



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji**

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu leku Remsima (infliksymab)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej
postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-4/2015

Data ukończenia: 13 marca 2015 r.

Wykaz skrótów

6-MP – 6-merkaptopuryna
ADA – adalimumab
AE – Analiza Ekonomiczna
Agencja/AOTM/AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL – Analiza Kliniczna
APD – Analiza Problemu Decyzyjnego
AW – analiza wnioskodawcy
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
AZA – azatiopryna
BIA – (ang. – *Budget Impact Analysis*) analiza wpływu na budżet
BSA – (ang. – *Body Surface Area*) powierzchnia skóry zmienionej chorobowo (w ocenie lekarza),
chLC – choroba Leśniowskiego-Crohna
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności
CRP – (ang. – *C Reactive Protein*) białko C-reaktywne (tzw. białko ostrej fazy)
DLQI – (ang. – *Dermatology Life Quality Index*) subiektywny wskaźnik jakości życia chorych na choroby dermatologiczne.
DMARDs – (ang. – *Disease-modifying Anti-Rheumatic Drugs*) leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby
EMA – (ang. – *European Medicines Agency*) Europejska Agencja ds. Leków
ETA – etanercept
FDA – (ang. – *Food and Drug Administration*) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GKS – glikokortykosteroidy
GOL – golimumab
HTA – (ang. – *Health Technology Assessment*) ocena technologii medycznych
ICER – (ang. – *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR – (ang. – *Incremental Cost-Utility Ratio*) inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IL – interleukina
INF – infliksymab
ITT – (ang. – *Intention to Treat*) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
LMPCh – (ang. – *Disease-modifying Anti-Rheumatic Drugs*, DMARDs) leki przeciwreumatyczne modyfikujące przebieg choroby (m.in. metotreksat)
ŁZS – Łuszczycowe Zapalenie Stawów
MCS – (ang. – *Mental Component Summary*) ocena stanu psychicznego
MTC – (ang. – *Mixed Treatment Comparison*) metaanaliza sieciowa
MTX – metotreksat
MZ – Ministerstwo Zdrowia
NICE – (ang. – *National Institute for Health and Care Excellence*) Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH – (ang. – *NNT Number Needed to Harm*) liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast porównywanej spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego zdarzenia niepożądanego – efektu szkodliwego
NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
nUVB – (ang. – *Narrowband UVB*) wąskopasmowe/ wąskozakresowe UVB (311 do 312 nm)
NYHA – (ang. – *New York Heart Association*) Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

<p>NZF – Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p>OB – odczyn Biernackiego</p> <p>OR – (ang. – <i>Odds Ratio</i>) iloraz szans</p> <p>PASI – (ang. – <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>) wskaźnik nasilenia łuszczycy (w ocenie lekarza),</p> <p>PCS – (ang. – <i>Physical Component Summary</i>) ocena stanu fizycznego</p> <p>PGA – (ang. – <i>Physician Global Assessment</i>) ogólna ocena lekarza</p> <p>PICO – (ang. – <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>) schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne</p> <p>PUVA – (ang. – <i>Psoralen and Long-Wave Ultraviolet Radiation</i>) fotochemoterapia z wykorzystaniem doustnych lub miejscowych psoralenów</p> <p>PY – (ang. – <i>Patient-years</i>) pacjentolata</p> <p>RB – (ang. – <i>Relative Benefit</i>) korzyść względna</p> <p>RCT – (ang. – <i>Randomized Clinical Trial</i>) randomizowane badanie kliniczne</p> <p>RD – (ang. – <i>Risk Difference</i>) różnica ryzyka</p> <p>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)</p> <p>Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)</p> <p>RP/RK – Rada Przejrzystości/Rada Konsultacyjna</p> <p>RR – (ang. – <i>Relative Risk</i>) ryzyko względne</p> <p>RR – (ang. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora</p> <p>RSS – (ang. – <i>Risk Sharing Scheme</i>) mechanizm podziału ryzyka</p> <p>RZS – Reumatoidalne Zapalenie Stawów</p> <p>Skala NYHA – zaproponowana przez Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (NYHA, <i>New York Heart Association</i>) skala służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca</p> <p>SMC – (ang. – <i>Scottish Medicines Consortium</i>) Szkockie Konsorcjum Medyczne, szkocka Agencja Oceny Technologii Medycznych</p> <p>Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p>TNF-α – (ang. – <i>Tumour Necrosis Factor α</i>) – czynnik martwicy nowotworu α</p> <p>URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych</p> <p>UST – ustekinumab</p> <p>Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)</p> <p>Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)</p> <p>UVA – (ang. – <i>Ultraviolet Radiation</i>) fotochemoterapia</p> <p>Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 10/2015 z dnia 2 stycznia 2015 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej</p> <p>WZJG – wrzodziejące zapalenie jelita grubego</p> <p>ZZSK – Zesztywniające Zapalenie Stawów Kręgosłupa</p>
--

