii towarzyszącej w postaci terapii psychospołecznej oraz klimatycznej. Dodatkowo zalecane jest leczenie systemowe oparte na podaniu: metotreksatu, cyklosporyny, UVB, PUVA, estrów kwasu fumaranowego, retinoidów oraz leczenia biologicznego. Wytyczne rekomendują stosowanie adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej łuszczycy, gdy brak odpowiedzi na inne formy leczenia lub występują przeciwwskazania do stosowania innych leków. Zalecana dawka: adalimumabu 80 mg, a następnie 40 mg co dwa tygodnie; etanerceptu 2x25 mg, 1x50 mg lub 2x50 mg raz w tygodniu, a następnie 2x25 mg lub 1x50 mg raz w tygodniu; infliksymabu 5 mg/kg masy ciała w 1, 2, 6 tygodniu, a następnie co 8 tygodni; ustekinumab 45 mg (lub 90 mg, gdy waga pacjenta przekracza 100 kg) w 1 i 4 tygodniu, a następnie co 12 tygodni.
[51]	Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	2010	Zidentyfikowane wytyczne zalecają stosowanie standardowej terapii w leczeniu umiarkowanego nasilenia łuszczycy plackowatej. Standardowe leczenie oparte jest na zastosowaniu: środki zmiękcżające, witamina D i jej analogii, kortykosteroidy (w tym preparaty złożone), preparaty smoły węglowej, ditranol i tazaroten (miejscowo retinoidy). Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej w przypadku ciężkiej łuszczycy, gdy brak odpowiedzi na inne formy leczenia lub występują przeciwwskazania do stosowania innych leków. Zalecana dawka adalimumabu: 40 mg raz na tydzień; etanerceptu 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz na tydzień; infliksymabu 5 mg/kg masy ciała w 1, 2, 6 tygodniu a następnie co dwa miesiące. Zaleca się stosowanie szczególnie, jeżeli konieczne jest szybkie uzyskanie efektów; ustekinumabu 45 mg (lub 90 mg, gdy waga pacjenta przekracza 100 kg) w 1 i 4 tygodniu, a następnie co 12 tygodni.
[52]		Scottish Medicines Consortium (SMC)	2012	Wytyczne rekomendują zastosowanie etanerceptu u dorosłych i dzieci od 6 lat w przypadku ciężkiej łuszczycy, gdy brak odpowiedzi na inne formy leczenia lub występują przeciwwskazania do stosowania innych leków. Terapia powinna zostać przerwana w przypadku braku poprawy po 12 tygodniach.
[53]			2008	Wytyczne rekomendują stosowanie adalimumabu w przypadku ciężkiej łuszczycy, gdy brak odpowiedzi na inne formy leczenia lub występują przeciwwskazania do stosowania innych leków. Zaleca się ostrożność w kontynuowaniu terapii, gdy nie wystąpi poprawa po 16 tygodniach
[54]			2007	Wytyczne rekomendują stosowanie infliksymabu w przypadku ciężkiej łuszczycy, gdy brak odpowiedzi na inne formy leczenia lub występują przeciwwskazania do stosowania innych leków. Zalecana dawka: 5 mg/kg masy ciała w 1, 2, 6 tygodniu a następnie co 8 tygodni.
[55]			2010	Wytyczne rekomendują stosowanie ustekinumabu w przypadku ciężkiej łuszczycy, gdy brak odpowiedzi na inne formy leczenia lub występują przeciwwskazania do stosowania innych leków. Zalecana dawka: 45mg (lub 90 mg, gdy waga pacjenta przekracza 100 kg) w 1 i 4 tygodniu, a następnie co 12 tygodni. Wytyczne zalecają przerwanie terapii, gdy brak poprawy po 28 tygodniach leczenia
[56]	Hiszpania	Spanish Psoriasis Group of the Spanish	2013	Wytyczne zaznaczają, że leczenie biologiczne powinno być stosowane po wcześniejszym stosowaniu leczenia systemowego. Wytyczne rekomendują stosowanie adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu w przypadku ciężkiej łuszczycy, gdy brak odpowiedzi na inne formy leczenia lub występują przeciwwskazania

Referencja	Kraj/ Region	Organizacja	Rok wydania wytycznych	Zalecane leki/ substancje
		<b>Academy of Dermatology and Venereology</b>		do stosowania innych leków. Zalecana dawka: etanerceptu 50 mg raz w tygodniu lub 25 mg 2 razy w tygodniu przez 24 tygodnie lub 50 mg 2 razy w tygodniu przez pierwsze 12 tygodni; adalimumabu 40 mg w pierwszym tygodniu a następnie 40 mg co dwa tygodnie; infliksymabu 5 mg/kg masy ciała w 1, 2, i 6 tygodniu a następnie co 8 tygodni; ustekinumabu pierwsza dawka 45 mg, następnie kolejna dawka po 4 tygodniach i kolejne dawki co 12 tygodni. Dla pacjentów ważących powyżej 100 kg zalecane jest podwojenie dawki.
[57]	<b>Stany Zjednoczone</b>	<b>American Academy of Dermatology (AAD)</b>	<b>2009</b>	Wytyczne zalecają stosowanie leczenia systemowego opartego na zastosowaniu: metotreksatu, cyklosporyny, retinoidów, PUVA, wąskopasmowego i szerokopasmowego UVB. Wytyczne rekomendują stosowanie adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej łuszczycy. Zalecana dawka: adalimumabu 80 mg w pierwszym tygodniu, a następnie 40 mg co tydzień; etanerceptu 50 mg dwa razy w tygodniu przez 3 miesiące a następnie raz w tygodniu; infliksymabu 5 mg/kg masy ciała w 1, 2 i 6 tygodniu a następnie co 6–8 tygodni.
[58]	<b>Kanada</b>	<b>National Psoriasis Foundation (NPF)</b>	<b>2012</b>	Wytyczne zalecają stosowanie w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy między innymi środków o działaniu miejscowym. Wytyczne zalecają stosowanie między innymi: acitretyny, cyklosporyny, metotreksatu oraz leków biologicznych. Wytyczne rekomendują stosowanie adalimumabu, ustekinumab, etanerceptu lub alefaceptu w pierwszej linii leczenia. Wytyczne zalecają stosowanie infliksymabu w drugiej lub trzeciej linii leczenia.
[59]	<b>Europa</b>	<b>European Dermatology Forum (EDF)</b>	<b>2009</b>	Wytyczne rekomendują stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>- metotreksatu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej,</li> <li>- cyklosporyny w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej,</li> <li>- retinoidy (etretynat, acitretyna, izotretynoina) zalecane są do stosowania jako leczenie systematyczne,</li> <li>- estry kwasu fumarowego zalecane są w leczeniu indukcyjnym dla umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy,</li> </ul> Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej w przypadku gdy PASI $\geq 10$ , a DLQI $> 10$ oraz gdy brak odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe przez okres 6 miesięcy lub występują przeciwwskazania do stosowania innych leków. Zaleca się stosowanie w pierwszej linii leczenia etanerceptu w dawce 25 mg lub 50 mg dwa razy w tygodniu do 12 tygodni, a następnie kontynuowanie leczenia dawką 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu przez maksymalnie 12 kolejnych tygodni. Wytyczne rekomendują stosowanie adalimumabu w dawce 80 mg w pierwszym tygodniu, a następnie 40 mg raz w tygodniu, z kolei infliksymab zalecany jest w dawce 5 mg/kg masy ciała w 1, 2, 6 tygodniu, a następnie kontynuowanie terapii przez 8 tygodni.

DLQI – Dermatologiczny wskaźnik jakości życia (ang. *Dermatology Life Quality Index*); PASI – Stopień nasilenia procesu chorobowego łuszczycy (ang. *Psoriasis Area Severity Index*).

Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy zalecają stosowanie terapii standardowej (leczenie I rzutu) opartej na podaniu środków zmiękczających, witaminy D, analogów witaminy D, kortykosteroidów, preparatów smoły węglowej, ditranolu i tazarotenu [50], [51], [58], [84], leczenia systemowego (leczenie II rzutu) – fototerapia (UVB, PUVA), cyklosporyna, metotreksat i acitretyn [49], [50], [51], [56], [57], [58], [59], [84] oraz leczenia biologicznego (leczenia III rzutu) opartego na zastosowaniu etanerceptu [49], [58], [59], adalimumabu [49], [58] oraz w wyjątkowej sytuacji infliksymabu [49], [58]. Stosowanie leczenia I i II rzutu zalecane jest w leczeniu umiarkowanego nasilenia choroby. Stosowanie adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu zalecają: brytyjskie NICE i BAD [45]–[47], [49], [84], niemieckie DDG i BVDD [49], [50], szkockie SIGN i SMC [51]–[54], hiszpańska Akademia Dermatologii i Wenerologii [56], amerykańskie AAD [57], kanadyjskie NPF [58], europejskie EDF [59]. Stosowanie ustekinumabu zalecają: NICE [48], [84], BAD [49], DDG [49], BVDD [50], SIGN [51], SMC [55], hiszpańska Akademia Dermatologii i Wenerologii [56] i NPF [58]. W wyniku przeszukania wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano również polskie zalecenia w analizowanym wskazaniu opracowane przez Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD), które rekomendują stosowanie w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy: etanerceptu, infliksymabu i adalimumabu, jednak nie zawierają one informacji, który z wymienionych leków powinien zostać zastosowany w pierwszej linii leczenia [44]. Dodatkowo polskie wytyczne zalecają zastosowanie leczenia biologicznego w przypadku łuszczycy zwyczajnej o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu choroby, w przypadku gdy nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod tradycyjnej terapii ogólnej lub u chorych, którzy mają przeciwwskazania do stosowania innych metod terapii standardowej [44].

W celu odnalezienia dodatkowych wytycznych postępowania terapeutycznego w przypadku leczenia ciężkiej łuszczycy przeszukano również strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw i organizacji: Ogólnopolskie Stowarzyszenie Chorych na Łuszczycę „Psoriasis”, Federacja Europejskiego Stowarzyszenia Chorych na Łuszczycę (ang. *Federation of European Psoriasis Association*; Europso), Europejska Akademia Dermatologii i Wenerologii (ang. *European Academy of Dermatology and Venerology*; EADV), Międzynarodowa Federacja Stowarzyszeń Chorych na Łuszczycę (ang. *The International Federation of Psoriasis Associations*; IFPA) w Szwecji, Narodowa Rada Zdrowia i Badań Medycznych (ang. *National Health and Medical Research Council*; NHMRC) w Australii, Narodowa Rada Zdrowia (ang. *National Board of Health*; NBH) w Danii, Królewskie Kolegium Lekarzy (ang. *Royal College of General Practitioners*; RCGP) w Wielkiej Brytanii, Agencja Badań i Jakości Opieki Zdrowotnej (ang. *Agency for Healthcare Research and Quality*; AHRQ), Amerykański Wydział Zdrowia i Opieki Społecznej (ang. *U.S. Department of Health and Human Services*) w USA, Narodowy Instytut Zapalenia Stawów, Chorób Mięśniowo–Szkieletowych i Chorób Skóry (ang. *National Institute of*

*Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases; NIAMS*) w USA, Dyrekcja Zdrowia (nor. *Helseidirektoratet*) w Norwegii, Kanadyjska organizacja wydająca wytyczne praktyki klinicznej (ang. *Alberta Health Services; AHS*); niemniej nie zidentyfikowano odpowiednich wytycznych/rekomendacji dotyczących analizowanego wskazania.