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Celltrion Healthcare Hungary Limited Liability Company.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Celltrion Healthcare Hungary Limited Liability Company o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Celltrion Healthcare Hungary Limited Liability Company

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	16
2.4. Problem zdrowotny.....	21
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	24
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	24
2.5.2. Status rejestracyjny	24
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	26
3. Ocena analizy klinicznej	37
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	37
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	37
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	41
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	43
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	58
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	58
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	58
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	58
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	60
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	82
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	83
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	84
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	111
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	138
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	141
4. Ocena analizy ekonomicznej	146
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	146
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	155
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	168
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	169
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	171
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	171
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	174
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	175
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	176
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	177
5. Ocena analizy wpływu na budżet	179
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	179
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	188

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	190
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	190
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	194
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	195
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	197
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	197
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	197
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	198
9.1. Rekomendacje kliniczne	198
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	200
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	200
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	201
11. Opinie ekspertów.....	203
12. Kluczowe informacje i wnioski	204
13. Źródła.....	211
14. Załączniki	219

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

15.01.2015 r.,
PLR.4600.95(1).2015/KWA

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Remsima (infliksymb), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN: 5909991086305.

Wnioskowane wskazanie: Remsima (infliksymb) w leczeniu chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymbem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną**Wnioskodawca:*

Celltrion Healthcare Hungary Limited Liability Company

Árpád fejedelem útja 26-28;

1023 Budapeszt,

Węgry

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1023 Budapest

Árpád Fejedelem útja 26-28.

Węgry

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

- Celltrion Healthcare Hungary Kft. – Remsima (infliksymb)
- Janssen Biologics B.V., Holandia – Remicade (infliksymb)
- Hospira UK Ltd, Wielka Brytania – Inflectra (infliksymb)

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

1. AbbVie Ltd, Wielka Brytania – Humira (adalimumab)
2. Pfizer Limited, Wielka Brytania – Enbrel (etanercept)
3. Janssen-Cilag International NV, Belgia – Stelara (ustekinumab)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Remsima (infliksymbab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN: 5909991086305, w ramach programu lekowego „**Leczenie infliksymbabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)**” wpłynął do AOTMiT dnia 15 stycznia 2015 r., pismem znak: PLR.4600.95(1).2015/KWA, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Analiza Ekonomiczna „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Remsima® (infliksymbab) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego w warunkach polskich”, [REDAKTOWANE]; Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Kraków, styczeń 2015 r.;

- Analiza Kliniczna – Przegląd Systematyczny Badań „Produkt leczniczy Remsima® (infliksymbab, 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)”, [REDAKTOWANE];

Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Kraków, grudzień 2014 r.;

- Analiza Problemu Decyzyjnego „Produkt leczniczy Remsima® (infliksymbab, 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)”, [REDAKTOWANE]; Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Kraków, styczeń 2015 r.;

- Analiza Racjonalizacyjna „Stosowanie produktu leczniczego Remsima® (infliksymbab) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego w warunkach polskich”, [REDAKTOWANE], Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Kraków, styczeń 2015 r.;

- Analiza Wpływu Na System Ochrony Zdrowia „Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu produktu Remsima® (infliksymbab) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego”, [REDAKTOWANE]; Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Kraków, styczeń 2015 r.

Do dokumentacji, jako **program lekowy uzgodniony**, dołączono również projekt programu lekowego „**Leczenie infliksymbabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)**”.

W związku z niespełnieniem przez przedstawione analizy wymagań minimalnych, dnia 5 lutego 2015 r. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji poinformowała Ministerstwo Zdrowia pismem znak AOTMiT-OT-4351-4/AZa/2015 o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388).

Wnioskodawca udzielił wyjaśnień pismem z dnia 10 lutego 2015 r., przekazanych przez Ministerstwo Zdrowia dnia 12 lutego 2015 r., pismem znak PLR.4600.95(4).2015/KWA.