### 3. INTERWENCJA WNIOSKOWANA

Ocenianą interwencję wnioskowaną stanowi podanie infliksymabu w formie proszku do sporządzania koncentratu do infuzji (produkt leczniczy Remsima®). Informacje dotyczące: mechanizmu działania, formy podania, postaci farmaceutycznej, dawkowania, schematu oraz okresu podawania, mechanizmu działania infliksymabu znajdują się w Charakterystyce produktu Leczniczego (ChPL) Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji) [60].

### 4. KOMPARATORY – INTERWENCJE ALTERNATYWNE STOSOWANE W ANALIZOWANYM WSKAZANIU

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej technologii wnioskowanej – infliksymab, (produkt leczniczy Remsima®, proszek do sporządzania koncentratu do infuzji) stosowanego u pacjentów dorosłych chorych na umiarkowaną lub ciężką postać łuszczycy plackowatej, którzy w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskali poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii (leczenie metotreksatem, retinoidami, cyklosporyną lub metodą PUVA – psoralen i naświetlanie promieniami UVA) brano pod uwagę: polską praktykę kliniczną, zalecenia polskich i światowych grup ekspertów (wytyczne praktyki klinicznej), zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania dla porównywanych opcji terapeutycznych, populację docelową, sposób podania i mechanizm działania, finansowanie produktów ze środków publicznych w Polsce, stanowiska Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM lub rekomendacje Prezesa AOTM w sprawie zasadności finansowania danego preparatu. Wybór komparatorów jest również zgodny z wymaganiami wynikającymi z wytycznych AOTM [2] i Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [1], odnoszących się do zasad wyboru technologii opcjonalnych dla technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu.



Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



#### 4.1. WYBÓR KOMPparatorÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

Komparatorem (technologią opcjonalną) zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych z kwietnia 2009 [2] w pierwszej kolejności powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez analizowaną wnioskowaną technologię. Zgodnie z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1].

Zatem, przy wyborze komparatorów należy w pierwszej kolejności wymienić leki, które obecnie są refundowane u chorych w analizowanej populacji docelowej, a następnie przy braku możliwości przeprowadzenia takiego porównania (technologia wnioskowana vs refundowana technologia opcjonalna) należy rozważyć możliwość porównania technologii wnioskowanej z odpowiednimi technologiami opcjonalnymi, które nie są refundowane w analizowanym wskazaniu [1].

Stosowanie infliksymabu (bez wskazania produktu leczniczego) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy definiowanej, jako: PASI >10, DLQI >10 i BSA >10%, jest finansowane ze środków publicznych w ramach świadczeń: 5.53.01.0001436 (wcześniej: 5.53.01.0001430 „Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”) i 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”) [143]–[145].

Kryteria dla stosowania infliksymabu w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 [143]

████████████████████ Kwalifikacja do udzielenia ww. świadczeń [143] może nastąpić gdy:

- nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej (leczenie PUVA lub metotreksatem lub cyklosporyną lub retinoidami); brak poprawy po klasycznym leczeniu ogólnym może być stwierdzony dopiero w przypadku zastosowania maksymalnych dopuszczalnych dawek danego leku przez okres 3 miesięcy,

albo

- występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej, przeciwwskazanie do stosowania terapii ogólnej musi być oparte na charakterystyce danego produktu leczniczego lub aktualnej wiedzy medycznej,

i jednocześnie uzyskano następujące oceny nasilenia procesu łuszczycowego:

████████████████████

- według skali BSA >10%,

- według skali DLQI >10.

**Tym samym wnioskowana technologia jest aktualnie refundowana ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu.**

Przed realizacją programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”, każdy z obecnie refundowanych leków biologicznych dostępny był w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 (wcześniej: 5.53.01.0001430) i 5.52.01.0001490.

Ustekinumab jest refundowany w ramach ww. programu od 1 stycznia 2013 roku (Dz. Urz. Min. Zdrow. 12. 103; program realizowany od 2 kwietnia 2013 roku zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 3/2013/DGL). Adalimumab jest refundowany w ramach ww. programu od 1 lipca 2013 roku (Dz. Urz. Min. Zdrow. 13. 24; program realizowany od 1 sierpnia 2013 roku zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 42/2013/DGL), a etanercept jest refundowany w ramach tego programu od 1 lipca 2013 roku (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71; Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 2/2015/DGL; www.nfz.gov.pl).

W momencie zmiany sposobu refundacji (inicjacji programu lekowego), zmianie uległy również kryteria włączenia do terapii ustekinumabem, adalimumabem i etanerceptem – zmieniono wejściową wartość progową PASI z 10 na 18.

Tym samym w chwili obecnej ustekinumab i adalimumab dostępne są wyłącznie wśród części pacjentów z analizowanej populacji (z PASI >18 w momencie pierwszego zastosowania leku), a dostępność etanerceptu wśród pacjentów z analizowanej populacji (PASI >10) jest ograniczona ze względu na przejściowy okres pomiędzy wykluczeniem ze świadczenia 5.53.01.0001436 (świadczenie realizowane dla tego leku do 1 lutego 2015 roku zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 2/2015/DGL) a inicjalizacją programu lekowego z kryteriami włączenia analogicznymi jak dla ustekinumabu i adalimumabu.

Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



#### **4.1.1. WYBÓR KOMPARATORÓW – NASILENIE UMIARKOWANE (18≥ PASI >10, DLQI >10 i BSA >10%)**

Zgodnie z wymogami Rozporządzenia Ministra Zdrowia z 2 kwietnia 2012 roku [1] w pierwszej kolejności dla infliksymabu stosowanego w umiarkowanej łuszczycy (18≥ PASI >10, DLQI >10 i BSA >10%) wybrano wszystkie substancje czynne, które zgodnie z polską praktyką kliniczną i/lub wytycznymi praktyki klinicznej (w Polsce i na świecie) są stosowane w analizowanym wskazaniu oraz są refundowane w analizowanym wskazaniu, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 roku [4] lub obowiązującymi zarządzeniami Prezesa NFZ.

Obecnie (styczeń 2015 rok) na rynku leków refundowanych w Polsce w ramach „Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych”

Należy jednak zaznaczyć, że infliksymab jest stosowany w ramach świadczenia szpitalnego o kodzie 5.53.01.0001436 (wcześniej: 5.53.01.0001430 „Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”) łączonego ze świadczeniem 5.52.01.0001490 „Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy” [143]–[145], [152].

W chwili obecnej, pomimo uwzględnienia etanerceptu w programie lekowym obejmującym pacjentów z PASI >18 (ciężką łuszczycą zgodnie z definicją przyjętą w niniejszym opracowaniu) możliwe jest stosowanie etanerceptu w ramach świadczenia 5.53.01.0001436 łączonego ze świadczeniem 5.52.01.0001490 i uwzględniającego pacjentów z PASI >10 [152].

Dopiero od 1 lutego 2015 roku wejdzie w życie Zarządzenia Prezesa NFZ uniemożliwiające zastosowanie etanerceptu w leczeniu łuszczycy w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 (pacjenci z PASI >10, DLQI >10 i BSA >10%) [152].

Zgodnie z aktualnymi kryteriami realizacji programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” [4], w chwili obecnej nie jest możliwe stosowanie ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu wśród dorosłych pacjentów, u których w momencie pierwszego

zastosowania leków biologicznych wykazano umiarkowany stopień nasilenia łuszczycy zgodnie z przyjętą definicją ( $18 \geq \text{PASI} > 10$ ,  $\text{DLQI} > 10$  i  $\text{BSA} > 10\%$ ).

Po 1 lutego 2015 roku wśród ww. pacjentów możliwe będzie stosowanie wyłącznie infliksymabu.

**Mając na uwadze** [redacted]

Przedstawiony „komparator” został uznany za najważniejszy w przypadku pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej mając na uwadze:

- finansowanie świadczenia ze środków publicznych,
- realizacja świadczenia od 6 kwietnia co sprzyja ocenie realnego zakresu wykorzystania infliksymabu wśród pacjentów z analizowanej populacji.

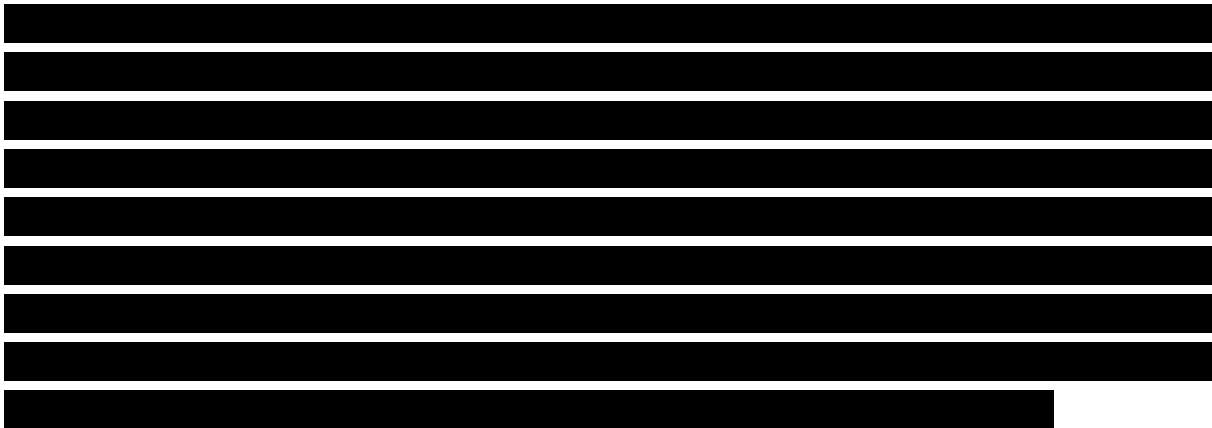
Niemniej jednak mając na uwadze potencjalnie różną dostępność leczenia w ramach świadczeń [redacted], rozważano uwzględnienie innych technologii opcjonalnych.

[redacted] że w całym 2011 i 2012 roku w ramach świadczeń szpitalnych 5.53.01.0001436, 5.52.01.0001490 leki biologiczne stosowało odpowiednio 116 i 133 pacjentów z  $\text{PASI}$ ,  $\text{DLQI}$  i  $\text{BSA} [\%] > 10$  [134], [135], a pod koniec czerwca 2014 roku w programie dla pacjentów z  $\text{PASI} > 18$ ,  $\text{BSA} > 10\%$  i  $\text{DLQI} > 10$  aktywnie leczonych ustekinumabem lub adalimumabem było 260 pacjentów [136] (dwukrotnie więcej pacjentów pomimo zawężenia populacji tylko do ciężkiej postaci choroby i dostępności tylko 2 z 4 opcji terapeutycznych).

Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Przedstawiony aspekt potwierdzają eksperci kliniczni uczestniczący w przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp z o.o. Sp. k. badaniu kwestionariuszowym.



Do puli potencjalnych komparatorów dla porównania z infliksymabem stosowanym w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej wybrano wszystkie substancje czynne/ metody leczenia, które są obecnie stosowane w polskiej praktyce lekarskiej, w oparciu o wyniki pierwszej części badania ankietowego przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp z o.o. Sp. k. wśród specjalistów klinicznych. W poniższej tabeli przedstawiono aktualnie stosowane standardowe [redacted] [redacted] określone na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

**Tabela 5. Wyniki części 1. badania kwestionariuszowego przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp z o.o. Sp. k. wśród specjalistów klinicznych [126], [127], [128], [129].**

Spośród potencjalnych komparatorów w pierwszej kolejności możliwe jest wykluczenie u danego pacjenta wszystkie substancje czynne, których brak skuteczności, tolerancji lub obecność

przeciwwskazań stanowi kryteria wykluczenia z proponowanego programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej” [125]. Na tej podstawie możliwe by było wykluczenie u danego pacjenta dwóch z poniższych klasycznych metod leczenia ogólnego:

- metotreksat,
- retinoidy: tazaroten,
- cyklosporynę,
- PUVA (psoralen + UVA).

Wydaje się, że w przypadku niższej dostępności leków biologicznych w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490, wśród pacjentów [REDACTED] podejmowane będą kolejne próby terapii standardowej (w tym: metotreksat, retinoidy, cyklosporyna, PUVA). U danego pacjenta, u którego wykazano by brak skuteczności dwóch z ww. metod, w praktyce klinicznej możliwe by było zastosowanie innych metod lub nawet ponowienie próby leczenia z wykorzystaniem nieskutecznych terapii z modyfikacją dawkowania, częstotliwości podawania itp.

Nie jest jednakże możliwe przewidzenie efektu terapeutycznego takiego postępowania (np. prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi przy ponownym zastosowaniu leczenia standardowego, zakończonego wcześniejszym niepowodzeniem lub nietolerancją), co wyraźnie ogranicza możliwość uwzględnienia poszczególnych schematów terapii standardowej jako bezpośrednich komparatorów dla wnioskowanej technologii.

[REDACTED]

Dodatkowo kolejne próby leczenia standardowego nie zostały zakwalifikowane do oceny pozostałych leków biologicznych stosowanych u dorosłych pacjentów z łuszczycą pomimo wykazania wzrostu dostępności leków biologicznych w przypadku realizacji programu dla ocenianych leków (tylko analiza ekonomiczna dla etanerceptu uwzględnia „standardowe leczenie”, ale ze względu na wnioskowane wskazanie obejmujące dzieci i młodzież, u których niemożliwe było stosowanie leków biologicznych w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490) [134], [135], [140].

Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Kolejne próby leczenia standardowego trudno zaliczyć do opcjonalnej technologii refundowanej wśród pacjentów po nieskutecznym leczeniu standardowym. Przedstawiona rozbieżność wynika z różnic pomiędzy praktyką kliniczną a wytycznymi/standardami postępowania terapeutycznego – przy ograniczonym dostępie do leków biologicznych lekarz jest zmuszony proponować jedynie kolejne próby leczenia standardowego, co można zakwalifikować raczej do niewłaściwej praktyki lekarskiej niż opcjonalnej technologii refundowanej.

W dalszej selekcji komparatorów dla infliksymabu stosowanego w umiarkowanej łuszczycy wykluczono substancje czynne, które obecnie nie są zarejestrowane w analizowanym wskazaniu (styczeń 2015 rok). Wykluczono z tego powodu leki zawierające acytretynę (Neotigason® [130]), które są wskazane w leczeniu: ciężkich postaci łuszczycy, takich jak: łuszczycy erytrodermiczna, uogólniona lub miejscowa łuszczycy krostkowa; ciężkich zaburzeniach rogowacenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia, takich jak: wrodzona rybia łuska, łupież czerwony mieszkowy, choroba Dariera, inne zaburzenia rogowacenia skóry, które nie poddają się innym metodom leczenia.

Na uwagę zasługuje, że dostępne są różne definicje ciężkiej łuszczycy (por. rozdział 2.2.), przy wykluczeniu acytretyny założono, że ciężka łuszczycy definiowana jest jako PASI >18 w połączeniu z pozostałymi wskaźnikami większymi od 10.

Można także sądzić, że poza kolejnymi próbami klasycznych metod leczenia ogólnego, komparatorem obrazującym postępowanie kliniczne wśród części pacjentów nieodpowiadających i/albo nietolerujących leczenia standardowego oraz wśród pacjentów, u których standardowe leczenie nie jest wskazane (ze względu na obecność przeciwwskazań) będzie leczenie uwzględniające przede wszystkim leki stosowane miejscowo (np. kortykosteroidy w postaci maści), czy zabiegi o nie do końca potwierdzonej skuteczności w ramach badań klinicznych, ale stosowanych w praktyce wśród pacjentów z analizowanej populacji (zabiegi SPA, emolienty, medytacja, akupresura, homeopatia, hipnoza) [138].

Cześć z ww. schematów postępowania (niskie dawki kortykosteroidów stosowanych miejscowo) dozwolone było w ramach niektórych badań z randomizacją oceniających skuteczność infliksymabu w leczeniu pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą [132], [133], niemniej jednak większość randomizowanych badań klinicznych w ramach schematu „placebo” nie uwzględniała żadnego leczenia łuszczycy, tylko obserwację pacjenta.

Na podstawie przedstawionych aspektów należy sądzić, że nie będzie możliwości oceny skuteczności klinicznej schematu leczenia, który będzie zastępowany w praktyce klinicznej przez produkt Remsima® refundowany w ramach programu lekowego, tj. kolejnych prób leczenia standardowego lub schematu opieki wspomagającej nieuwzględniającego standardowego leczenia ogólnego czy leczenia biologicznego.

Niemniej jednak opinie ekspertów ankietowanych przez AOTM świadczą, że stosowanie leków biologicznych jest jedyną formą terapeutyczną po niepowodzeniu leczenia systemowego i fotochemioterapią lub osób nietolerujących lub mających przeciwwskazania do powyższego leczenia [134], [135], [140], skutkiem czego zakwalifikowanie ww. schematów do opcjonalnych technologii wydaje się być nieprawidłowe.

Powyższe potwierdzają również badania kliniczne porównujące infliksymab z placebo, do których włączano chorych na łuszczycę po uprzednim niepowodzeniu leczeniem z zastosowaniem metotreksatu, cyklosporyny, acytretyny [123], [131], fototerapii, kortykosteroidów [123].



Uznano, że schemat „placebo” nie jest odpowiednim komparatorem do porównania z infliksymabem w ocenianym wskazaniu, ponieważ nie odpowiada praktyce klinicznej, ani zaleceniom klinicznym. Niemniej jednak został on włączony do oceny bezpieczeństwa wnioskowanej technologii oraz jako wspólny komparator dla przeprowadzenia adiustowanych porównań pośrednich skuteczności i bezpieczeństwa dostępnych metod leczenia biologicznego.

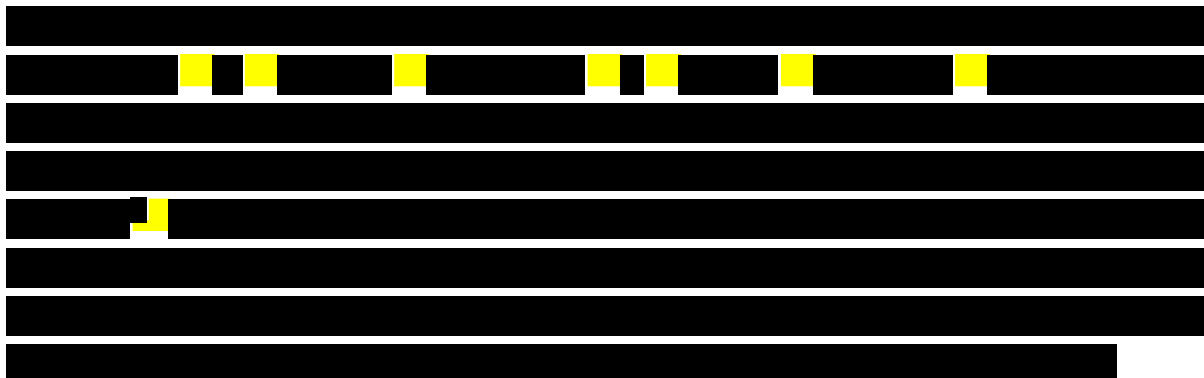
#### **4.1.2. WYBÓR KOMPATORÓW – NASILENIE CIĘŻKIE (PASI >18, DLQI >10 i BSA >10%)**

Zgodnie z załącznikiem B.47. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 roku [4], w ramach programu „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” wśród pacjentów z PASI >18, DLQI >10 i BSA >10% mogą być stosowane następujące schematy terapeutyczne:

- adalimumab, produkt leczniczy Humira® [61],
- etanercept, produkt leczniczy Enbrel® [62],
- ustekinumab, produkt leczniczy Stelara® [63].



Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Mając na uwadze potencjalnie różną dostępność terapii w ramach obydwu ww. sposobów refundacji, do grona komparatorów zaliczono również stosowanie ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu (np. ze względu na ograniczenia związane z wysokością limitu kosztu refundacji świadczenia [redacted] pacjent z ciężką postacią łuszczycy może rozpoczynać leczenie ustekinumabem, adalimumabem lub etanerceptem w programie zamiast infliksymabem w ramach tego świadczenia).

Mając na uwadze dostępność trzech technologii lekowych dla pacjentów z PASI >18, DLQI >10 i BSA >10%, ustalono, że finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych nie spowoduje napływu dodatkowych pacjentów z ciężką łuszczycą, wcześniej nieleczonych w programie czy w ramach świadczeń szpitalnych.

Ustalono, że refundacja produktu leczniczego Remsima® (infliksymab) [redacted] [redacted] [redacted] oraz może spowodować przekwalifikowanie się pacjentów, którzy stosowali by inne leki biologiczne w ramach programu lekowego na stosowanie infliksymabu.

Na tej podstawie, jako opcjonalne technologie dla stosowania wnioskowanej technologii lekowej [redacted] [redacted] oraz stosowanie ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu w analizowanym wskazaniu.