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTMiT]

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Do dnia złożenia niniejszej AWA Agencja nie wydała żadnych stanowisk, opinii bądź rekomendacji dotyczących produktu leczniczego Remsima (infliksymab). Natomiast produkt leczniczy Remicade (zawierający substancję infliksymab) był oceniany przez Agencję w latach 2009-2012 r. Ocenianymi wcześniej wskazaniami były: leczenie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Szczegóły stanowisk Agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leku Remsima

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2012 z dnia 29 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 86/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 października 2012 r.</p>	<p>Remicade (infliksymab) we wskazaniami: indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51) (program lekowy)</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”, wydawanego bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej, pod warunkiem dodania w kryteriach włączenia, że do programu mogą być kwalifikowani pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowania cyklosporyny. Jednocześnie Rada nie akceptuje warunków zaproponowanego podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymabu w ciężkich rzutach WZJG zmniejsza częstość kolektomii w grupie pacjentów, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne. Terapia infliksymabem jest rekomendowana przez polskie i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Stosowanie infliksymabu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), dlatego należy każdorazowo informować o tym pacjentów kwalifikowanych do programu.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Indukcja remisji wrzodziejącego zapalenie jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K 51)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymabu w ciężkich rzutach wrzodziejącego zapalenia jelita pozwala uniknąć zabiegu kolektomii w grupie pacjentów, u których standardowe metody leczenia są nieskuteczne. Terapia infliksymabem jest rekomendowana przez polskie i międzynarodowe towarzystwa naukowe.</p> <p>Jednocześnie, Prezes Agencji przechylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa, iż stosowanie infliksymabu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), stąd należy każdorazowo informować pacjentów kwalifikowanych do programu o możliwości ich wystąpienia.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RP nr 95/2012 z dnia 29 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacja nr 85/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 29 października 2012 r.</p>	<p>Remicade (infliksymbab) we wskazaniu: leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K50) (program lekowy)</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksymbab) w ramach programu lekowego „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”, wydawanego bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej. Jednocześnie Rada nie akceptuje warunków zaproponowanego podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Infliksymbab jest nowoczesną technologią o udowodnionej skuteczności w populacji do której adresowany jest opiniowany program zdrowotny. W badaniach klinicznych dowiedziono, że stosowanie infliksymbabu umożliwia poprawę stanu klinicznego i jakości życia w wyselekcjonowanych grupach pacjentów, u których standardowe metody leczenia okazały się nieskuteczne. Terapia infliksymbabem jest rekomendowana przez polskie i międzynarodowe towarzystwa naukowe. Stosowanie infliksymbabu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), więc należy każdorazowo informować o tym pacjentów kwalifikowanych do programu. Jest to technologia kosztowna dla płatnika publicznego, ale zdaniem Rady Przejrzystości, refundacja jest uzasadniona gdyż zwiększa dostępność skutecznego leczenia dzieci i dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Remicade (infliksymbab) 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol., EAN 5909990900114 w ramach proponowanego programu lekowego: „Leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, w ślad za Stanowiskiem Rady Przejrzystości uważa za zasadne objęcie programem dorosłych chorych z umiarkowaną postacią choroby oraz dzieci powyżej 6 roku życia, zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do wnioskowanego programu. Jednocześnie, Prezes Agencji zgadza się z opinią Rady, iż stosowanie infliksymbabu związane jest z ryzykiem poważnych działań niepożądanych (infekcje, nowotwory), więc należy każdorazowo informować o tym pacjentów kwalifikowanych do programu.</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady uważa za zasadne zmianę polegającą na podjęciu działań zmierzających do wdrożenia instrumentów dostosowanych do obecnie istniejących w Polsce zasad sprawozdawczo-rozliczeniowych oraz finansowanie wnioskowanego preparatu w obrębie już istniejącej grupy limitowej 1050.3, „blokery TNF – infliksymbab”.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RK nr 109/2011 z dnia 19 grudnia 2011 r.</p> <p>Rekomendacja nr 93/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 grudnia 2011 r.</p>	<p>„Leczenie lekami biologicznymi* reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym” w nowym brzmieniu jako świadczenia gwarantowanego pod warunkiem obniżenia ceny terapii tocilizumabem do poziomu ceny terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W proponowanym programie leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym prowadzone będą terapie stosowane w aktualnie działającym programie, pozytywnie zaopiniowane przez Radę Konsultacyjną w poprzednich stanowiskach oraz zostanie włączony nowy lek – tocilizumab – który również został już pozytywnie zarekomendowany przez Radę. Rada podtrzymuje zalecenie dotyczące obniżenia ceny tocilizumabu – dowody naukowe wskazują, że korzyści ze stosowania tego leku są porównywalne do korzyści ze stosowania pozostałych leków biologicznych, wobec czego koszt terapii tocilizumabem dla płatnika nie powinien być wyższy od kosztu pozostałych terapii biologicznych stosowanych w programie.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, jako świadczenia gwarantowanego, w nowym kształcie, z uwzględnieniem substancji czynnej tocilizumab, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii z zastosowaniem tej substancji czynnej, do poziomu kosztu terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie lekami biologicznymi reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”, w nowym kształcie, jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem obniżenia kosztu terapii tocilizumabem do poziomu kosztu terapii innymi biologicznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. Przedłożony przez Ministra Zdrowia zmodyfikowany projekt programu wprowadza możliwość finansowania terapii reumatoidalnego zapalenia stawów nową substancją czynną - tocilizumabem.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RK Nr 34/12/2010 z dnia 24 maja 2010 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 16/2010 z dnia 24 maja 2010 r.