#### 4.2. PODSUMOWANIE WYBORU KOMPARATORÓW (INTERWENCJI ALTERNATYWNYCH STOSOWANYCH W ANALIZOWANYM WSKAZANIU)

**Podsumowując, za odpowiednie komparatory do porównania z infliksymabem**

[REDACTED]

[REDACTED] ze względu na: wytyczne praktyki klinicznej, zarejestrowane wskazania oraz przeciwwskazania do stosowania, populację docelową, sposób podania, finansowanie ze środków publicznych w Polsce.

Tabela 6. Opcjonalne technologie uwzględnione w ramach niniejszego opracowania – podsumowanie.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 5. WYNIKI ZDROWOTNE (OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE)

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia u [REDACTED] [REDACTED] poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- w zakresie skuteczności klinicznej:
  - czas trwania odpowiedzi na leczenie,
  - odsetek pacjentów kontynuujących leczenie,
  - odsetek pacjentów z nawrotem choroby,
  - odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0–2 w ogólnej ocenie lekarza,
  - odsetek pacjentów, którzy uzyskali ocenę „czysty” lub „prawie czysty” w porównaniu z wartościami wyjściowymi w skali PGA,
  - odsetek pacjentów, którzy uzyskali  $\geq 50\%$ ,  $\geq 75\%$ ,  $\geq 90\%$ , 100% poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI,
  - odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika aktywności łuszczyca paznokci (ang. *Nail Psoriasis Severity Index*; NAPS1),
  - ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI, DQOLS, PDI, PLS1,
  - ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 MCS lub SF-36 PCS oraz EQ-5D.

Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



- w zakresie profilu bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia:
  - poszczególnych działań niepożądanych (ogółem, ciężkich, poważnych),
  - działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem,
  - rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
  - zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem.

Oceniono, że analizowane efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

## **6. ANALIZA REKOMENDACJI FINANSOWYCH DLA TECHNOLOGII MEDYCZNYCH STOSOWANYCH W LECZENIU UMIARKOWANEJ I CIĘŻKIEJ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ U DOROSŁYCH PACJENTÓW, KTÓRZY PRZESTALI REAGOWAĆ NA LECZENIE, MAJĄ PRZECIWWSKAZANIA LUB NIE TOLERUJĄ INNYCH SCHEMATÓW LECZENIA OGÓLNEGO.**

### **6.1. OCENIANA INTERWENCJA WNIOSKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE STANOWISK RADY KONSULTACYJNEJ, RADY PRZEJRZYSTOŚCI PRZY AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH I/LUB REKOMENDACJI PREZESA AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH**

W tabeli poniżej zestawiono informacje w zakresie Stanowisk wydanych przez Radę Konsultacyjną lub Radę Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych technologii wnioskowanej oraz komparatorów (interwencji alternatywnych stosowanych w analizowanym wskazaniu);

Tabela 7. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących wskazania w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego (styczeń 2015 rok).

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTM
	Rady Konsultacyjnej przy AOTM	Rady Przejrzystości przy AOTM	
<b>Infliksymab (produkt leczniczy Remicade®) [Interwencja wnioskowana]</b>	<b>Pozytywna rekomendacja [141].</b> <i>Komentarz:</i> Dnia 9 listopada 2009 roku (numer 9/6/22/2009) RK za zasadne zakwalifikowanie leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu produktu leczniczego infliksymab (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.	Brak opinii [3].	<b>Pozytywna rekomendacja [142].</b> <i>Komentarz:</i> Dnia 9 listopada 2009 roku (numer 2/2009) Prezes AOTM rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego infliksymab (Remicade®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.
<b>Adalimumab (produkt leczniczy Humira®) [Komparator]</b>	<b>Pozytywna rekomendacja [141].</b> <i>Komentarz:</i> Dnia 9 listopada 2009 roku (numer 9/6/22/2009) RK za zasadne zakwalifikowanie leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu produktu leczniczego adalimumab (Humira®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.	<b>Negatywna rekomendacja [64].</b> <i>Komentarz:</i> Dnia 28 stycznia 2013 roku (numer 24/2013) RP uważa za niezasadne finansowanie leku Humira® (adalimumab) w ramach programu lekowego „leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD-10: L 40.0)”, natomiast uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Humira® (adalimumab) pod warunkiem, że będzie ono miało miejsce w ramach istniejącego programu lekowego „leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, a lek Humira® będzie wydawany pacjentom bezpłatnie. Rada uważa za konieczne doprecyzowanie ww. programu oraz monitorowania.	<b>Pozytywna rekomendacja [65].</b> <i>Komentarz:</i> Dnia 28 stycznia 2013 roku (numer 11/2013) Prezes AOTM rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Humira® (adalimumab) w ramach programu lekowego „leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD-10: L 40.0)” oraz sugeruje rozważenie finansowania leku Humira® (adalimumab) w ramach ogłoszonego programu lekowego „leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD 10: L40.0)”.  <b>Pozytywna rekomendacja [142].</b> <i>Komentarz:</i> Dnia 9 listopada 2009 roku (numer 2/2009) Prezes AOTM rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego adalimumab (Humira®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.

Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTM
	Rady Konsultacyjnej przy AOTM	Rady Przejrzystości przy AOTM	
Etanercept (produkt leczniczy Enbrel®) [Komparator]	<p><b>Pozytywna rekomendacja [141].</b> <i>Komentarz:</i> Dnia 9 listopada 2009 roku (numer 9/6/22/2009) RK za zasadne zakwalifikowanie leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu produktu leczniczego etanercept (Enbrel®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.</p>	<p><b>Negatywna rekomendacja [66], [117], [118], [119].</b> <i>Komentarz:</i> Dnia 28 stycznia 2013 roku (numer 20/2013, 21/2013, 22/2013, 23/2013) RP uznała za niezasadne finansowanie leku Enbrel® (etanercept) w ramach programu lekowego: „leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)”. RP uznała za <b>zasadne</b> finansowanie leku Enbrel® (etanercept) pod warunkiem, że będzie ono miało miejsce w ramach istniejącego programu lekowego „leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”, a lek Enbrel® będzie wydawany pacjentom bezpłatnie. Rada uważa za konieczne doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do ww. programu oraz monitorowania.</p>	<p><b>Pozytywna rekomendacja [67].</b> <i>Komentarz:</i> Dnia 28 stycznia 2013 roku (numer 10/2013) Prezes AOTM rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Enbrel® (etanercept) w ramach programu lekowego „leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10: L 40.0)” oraz sugeruje rozważenie finansowania leku Enbrel® (etanercept) w ramach funkcjonującego obecnie programu lekowego „leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)”.</p>
			<p><b>Pozytywna rekomendacja [142].</b> <i>Komentarz:</i> Dnia 9 listopada 2009 roku (numer 2/2009) Prezes AOTM rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego etanercept (Enbrel®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.</p>
Ustekinumab (produkt leczniczy Stelara®) [Komparator]	Brak opinii [3].	<p><b>Pozytywna rekomendacja [68].</b> <i>Komentarz:</i> Dnia 22 sierpnia 2012 roku (numer 58/2012) RP uznała za zasadne finansowanie w ramach programu lekowego ze środków publicznych produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) we wskazaniu: ciężka łuszczycy plackowata (zwykła), u pacjentów, u których występuje brak odpowiedzi terapeutycznej, istnieją przeciwwskazania lub występuje nietolerancja standardowych form terapii układowych (cyklosporyna, metotreksat, fototerapia (PUVA)). Odpowiedź na leczenie powinna być oceniana przed podaniem czwartej dawki leku tj. po 16 tyg., co oznacza że dalsza terapia powinna być kontynuowana tylko u pacjentów odpowiadających na leczenie.</p>	<p><b>Pozytywna rekomendacja [69].</b> <i>Komentarz:</i> Dnia 22 sierpnia 2012 roku (numer 55/2012) Prezes AOTM rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) 45 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka 0,5 ml (90 mg/ml) w ramach programu lekowego: „leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu”.</p>
	<p><b>Pozytywna rekomendacja [141].</b> <i>Komentarz:</i> Dnia 9 listopada 2009 roku (numer 9/6/22/2009) RK za zasadne zakwalifikowanie leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu produktu leczniczego ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu</p>		<p><b>Pozytywna rekomendacja [142].</b> <i>Komentarz:</i> Dnia 9 listopada 2009 roku (numer 2/2009) Prezes AOTM rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego ustekinumab (Stelara®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.</p>

6.1. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych i/lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych



6.2. Oceniana interwencja wnioskowana oraz komparatory w świetle rekomendacji światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych

Substancja (nazwa handlowa)	Stanowisko		Rekomendacja Prezesa AOTM
	Rady Konsultacyjnej przy AOTM	Rady Przejrzystości przy AOTM	
	Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.		

RK – Rada Konsultacyjna; RP – Rada Przejrzystości; AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

Dnia 9 listopada 2009 roku Prezes AOTM oraz Rada Konsultacyjna (RK) przy AOTM wydali pozytywną decyzję w sprawie zakwalifikowania „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. W dokumencie tym określono również warunki jego realizacji. Powyższa rekomendacja została wydana zgodnie z art. 31 c ust. 7 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późn. zm.), na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 28 września 2009 roku [70], [71]. W 2011 roku w decyzji wydanej przez Radę Konsultacyjną przy AOTM oraz Prezesa AOTM podtrzymana została decyzja o zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” jako świadczenia gwarantowanego [72], [73].

## 6.2. OCENIANA INTERWENCJA WNISKOWANA ORAZ KOMPARATORY W ŚWIETLE REKOMENDACJI ŚWIATOWYCH AGENCJI OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Przeszukano bazy danych najważniejszych, światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych pod kątem identyfikacji rekomendacji finansowych wydanych dla interwencji wnioskowanej (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) oraz komparatorów w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej ( $18 \geq \text{PASI} > 10$ ,  $\text{DLQI} > 10$  i  $\text{BSA} > 10\%$ ). Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego. Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej (listopad 2014 rok).