</p>	<p>„Leczenie inhibitorami TNF-α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”</p>	<p><u>Stanowisko:</u> RK uznaje za zasadną zmianę warunków realizacji świadczenia „Leczenie inhibitorami TNF-α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa” zgodnie z propozycją przedstawioną w zleceniu Ministra Zdrowia. Proponowane zmiany, zawarte w piśmie zlecającym, obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> – w kolumnie Świadczeniobiorcy: zamianę zapisu „niepodawanie w tym samym czasie” na „nie podawane w tym samym czasie”, – w kolumnie Schemat dawkowania leków w programie: zamianę zapisu „Nie należy zamieniać jednego leku anty TNF-α na drugi w przypadku braku skuteczności pierwszego” na „Nie należy zamieniać jednego leku anty TNF-α na drugi w przypadku braku lub zaniku skuteczności pierwszego”, – w kolumnie Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu: wykreślenie punktu 15. <p>Zaproponowane zmiany nie wzbudziły zastrzeżeń Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, że zaproponowane przez Ministerstwo Zdrowia zmiany są odzwierciedleniem aktualnej praktyki klinicznej, ich przeprowadzenie leży w interesie pacjentów i nie będą miały one istotnego wpływu na budżet płatnika publicznego.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę warunków realizacji świadczenia gwarantowanego „Leczenie inhibitorami TNF-α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”, realizowanego w zakresie programu zdrowotnego, w kształcie przedstawionym zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 8 kwietnia 2010 r.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zaproponowane zmiany warunków realizacji przedmiotowego świadczenia, realizowanego w ramach programu zdrowotnego, według opinii Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, nie będą miały negatywnych skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych.</p> <p>Zaproponowane zmiany warunków realizacji świadczenia zostały uznane przez ekspertów klinicznych i konsultantów krajowych z dziedziny medycyny odpowiednich dla przedmiotowego świadczenia, a w opinii Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, „proponowana zmiana jest zmianą korzystną, która dodatkowo uszczelni system refundacji”. Zgodnie z ww. zleceniem Ministra Zdrowia, w przedmiotowej sprawie nie jest konieczne opracowanie raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej.</p>
<p>Stanowisko RK nr 19/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 11/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r.</p>	<p>„Leczenie inhibitorami TNF-α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”</p>	<p><u>Stanowisko:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie programu zdrowotnego: „Leczenie inhibitorami TNF-α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa” jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane świadczenie było już przedmiotem obrad i zostało pozytywnie zaopiniowane przez RK. W świetle zaprezentowanych danych, świadczenie to istotnie poprawia dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w danym schorzeniu.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie inhibitorami TNF-α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa” w zakresie programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego, realizowanego zgodnie z warunkami realizacji zaproponowanymi w zleceniu Ministra Zdrowia z 03.11.2009 r.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Finansowanie ze środków publicznych przedmiotowego świadczenia istotnie poprawi dostęp pacjentów do nowoczesnych terapii w wymienionym schorzeniu, przy zapewnieniu należytego monitorowania pacjentów i optymalizacji wydatkowania finansowych środków publicznych.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RK nr 8/3/19/2009 z dnia 19 października 2009r.</p> <p>Rekomendacja nr 1/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19 października 2009r.</p>	<p>leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) i infliksymbab (Remicade) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje zakwalifikowanie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) i infliksymbab (Remicade) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Leki anty TNF alfa wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów i nie różnią się między sobą poziomem bezpieczeństwa stosowania. Efektywność anty TNF alfa tych leków jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR (American College of Rheumatology). Przedstawione przez wnioskodawców analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne określenie poziomu kosztów płatnika publicznego. Koszty terapii są bardzo wysokie, co spowodowane jest głównie wysoką ceną leków. Finansowanie w ramach programu zdrowotnego umożliwi prowadzenie rejestru leczonych pacjentów, monitorowanie kwalifikacji do leczenia oraz efektywności leczenia.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel®), adalimumab (Humira®) i infliksymbab (Remicade) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Leki anty TNF alfa wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów i nie różnią się między sobą poziomem bezpieczeństwa stosowania. Efektywność anty-TNF-alfa tych leków jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR. Przedstawione przez podmioty odpowiedzialne analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne określenie poziomu kosztów płatnika publicznego w odniesieniu do całego programu zdrowotnego. Koszty terapii są bardzo wysokie, co spowodowane jest głównie wysoką ceną leków. Finansowanie w ramach programu zdrowotnego umożliwi prowadzenie rejestru leczonych pacjentów, monitorowanie kwalifikacji do leczenia oraz efektywności leczenia.</p>
<p>Stanowisko RK nr 39/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r.</p>	<p>„Leczenie inhibitorami TNF-α świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje stosowanie jako terapii inicjującej u chorych z ciężką, aktywną postacią zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK), adalimumabu lub etanerceptu, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Analiza efektywności klinicznej, omówiona w stanowisku Rady Konsultacyjnej 14/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r., wskazuje, że inhibitory TNF-α mają podobną efektywność i profil bezpieczeństwa w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. Analiza minimalizacji kosztów wykazała, że koszt terapii adalimumabem i etanerceptem jest porównywalny i znacząco niższy od terapii infliksymbabem. Analiza wrażliwości wykazała stałość tych wyników w szerokich granicach zmienności parametrów wejściowych modelu. Ponieważ różnice w kosztach terapii etanerceptem i adalimumabem są niewielkie, każdy z tych leków mógłby być stosowany w terapii inicjującej u chorych z ZZSK.</p>	<p>-</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RK nr 14/04/2009 z dnia 16 lutego 2009 r.	finansowanie etanerceptu (Enbrel), infliksymabu (Remicade) i adalimumabu (Humira) w leczeniu zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	<p>Zalecenia: RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych etanerceptu (Enbrel), infliksymabu (Remicade) i adalimumabu (Humira) w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, z uwzględnieniem wyboru w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego.</p> <p>Uzasadnienie: Dostępne dowody naukowe wskazują, że efektywność kliniczna mierzona specyficznymi dla choroby kwestionariuszami oraz profil bezpieczeństwa adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu nie różnią się. Pacjenci chorujący na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) słabo bądź w ogóle nie reagują na leki modyfikujące przebieg choroby, stąd inhibitory TNF-α praktycznie stanowią terapię drugiego rzutu w tym schorzeniu i wskazane jest finansowanie ich ze środków publicznych. Finansowanie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego umożliwi monitorowanie leczenia oraz prowadzenie rejestru leczonych pacjentów.</p>	-