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	Interwencja wnioskowana	Infliksymab (dożylnie)	Pozytywna rekomendacja [74]. <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Remicade® w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.	2006

Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
	Komparator	Adalimumab (podskórnie)	<b>Pozytywna rekomendacja [101], [104].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Humira® w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.	2006, 2009
		Etanercept (podskórnie)	<b>Pozytywna rekomendacja [75].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Enbrel® w dawce 25 mg w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.	2006
			<b>Pozytywna rekomendacja [102]–[105].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Enbrel® w dawce 25 mg w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.	2006, 2007, 2009, 2012
		Ustekinumab (podskórnie)	<b>Pozytywna rekomendacja [76].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Stelara® w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.	2009
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Interwencja wnioskowana	Infliksymab (dożylnie)	Brak rekomendacji [87].	-
	Komparator	Adalimumab (podskórnie)	<b>Pozytywna rekomendacja [77].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Humira® w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.	2008
		Etanercept (podskórnie)	Brak rekomendacji [87].	-
		Ustekinumab (podskórnie)	<b>Pozytywna rekomendacja [78].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Stelara® w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.	2009
The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Interwencja wnioskowana	Infliksymab (dożylnie)	<b>Pozytywna rekomendacja [47].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Remicade® w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.	2008
	Komparator	Adalimumab (podskórnie)	<b>Pozytywna rekomendacja [46].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Humira® w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.	2008

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
		Etanercept (podskórnie)	<b>Pozytywna rekomendacja [45].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Enbrel® w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	2006
		Ustekinumab (podskórnie)	<b>Pozytywna rekomendacja [48].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Stelara® w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	2009
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Interwencja wnioskowana	Inflixymab (dożylnie)	<b>Pozytywna rekomendacja [54].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Remicade® w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.	2007
	Komparator	Adalimumab (podskórnie)	<b>Pozytywna rekomendacja [53].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Humira® w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.	2008
		Etanercept (podskórnie)	<b>Pozytywna rekomendacja [52].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Enbrel® w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży od 6 roku życia.	2012
			<b>Pozytywna rekomendacja [107].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Enbrel® w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży od 8 roku życia.	2009
		Ustekinumab (podskórnie)	<b>Pozytywna rekomendacja [55].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Stelara® w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.	2010
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	Interwencja wnioskowana	Inflixymab (dożylnie)	<b>Negatywna rekomendacja z powodów formalnych [120].</b> <i>Komentarz:</i> Produkt medyczny Remicade® spełnia kryteria wykluczenia Agencji: rekomendacje NICE zostaną wydane po okresie 12 miesięcy od dnia uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Remicade® w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.	2006
	Komparator	Adalimumab (podskórnie)	Brak rekomendacji [88].	-



Remsima<sup>®</sup> (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
		Etanercept (podskórnice)	<b>Negatywna rekomendacja [79].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Enbrel <sup>®</sup> w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dzieci w wieku od 8 lat.	2010
			<b>Negatywna rekomendacja [113].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja nie rekomenduje finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Enbrel <sup>®</sup> w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dzieci w wieku od 6 lat.	2012
		Ustekinumab (podskórnice)	<b>Negatywna rekomendacja z powodów formalnych [121].</b> <i>Komentarz:</i> Produkt medyczny Stelara <sup>®</sup> spełnia kryteria wykluczenia Agencji: rekomendacje NICE zostaną wydane po okresie 12 miesięcy od dnia uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Stelara <sup>®</sup> w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.	2008
Haute Autorité de Santé (HAS)	Interwencja wnioskowana	Infliksymab (dożylnie)	<b>Pozytywna rekomendacja [80], [106].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produkt leczniczy Remicade <sup>®</sup> w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.	2006, 2014
	Komparator	Adalimumab (podskórnice)	<b>Pozytywna rekomendacja [81], [85].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produkt leczniczy Humira <sup>®</sup> w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.	2008, 2010
		Etanercept (podskórnice)	<b>Pozytywna rekomendacja [108].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Enbrel <sup>®</sup> w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych.	2005
			<b>Pozytywna rekomendacja [82].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Enbrel <sup>®</sup> w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży od 4 do 17 lat.	2009

Agencja	Rodzaj interwencji	Substancja czynna (forma podania)	Decyzja	Rok wydania decyzji
			<b>Pozytywna rekomendacja [110].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Enbrel® w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dzieci od 6 do 7 lat.	2012
			<b>Pozytywna rekomendacja [111].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Enbrel® w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży od 6 lat oraz u dorosłych.	2013
		Ustekinumab (podskórnice)	<b>Pozytywna rekomendacja [83], [112].</b> <i>Komentarz:</i> Agencja rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Stelara® w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej.	2009, 2011
<b>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</b>	Interwencja wnioskowana	Infliksymbab (dożylnie)	Brak rekomendacji [89].	-
	Komparator	Adalimumab (podskórnice)		
		Etanercept (podskórnice)		
		Ustekinumab (podskórnice)		
<b>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</b>	Interwencja wnioskowana	Infliksymbab (dożylnie)	Brak rekomendacji [89].	-
	Komparator	Adalimumab (podskórnice)		
		Etanercept (podskórnice)		
		Ustekinumab (podskórnice)		

## 7. ASPEKTY KOSZTOWO-REFUNDACYJNE

### 7.1. FINANSOWANIE LEKÓW BIOLOGICZNYCH W ŁUSZCZYCY ZE ŚRODKÓW PUBLICZNYCH W POLSCE

Adalimumab, ustekinumab, infliksymbab i etanercept w leczeniu ciężkiej łuszczycy zdefiniowanej jako PASI >10, BSA >10% i DLQI >10 finansowane były od 1 lipca 2010 roku w ramach świadczenia JGP J40 „Ciężka łuszczyca”. Od 6 kwietnia 2011 roku, ww. technologie w leczeniu ciężkiej łuszczycy rozliczane były w ramach świadczeń z Katalogu świadczeń do sumowania (kod produktu 5.53.01.0001436; wcześniej 5.53.01.0001430: „Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach

Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



świadczenia”) i Katalogu świadczeń odrębnych (kod produktu 5.52.01.0001490 „Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”) [135], [143]–[145], [152].

W 2013 roku zainicjowano program lekowy „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” uwzględniający stosowanie ustekinumabu (od 1 stycznia 2013), adalimumabu (od 1 lipca 2013) i etanerceptu (od 1 listopada 2014) w leczeniu ciężkiej łuszczycy zdefiniowanej jako PASI >18, BSA >10% i DLQI >10.

Realizacja programu lekowego dla ww. technologii lekowych oznaczała jednocześnie wykluczenie ich ze świadczenia 5.53.01.0001436 (wcześniej 5.53.01.0001430).

Moment inicjalizacji programu lekowego dla poszczególnych leków biologicznych i moment wykluczenia tych technologii ze świadczenia 5.53.01.0001436 (wcześniej 5.53.01.0001430) przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Moment inicjalizacji programu lekowego dla leków biologicznych stosowanych w leczeniu ciężkiej łuszczycy.**

Komparator	Data wejścia Obwieszczenia Ministra Zdrowia wprowadzającego program lekowy	Data wejścia w życie odpowiedniego Zarządzenia Prezesa NFZ*
<b>Infliksymab</b>	-	-
<b>Etanercept</b>	1 listopada 2014 roku (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71)	1 lutego 2015 roku (Zarządzenie Nr 2/2015/DGL)
<b>Ustekinumab**</b>	1 stycznia 2013 roku (Dz. Urz. Min. Zdrow. 12. 103)	2 kwietnia 2013 roku (Zarządzenie Nr 3/2013/DGL)
<b>Adalimumab</b>	1 lipca 2013 roku (Dz. Urz. Min. Zdrow. 13. 24)	1 sierpnia 2013 roku (Zarządzenie Nr 42/2013/DGL)

\*data wykluczenia technologii ze świadczenia 5.53.01.0001436 (wcześniej 5.53.01.0001430), \*\* zgodnie z komunikatami NFZ ([www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)) pierwsze opakowania Stelara® refundowane w programie lekowym zostały wykazane w maju 2013 roku, co sugeruje inicjalizację programu dopiero po miesiącu od wejścia w życie zarządzenia Prezesa NFZ.

Przedstawione informacje świadczą, że w chwili obecnej (styczeń 2015 roku) stosowanie leków biologicznych w leczeniu ciężkiej łuszczycy finansowane jest ze środków publicznych w ramach następujących narzędzi:

- świadczenia z Katalogu świadczeń do sumowania o kodzie 5.53.01.0001436 („Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”) rozliczanego łącznie ze świadczeniem z Katalogu świadczeń odrębnych o kodzie 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”) – tak rozliczane jest stosowanie infliksymabu i etanerceptu (tylko do 1 lutego 2015 roku) wśród pacjentów z PASI >10, DLQI >10 i BSA >10%,

- programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” – tak rozliczane jest stosowanie ustekinumabu, etanerceptu i adalimumabu wśród pacjentów z PASI >18, DLQI >10 i BSA >10%.

## 7.2. SUGEROWANY SPOSÓB REFUNDACJI WNISKOWANEJ TECHNOLOGII

W chwili obecnej (styczeń 2015 roku) wnioskowana technologia finansowana jest ze środków publicznych w programach lekowych zdefiniowanych w ramach następujących załączników do Obwieszczenia Ministra Zdrowia:

- B.35. „Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L40.5, M07.1, M07.2, M07.3)”,
- B.33. „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M05, M06, M08)”,
- B.36. „Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M45)”,
- B.32. „Leczenie choroby Leśniowskiego- Crohna (ChLC) (ICD-10 K50)”,
- B.55. „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” [4].

Produkt Remsima® finansowany jest w ramach Wykazu leków refundowanych, części B. „Leki dostępne w ramach programu lekowego” w ramach grupy limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab”.

W ramach wspomnianej grupy limitowej finansowane są wszystkie preparaty infliksymabu: produkt oryginalny Remicade® oraz produkty biopodobne (Remsima® i Inflectra®). Limit finansowania wyznaczany jest w chwili obecnej przez najtańszy lek w grupie – wnioskowaną technologię (Remsima®) [4].

Wśród wszystkich zarejestrowanych wskazań do stosowania wnioskowanej technologii [60], program lekowy nie jest realizowany tylko w przypadku wskazania obejmującego pacjentów z łuszczycą.



Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Infliksymab (w tym również produkt leczniczy Remsima®) w analizowanym wskazaniu może być finansowany ze środków publicznych w ramach świadczenia z Katalogu świadczeń do sumowania o kodzie 5.53.01.0001436 („Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”), rozliczanego łącznie ze świadczeniem z Katalogu świadczeń odrębnych o kodzie 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”) [143]-[145], [152].

Firma Celltrion wnioskuję o włączenie wnioskowanej technologii [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Sugerowany sposób refundacji obejmuje [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W ramach opracowania nie zakładano rozszerzenia kryteriów włączenia do terapii z wykorzystaniem pozostałych technologii lekowych dostępnych w analizowanym programie lekowym (rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją, [REDACTED] wymaga złożenia wniosku refundacyjnego przez podmiot odpowiedzialny lub jego przedstawiciela).

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków [146] programem lekowym określa się „program zdrowotny w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu tej ustawy”. Program zdrowotny według ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku [147] rozumiany jest jako „zespół zaplanowanych i zamierzonych działań z zakresu opieki zdrowotnej ocenianych jako skuteczne, bezpieczne i uzasadnione, umożliwiających

w określonym terminie osiągnięcie założonych celów, polegających na wykrywaniu i zrealizowaniu określonych potrzeb zdrowotnych oraz poprawy stanu zdrowia określonej grupy świadczeniobiorców, finansowany ze środków publicznych”.

[REDACTED]

Zasadne wydaje się rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją dla produktu Remsima® w ramach istniejącej grupy limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab” w przypadku zaakceptowania propozycji Wnioskodawcy.

W analizach założono włączenie wnioskowanej technologii stosowanej w ramach proponowanego programu lekowego do istniejącej grupy limitowej zawierającej leki o takiej samej nazwie międzynarodowej, o takiej samej postaci farmaceutycznej i takiej samej drodze podawania – wykazano spełnienie warunków, o których mowa w art. 15 ust. 2 i 3 pkt 2 Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku [146], pomimo odrębnego zakresu wskazań objętych refundacją w przypadku leków aktualnie refundowanych w ramach wspomnianej grupy limitowej (Remicade®, Remsima® i Inflectra®) – żaden z leków nie jest obecnie refundowany w ramach wnioskowanego wskazania.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ustalono, że zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Realizacja sugerowanego sposobu finansowania zapewni możliwość stosowania produktu leczniczego Remsima® w populacji pacjentów o charakterystyce zdefiniowanej kryteriami włączenia do programu lekowego, u których efekt zdrowotny będzie największy i tym samym ograniczone zostanie prawdopodobieństwo stosowania produktu leczniczego Remsima® poza rozważanym wskazaniem

Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



(stosowanie produktu leczniczego Remsima® jedynie u pacjentów wymagających podawania analizowanego produktu i odnoszących najwyższe korzyści zdrowotne, co zapewnia kontrolę i optymalizację wydatków płatnika publicznego).

Pomimo, iż wnioskowana technologia w analizowanym wskazaniu jest obecnie finansowana ze środków publicznych w ramach świadczenia o kodzie 5.53.01.0001436 („Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”) rozliczanego łącznie ze świadczeniem 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”) [143]-[145], [152], brak przejrzystych kryteriów realizacji i finansowania ww. świadczeń sprawia, [REDACTED]

[REDACTED] zapewniając bardziej przejrzyste kryteria stosowania infliksymabu w analizowanym wskazaniu, z wysokim prawdopodobieństwem zwiększy poziom satysfakcji świadczeniobiorców z otrzymanej opieki zdrowotnej.

Co więcej w przypadku akceptacji propozycji Zmawiającego, [REDACTED]

[REDACTED]

### **7.3. AKTUALNE WYDATKI Z BUDŻETU PŁATNIKA PUBLICZNEGO PRZEZNACZONE NA FINANSOWANIE ŚWIADCZEŃ MEDYCZNYCH WŚRÓD PACJENTÓW Z ANALIZOWANEJ POPULACJI**

Nie są dostępne informacje dotyczące aktualnych wydatków z budżetu płatnika publicznego przeznaczonych na realizację świadczeń gwarantowanych pacjentom z analizowanej populacji.

Ograniczone informacje dotyczące stosowania leków biologicznych wśród pacjentów z analizowanej populacji przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Aktualne wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na finansowanie świadczeń wśród pacjentów z analizowanej populacji lub finansowanie porównywanych technologii lekowych (niezależnie od wskazania) w przypadku braku możliwości identyfikacji składowych kosztu tych technologii dotyczących leczenia łuszczycy.**

Populacja	Parametr	2011	2012	2013	sty - wrz 2014	Źródło
[REDAKTOWANE]	Koszt leków (5.53.01.0001436) i świadczenia 5.52.01.0001490	2 774 039 PLN*	3 022 623 PLN*	1 105 495 PLN**	brak danych	[148]
	Koszt leków (5.53.01.0001436)	1 966 289 PLN	2 185 087 PLN	1 061 813 PLN**	brak danych	[134], [135], [148]
[REDAKTOWANE]	Koszt ustekinumabu	nie dotyczy	nie dotyczy	4 957 407 PLN	6 040 820 PLN	[149], [150]
	Koszt adalimumabu w łuszczycy	nie dotyczy	nie dotyczy	brak danych	brak danych	
[REDAKTOWANE]	Koszt adalimumabu – wszystkie wskazania	nie dotyczy	nie dotyczy	79 185 890 PLN	66 793 654 PLN	
	Koszt Remsima® – wszystkie wskazania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	1 491 289 PLN	

\*wśród wszystkich pacjentów dla których realizowano wskazane świadczenia, nie tylko wśród pacjentów z łuszczycą plackowatą, #uwzględnia stosowanie etanerceptu i infliksymabu przez cały rok oraz ustekinumabu do końca kwietnia 2013 roku i adalimumabu do końca sierpnia 2013 roku (por. rozdział 7.1.).

Na podstawie przedstawionych informacji ustalono, że w latach poprzedzających realizację analizowanego programu lekowego wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na realizację świadczeń związanych z leczeniem łuszczycy z wykorzystaniem leków biologicznych wynosiły około 3 mln PLN rocznie, w tym około 2 mln PLN przeznaczonych na koszt leków wśród pacjentów z łuszczycą plackowatą [134], [135], [148].

Realizacja programu lekowego dla ustekinumabu i adalimumabu z wysokim prawdopodobieństwem zwiększyła wydatki z budżetu płatnika publicznego pomimo zawężenia docelowej populacji pacjentów

[REDAKTOWANE]

W 2013 roku wydatki przeznaczone tylko na stosowanie ustekinumabu wśród pacjentów [REDAKTOWANE] wyniosły w przybliżeniu 5 mln PLN. Wyższą o około 25% kwotę refundacji ustekinumabu płatnik publiczny wydał w okresie od stycznia do września 2014 roku, co sugeruje dalsze, praktycznie wykładnicze, zwiększanie wydatków z budżetu płatnika publicznego w latach 2011–2014 [149], [150].



Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



#### 7.4. ZESTAWIENIE KOSZTÓW STOSOWANIA LEKÓW BIOLOGICZNYCH W LECZENIU PACJENTÓW Z ŁUSZCZYCĄ

Koszty jednostkowe z perspektywy płatnika publicznego stosowania uwzględnionych w opracowaniu leków biologicznych (por. rozdział 4.) przedstawiono w tabeli poniżej.

Uwzględniono zarówno urzędowe koszty jednostkowe jak i koszty rzeczywiste wynikające z charakteru cen leków stosowanych w programach lekowych (ceny o charakterze maksymalnym) jak i możliwości realizacji porozumień podziału ryzyka redukujących kwoty refundacji NFZ, czy bezpośredniej sprzedaży leku przez producenta do świadczeniodawcy z pominięciem marży hurtowej [146].

Do oceny rzeczywistych kosztów leków biologicznych uwzględniono informacje przedstawione w komunikacie NFZ dotyczące wysokości sumarycznej kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań uwzględnionych leków w okresie od stycznia do końca września 2014 roku [149].

Tabela 12. Koszt jednostkowy porównywanych leków biologicznych. Wartości zaokrąglone.

Interwencja	Zawartość opakowania	Urzędowa kwota refundacji NFZ [4]	Rzeczywisty koszt opakowania [149]
<b>Remsima®</b>	1 fiol. 100 mg	1 508,22 PLN	1 323,40 PLN
<b>Remicade®</b>	1 fiol. 100 mg	1 508,22 PLN	1 513,79 PLN
<b>Inflectra®</b>	1 fiol. 100 mg	1 508,22 PLN	1 192,05 PLN
<b>Etanercept</b>	4 jedn. 50 mg*	4 195,80 PLN	3 883,95 PLN
	4 jedn. 25 mg	2 097,90 PLN	1 942,19 PLN
<b>Ustekinumab</b>	1 amp.-strz. 45 mg	14 628,60 PLN	11 358,72 PLN
<b>Adalimumab</b>	2 amp.-strz. 40 mg	4 363,63 PLN	4 130,93 PLN

\* ważony liczbą zrefundowanych opakowań w okresie sty - wrz 2014 roku średni koszt opakowania zawierającego 4 amp.-strz. lub wstrzykiwacze półautomatyczne

Uwzględniając dawkowanie zgodne z opisem aktualnego programu lekowego (załącznik B.47. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia [4]) oraz zarejestrowane dawkowanie dla wnioskowanej technologii lekowej z ograniczeniem czasowym wprowadzonym przez projekt proponowanego programu lekowego [60], [125] określono koszty refundacji pełnych cykli stosowania leków biologicznych w programie.

Na potrzeby analizy przyjęto masę ciała pacjenta z analizowanej populacji na poziomie około 87 kg, z prawdopodobieństwem masy ciała wyższej niż 100 kg na poziomie około 26,3% (odsetek pacjentów stosujących wyższą dawkę ustekinumabu – 90 mg), zgodnie z wynikami agregacji charakterystyk pacjentów włączonych do badań klinicznych dla infliksymabu przeprowadzonej na etapie Analizy ekonomicznej (do oceny prawdopodobieństwa masy ciała >100 kg wykorzystano dystrybuantę rozkładu normalnego z odchyleniem standardowym równym około 20,5 kg).

Obliczenia przeprowadzono przy założeniu obecności pacjenta w programie [REDACTED]

W ramach analizy uwzględniającej urzędowe, maksymalne ceny analizowanych leków koszt infliksymabu stosowanego w ramach świadczenia 5.53.01.0001436 został określony również na poziomie maksymalnego kosztu z perspektywy płatnika publicznego (1508,22 PLN za opakowanie zawierające 100 mg infliksymabu).

Ze względu na brak danych na temat wykorzystania poszczególnych preparatów infliksymabu (Remsima<sup>®</sup>, Remicade<sup>®</sup>, Inflectra<sup>®</sup>) w ramach świadczenia 5.53.01.0001436, w ramach analizy wrażliwości koszt stosowanego infliksymabu objęty tym świadczeniem został określony również na poziomie średniego kosztu ważonego liczbą zrefundowanych opakowań wszystkich preparatów infliksymabu (1471,94 PLN za opakowanie zawierające 100 mg infliksymabu, przy uwzględnieniu danych z okresu styczeń-wrzesień 2014 roku).

**Tabela 13. Zestawienie kosztów stosowania porównywanych leków biologicznych z perspektywy płatnika publicznego. Nie uwzględniono dyskontowania kosztów.**

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



[REDACTED]

[REDACTED]

Przedstawione wstępne wnioski dotyczą zarówno analizy uwzględniającej oficjalne, maksymalne koszty jednostkowe porównywanych interwencji [4] jak i realne koszty jednostkowe zidentyfikowane na podstawie informacji z komunikatu NFZ raportującego wartość refundacji oraz liczbę zrefundowanych opakowań uwzględnionych leków w okresie od stycznia do końca września 2014 roku [149].

Na uwagę zasługuje, że w ramach obliczeń założono 100% adherencję wszystkich pacjentów do zalecanego dawkowania oraz pominięto ewentualne różnice w skuteczności klinicznej porównywanych interwencji. Wyższa skuteczność wnioskowanej technologii lekowej w odniesieniu do pozostałych leków biologicznych przełożyć się może na dłuższe stosowanie leku w programie i związany z tym aspektem wyższy koszt leków.

## 8. BIBLIOGRAFIA

- [1] 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 leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [2] Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA) opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM), [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2010/Zarzadzenie\\_Nr\\_1.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarzadzenie_Nr_1.pdf) (styczeń 2015 rok).
- [3] Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM), <http://www.aotm.gov.pl/> (styczeń 2015 rok).
- [4] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia z dnia 19 grudnia 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 roku.
- [5] Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 66/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2012 roku zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [6] Pariser DM. Yet New Biologic Agents Offer Significant Clinical Benefit to Those Afflicted. Management of Moderate to Severe Plaque Psoriasis With Biologic Therapy. Managed Care 2003; 36–44.
- [7] Papp KA. The Long–Term Efficacy and Safety of New Biological Therapies for Psoriasis. Arch Dermatol Res 2006; 298: 7–15.
- [8] Elder JT, Klein SB, Tavakkol A. i wsp. Growth Factor and Proto–Oncogene Expression in Psoriasis. J Invest Dermatol 1990; 95 (5 suppl): 7S–9S.
- [9] King L, Gates R, Stoscheck C. i wsp. Epidermal growth factor/transforming growth factor alpha receptors and psoriasis. J Invest Dermatol 1990; 95(5 Suppl): 10S–12S.
- [10] Gottlieb AB. Immunologic mechanisms in psoriasis. J Invest Dermatol 1990; 95(5 Suppl): 18S–19S.
- [11] Gottlieb AB. Novel Immunotherapies for Psoriasis: Clinical Research Delivers New Hope for Patients and Scientific Advances. J Invest Dermatol Symp Proc 2004; 9: 79–83.
- [12] Walsh SR, Shear NH. Psoriasis and the New Biologic Agents: Interrupting a T–AP Dance. CMAJ 2004; 170(13): 1933–1941.
- [13] Cai Y, Fleming C, Yan J. New Insights of T Cells in the Pathogenesis of Psoriasis. Cell Mol Immunol 2012; 9: 302–309.
- [14] Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H. i wsp. Immunopathogenic Mechanisms in Psoriasis. Clin Exp Immunol; 2004; 135: 1–8.
- [15] Ceovic R, Mance M, Mokos ZB, i wsp. Psoriasis: Female Skin Changes in Various Hormonal Stages throughout Life–Puberty, Pregnancy, and Menopause. BioMed Research International 2013.
- [16] Heng CT, Kopecki Z, Cowin AJ. Lifting the Silver Flakes: The Pathogenesis and Management of Chronic Plaque Psoriasis. BioMed Research International 2013.
- [17] Declercq SD, Pouliot R. Promising New Treatments for Psoriasis. The Scientific World Journal 2013.
- [18] Dunphy S, Gardiner CM. NK Cells and Psoriasis. Journal of biomedicine & biotechnology 2011.
- [19] Elloso M. Gomez–Angelats M, Fourie M. Targeting the Th17 Pathway in Psoriasis. Journal of Leukocyte Biology 2012; 92: 1187–97.
- [20] Fotiadou C, Lazaridou E, Ioannides C. Management of Psoriasis in Adolescence. Adolesc Health Med Ther 2014; 5: 25–34.
- [21] Griffiths C, Clark C, Chalmers C. i wsp. A systematic review of treatments for severe psoriasis. Health Technology Assessment 2000; 4(40).
- [22] Golden JB, McCormicka TS, Warda NL. IL–17 in psoriasis: Implications for therapy and cardiovascular co–morbidity. Cytokine 2013; 62(2): 195–201.
- [23] Heidenreich R, Röcken M, Ghoreschi K. i wsp. Angiogenesis Drives Psoriasis Pathogenesis. Int J Exp Path 2009; 90: 232–248.
- [24] Kaplan MJ. Cardiometabolic Risk in Psoriasis: Differential Effects of Biologic Agents. Vasc Health Risk Manag 2008; 4(6): 1229–1235.

Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



- [25] Kupetsky E, Keller M. Psoriasis Vulgaris: An Evidence-Based Guide for Primary Care. *Am Board Fam Med* 2013; 26: 787–801.
- [26] MacDonald A, Burden D. Psoriasis: Advances in Pathophysiology and Management. *Postgrad Med J* 2007; 83: 690–697.
- [27] Monteleone G, Pallone F, Macdonald T. i wsp. Psoriasis: From Pathogenesis to Novel Therapeutic Approaches. *Clinical science* 2011; 120(1): 1–11.
- [28] Mrowietz U, Kragballe K, Reich K. i wsp. Definition of Treatment Goals for Moderate to Severe Psoriasis: A European Consensus. *Arch Dermatol Res* 2011; 303(1): 1–10.
- [29] Nast A, Sporbeck B, Rosumeck S. i wsp. Which Antipsoriatic Drug Has the Fastest Onset of Action? Systematic Review on the Rapidity of the Onset of Action. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 1963–70.
- [30] Schön MP, Boehncke WH. Medical progres. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1899–912.
- [31] Owczarczyk-Saczonek A, Nowicki R. Pathophysiology of the Relationship of Psoriasis and Metabolic Disorders. *Przegl Derm* 2013; 100: 125–131.
- [32] Owczarczyk-Saczonek A, Placek W, Wilczek D. Łuszczycyca a Narząd Wzroku. *Przegl Derm* 2013; 100: 269–273.
- [33] Luba KM, Stulberg DL. Chronic Plaque Psoriasis. *Am Fam Physician* 2006; 73(4): 636–644.
- [34] Parisi R, Symmons D, Griffiths C. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *J Invest Dermatol* 2012; 133: 377–85.
- [35] Pietrzak A, Michalak-Stoma A, Chodorowska G. Lipid Disturbances in Psoriasis: An Update. *Mediators Inflamm* 2010.
- [36] Richardson SK, Gelfand JM. Update on the natural history and systemic treatment of psoriasis. *Adv Dermatol* 2008; 24: 171–196.
- [37] Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G. Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycyca łagodna, łuszczycyca wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* 2012; 99: 83–96.
- [38] Traub M, Marshall K. Psoriasis – Pathophysiology, Conventional, and Alternative Approaches to Treatment. *Altern Med Rev* 2007; 12(4): 319–330.
- [39] Neneman A, Adamski Z. Aspekty Kliniczne I Epidemiologiczne Zaburzeń Ogólnoustrojowych U Chorych Na Łuszczycę. *Via Medica* 2009; 3(6): 447–453.
- [40] Stanowisko Krajowego Zespołu Ekspertów do spraw Dermatologii; 2009 (styczeń 2015).
- [41] Kowzan-Korman A. Łuszczycyca–etiologia i leczenie. *Nowiny Lekarskie* 2003; 72(3): 223–227.
- [42] Łuczowska M, Żaba R. Łuszczycyca. *Przew Lek* 2005; 7: 38–49
- [43] Menter A, Smith C, Barker J. Łuszczycyca. *Via Medica* 2006.
- [44] 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.
- [45] Etanercept and efilizumab for the treatment of adults with psoriasis. NICE technology appraisal guidance 103, 2006.
- [46] Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis. NICE technology appraisal guidance 146, 2008.
- [47] Infliksymab for the treatment of adults with psoriasis. NICE technology appraisal guidance 134, 2008.
- [48] Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis. NICE technology appraisal guidance 180, 2009
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010.

- [52] Product Update etanercept 10mg and 25mg powder and sterile water for solution for injection for paediatric use (Enbrel®). The Scottish Medicines Consortium 2012.
- [53] Adalimumab, 40mg solution for injection (Humira®). The Scottish Medicines Consortium 2012.
- [54] Infliksymab 100mg powder for intravenous infusion (Remicade®). The Scottish Medicines Consortium 2007.
- [55] Ustekinumab, 45mg solution for injection (Stelara®). The Scottish Medicines Consortium 2010.
- [56] 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.
- [57] Menter A, Gottlieb A, Feldman S.R, i wsp. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 826–50.
- [58] Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG. Consensus Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis. *Arch Dermatol* 2012; 148(1): 95–102.
- [59] Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P. European S3–Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J EADV* 2009; 23(2).
- [60] Charakterystyka produktu leczniczego Remsima®.
- [61] Charakterystyka produktu leczniczego Humira®.
- [62] Charakterystyka produktu leczniczego Enbrel®.
- [63] Charakterystyka produktu leczniczego Stelara®.
- [64] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Humira® (adalimumab) w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L. 40.0)”.
- [65] Rekomendacja nr 11/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Humira® (adalimumab) w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L 40.0)".
- [66] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Enbrel® (etanercept), (kod EAN 5909990618217), w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD–10 L 40.0)”.
- [67] Rekomendacja nr 10/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Enbrel® (etanercept), w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD–10: L 40.0)".
- [68] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) (EAN:5909997077505) we wskazaniu: leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA.
- [69] Rekomendacja nr 50/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) 45 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka 0,5 ml (90 mg/ml) w ramach programu lekowego: "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu".
- [70] Rekomendacja nr 2/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 listopada 2009r. w sprawie zakwalifikowania „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.
- [71] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 9/6/22/2009 z dnia 9 listopada 2009r. w sprawie zasadności zakwalifikowania 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.
- [72] Rekomendacja nr 77/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.

Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



- [73] Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 92/2011 z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” jako świadczenia gwarantowanego.
- [74] Rekomendacja Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) dotycząca infliksymabu, 2006.
- [75] Rekomendacja Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) dotycząca etanerceptu, marzec 2006.
- [76] Rekomendacja Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) dotycząca ustekinumabu, 2009.
- [77] Rekomendacja The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) dotycząca adalimumabu, 2008.
- [78] Rekomendacja The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) dotycząca ustekinumabu, 2009.
- [79] All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report Etanercept (Enbrel®), 2010.
- [80] Recommendation Relative A La Prise En Charge A Titre Derogatoire De Remicade (Infliksymab) Dans Le Cadre D'une Recommendation Temporaire D'utilisation, 2014 (wersja francuska).
- [81] Rekomendacja Haute Autorité de Santé (HAS) dotycząca adalimumabu, 2008 (wersja angielska).
- [82] Rekomendacja Haute Autorité de Santé (HAS) dotycząca etanerceptu, 2009 (wersja angielska).
- [83] Rekomendacja Haute Autorité de Santé (HAS) dotycząca ustekinumabu, 2009 (wersja angielska).
- [84] NICE clinical guideline 153. The assessment and management of psoriasis, 2012.
- [85] Rekomendacja Haute Autorité de Santé (HAS) dotycząca adalimumabu, 2010 (wersja angielska).
- [86] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee <http://www.health.gov.au/> (styczeń 2015 rok).
- [87] CADTH, The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health <http://www.cadth.ca/> (styczeń 2015 rok)
- [88] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group <http://www.awmsg.org/> (styczeń 2015 rok)
- [89] IQWiG, The Institute for Quality and Efficiency in Health Care <http://www.iqwig.de/> (styczeń 2015 rok)
- [90] SBU, The Swedish Council on Health Technology Assessment <http://www.sbu.se/en/> (styczeń 2015 rok)
- [91] NICE, The National Institute for Health and Care Excellence <http://www.nice.org.uk/> (styczeń 2015 rok)
- [92] SMC, Scottish Medicines Consortium <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home> (styczeń 2015 rok)
- [93] HAS, The Haute Autorité de santé [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc\\_1249588/fr/accueil-2012](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/fc_1249588/fr/accueil-2012) (styczeń 2015 rok)
- [94] Nelson AA, Pearce DJ, Fleischer AB i wsp. New treatments for psoriasis: which biologic is best? *J Dermatolog Treat* 2006; 17(2): 96–107.
- [95] Ware JE, Kosinski M. Interpreting SF-36 Summary Health Measures: A Response. *Qual Life Res.* 2001; 10(5): 405–413; dyskusja 415–420.
- [96] Myfanwy M. Dermatology Quality Life Scales (DQOLS).
- [97] Formularz Psoriasis Disability Index (PDI) – wersja angielska.
- [98] Gupta MA, Gupta AK. The Psoriasis Life Stress Inventory: A Preliminary Index of Psoriasis-related Stress. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1995; 75: 240–243.
- [99] Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriasis. European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use 2004.
- [100] Wolska H. Łuszczycza. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009, 13–14.
- [101] Rekomendacja Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) dotycząca adalimumabu, 2009.
- [102] Rekomendacja Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) dotycząca etanerceptu, listopad 2006.
- [103] Rekomendacja Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) dotycząca etanerceptu, 2007.
- [104] Rekomendacja Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) dotycząca adalimumabu i etanerceptu, 2009.
- [105] Rekomendacja Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) dotycząca etanerceptu, 2012.
- [106] Rekomendacja Haute Autorité de Santé (HAS) dotycząca infliksymabu, 2006.
- [107] Rekomendacja Scottish Medicines Consortium (SMC) dotycząca etanerceptu, 2009.
- [108] Rekomendacja Haute Autorité de Santé (HAS) dotycząca etanerceptu, 2005.
- [109] Rekomendacja Haute Autorité de Santé (HAS) dotycząca etanerceptu, luty 2009.
- [110] Rekomendacja Haute Autorité de Santé (HAS) dotycząca etanerceptu, 2012.

- [111] Rekomendacja Haute Autorité de Santé (HAS) dotycząca etanerceptu, 2013.
- [112] Rekomendacja Haute Autorité de Santé (HAS) dotycząca ustekinumabu, 2011.
- [113] Rekomendacja All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) dotycząca etanerceptu, 2012.
- [114] Johnson-Huang LM, Lowes MA, Krueger JG. Putting together the psoriasis puzzle: an update on developing targeted therapies. *Dis Model Mech* 2012; 5(4): 423–33.
- [115] Kivelevitch D, Mansouri B, Menter A. Long term efficacy and safety of etanercept in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Biologics* 2014; 8: 169-82
- [116] kwestionariusz EQ-5D [http://www.ispor.org/publications/value/ViHsupplementary/ViH13i2\\_Golicki.asp](http://www.ispor.org/publications/value/ViHsupplementary/ViH13i2_Golicki.asp) (styczeń 2015 rok).
- [117] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 21/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Enbrel (etanercept), (kod EAN 5909990777938), w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)”.
- [118] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Enbrel (etanercept), (kod EAN 5909990618255), w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)”.
- [119] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. w sprawie zasadności finansowania leku Enbrel (etanercept), (kod EAN 5909990712755), w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10 L 40.0)”.
- [120] Rekomendacja All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) dotycząca infliksymabu, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/169> (styczeń 2015 rok).
- [121] Rekomendacja All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) dotycząca ustekinumabu, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/324> (styczeń 2015 rok).
- [122] Charakterystyka produktu leczniczego Inflectr®.
- [123] 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. *J Dermatol Sci.* 2010; 59(1): 40–49.
- [124] Medscape, <http://www.medscape.com/viewarticle/503441> (styczeń 2015 rok).
- [125] Proponowany program lekowy dla infliksymabu „Leczenie infliksymabem umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0).
- [126] Informacje uzyskane od Dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak z Kliniki Dermokliniki UM w Łodzi (ul. Plac Hallera 1 budynek 6, 90-647 Łódź) w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego 03.10.2014 roku.
- [127] Informacje uzyskane od Dr med. Dorota Wielowieyska-Szybinska z Katedry Dermatologii UJ CM Kraków w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego 03.10.2014 roku.
- [128] Informacje uzyskane od Dr n. med Elzbieta Meszynska z EL-DERM Specjalistyczna Praktyka Lekarska, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny SUM w Katowicach, Szpital Euromedic Katowice w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego 03.10.2014 roku.
- [129] Informacje uzyskane od Dr n. med. Łukasz Matusiak z Kliniki i Katedry Dermatologii, Wenerologii i Alergologii UM we Wrocławiu (ul. Chałubińskiego 1, 50-368 Wrocław) w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego 03.10.2014 roku.
- [130] Charakterystyka produktu leczniczego Neotigason®.
- [131] Yang HZ, Wang K, Jin HZ. i wsp. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chin Med J (Engl).* 2012; 125(11): 1845–51.
- [132] Menter A, Feldman SR, Weinstein GD. i wsp. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56(1): 31–15.
- [133] 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. *Lancet.* 2005; 366(9494): 1367–74.
- [134] Analiza weryfikacyjna AOTM numer: AOTM-OT-4351-23/2012.



Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



- [135] Analiza weryfikacyjna AOTM numer: AOTM-OT-4351-25/2012.
- [136] Protokół z posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej numer 14.
- [137] Program lekowy „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0).
- [138] Monson CA, Silva V, Andriolo RB. i wsp. Complementary therapies for chronic plaque psoriasis (Protocol). The Cochrane Collaboration 2014.
- [139] 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.
- [140] Analiza weryfikacyjna AOTM numer: AOTM-DS-05/2012.
- [141] Stanowisko Rady Przejrzystości nr 58/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) (EAN:5909997077505) we wskazaniu: leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA.
- [142] Rekomendacja nr 50/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 22 sierpnia 2012 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) 45 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka 0,5 ml (90 mg/ml) w ramach programu lekowego: "Leczenie ciężkich postaci łuszczycy pospolitej z zastosowaniem ustekinumabu".
- [143] Załącznik nr 10 do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl) (styczeń 2015 rok).
- [144] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik nr 1c do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl) (styczeń 2015 rok).
- [145] Katalog świadczeń odrębnych. Załącznik nr 2 do zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2014 r. zmieniający załącznik nr 1b do zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl) (styczeń 2015 rok).
- [146] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95, 742 i Dz.U. 2013 poz. 766, 1290.
- [147] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989, Nr 157, poz. 1241, Nr 161, poz. 1278, Nr 178, poz. 1374, z 2010 r. Nr 50, poz. 301, Nr 107, poz. 679, Nr 125, poz. 842 i Nr 127, poz. 857, Nr 165, poz. 1116, Nr 182, poz. 1228, Nr 205, poz. 1363, Nr 225, poz. 1465, Nr 238, poz. 1578, Nr 257, poz. 1723 i 1725, z 2011 r. Nr 45, poz. 235, Nr 73, poz. 390, Nr 81, poz. 440, Nr 106, poz. 622, Nr 112, poz. 654, Nr 113, poz. 657, Nr 122, poz. 696, Nr 138, poz. 808, Nr 149, poz. 887, Nr 171, poz. 1016, Nr 205, poz. 1203, Nr 232, poz. 1378, z 2012 r. poz. 123, poz. 1016, 1342, 1548, z 2013 r. poz. 154 (tekst ujednolicony).
- [148] Statystyka JGP. Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy (5.52.01.0001490) w latach 2011–2013. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> (styczeń 2015 rok).
- [149] Komunikat DGL z 19.12.2014 r. Kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do września 2014 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl) (styczeń 2015 rok).
- [150] Komunikat DGL z 07.07.2014 r. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2013 r.; [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl) (styczeń 2015 rok).
- [151] Arcese A, Aste N, Bettacchi A. i wsp. Treating psoriasis with etanercept in italian clinical practice: prescribing practices and duration of remission following discontinuation. Clin Drug Investig. 2010;30(8):507-16. doi: 10.2165/11537470-000000000-00000.

- 
- [152] Zarządzenie Nr 2/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. [www.nfz.gov.pl](http://www.nfz.gov.pl)

Remsima® (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji) stosowany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego, w tym leczenia cyklosporyną, metotreksatem, retinoidami lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA). Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).



## 9. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia infliksymabem w ramach Programu Zdrowotnego NFZ oraz kryteria zakończenia udziału w programie [125].	12
Tabela 2. Podział łuszczycy ze względu na wynik uzyskany po zastosowaniu skali PASI, BSA oraz DLQI oraz rodzaje leczenia [37], [125], [137].	16
Tabela 3. Metody leczenia łuszczycy [16], [21], [26], [30], [37].	18
Tabela 4. Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej (polskich i światowych) dotyczących leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy (styczeń 2015 rok).	19
Tabela 5. Wyniki części 1. badania kwestionariuszowego przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp z o.o. Sp. k. wśród specjalistów klinicznych [126], [127], [128], [129].	29
Tabela 6. Opcjonalne technologie uwzględnione w ramach niniejszego opracowania – podsumowanie.	34
Tabela 7. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle Stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy AOTM i/lub Rekomendacji Prezesa AOTM dotyczących wskazania w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego (styczeń 2015 rok).	36
Tabela 8. Oceniana interwencja wnioskowana oraz interwencje alternatywne wybrane na komparatory w świetle rekomendacji finansowych światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczących leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów, którzy przestali reagować na leczenie, mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych schematów leczenia ogólnego. Decyzje światowych Agencji Oceny Technologii Medycznych zostały przedstawione w tabeli poniżej (listopad 2014 rok).	38
Tabela 9. Moment inicjalizacji programu lekowego dla leków biologicznych stosowanych w leczeniu ciężkiej łuszczycy.	43
Tabela 10. Kalkulacja cen jednostkowych wnioskowanej technologii [4].	46
Tabela 11. Aktualne wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na finansowanie świadczeń wśród pacjentów z analizowanej populacji lub finansowanie porównywanych technologii lekowych (niezależnie od wskazania) w przypadku braku możliwości identyfikacji składowych kosztu tych technologii dotyczących leczenia łuszczycy.	48
Tabela 12. Koszt jednostkowy porównywanych leków biologicznych. Wartości zaokrąglone.	49
Tabela 13. Zestawienie kosztów stosowania porównywanych leków biologicznych z perspektywy płatnika publicznego. Nie uwzględniono dyskontowania kosztów.	50

## Informacja o Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa

[www.centrumhta.com](http://www.centrumhta.com)

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

**Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa** zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; [www.aotm.gov.pl](http://www.aotm.gov.pl))**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
  - analizę problemu decyzyjnego,
  - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
  - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.