* Leki biologiczne: adalimumab, etanercept, rytuksymab oraz **infliksymbab**.

[Źródło: opracowanie własne AOTMiT]

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

W tabeli poniżej zebrano wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia łuszczycy pospolitej / plackowatej.

Tabela 2. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii łuszczycy pospolitej / plackowatej

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 24/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 11/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Humira (adalimumab) w ramach wnioskowanego programu lekowego. Rada uważa za zasadne finansowanie leku Humira pod warunkiem, że będzie ono miało miejsce w ramach istniejącego programu lekowego "Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)". Rada uważa za konieczne doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do ww. programu oraz monitorowania.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa jest udowodniona. Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych stawiają jednak na równi terapie biologiczne z zastosowaniem adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz ustekinumabu. Z tego względu postulat wnioskodawcy o utworzenie programu lekowego dla leczenia ciężkiej łuszczycy wyłącznie lekiem Humira nie jest zasadny. Program lekowy powinien obejmować leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie standardowe łuszczycy lekami biologicznymi.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Humira (adalimumab) w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem (ICD 10: L 40.0)". Jednocześnie Prezes Agencji sugeruje rozważenie finansowania leku Humira (adalimumab) w ramach ogłoszonego programu lekowego "leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD 10: L40.0)".</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa oraz interleukin jest udowodniona. Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych stawiają na równi terapie biologiczne z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa oraz interleukin: adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu oraz inhibitora interleukiny 12 i 23 ustekinumabu. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za konieczne doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do wnioskowanego programu oraz zasad monitorowania pacjentów.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stawowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 10/2013 z dnia 28 stycznia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Enbrel (etanercept) w ramach wnioskowanego programu lekowego. Rada uważa za zasadne finansowanie leku Enbrel (etanercept) pod warunkiem, że będzie ono miało miejsce w ramach istniejącego programu lekowego "Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)", a lek Enbrel będzie wydawany pacjentom bezpłatnie. Rada uważa za konieczne doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji pacjentów do ww. programu oraz monitorowania.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa jest udowodniona. Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych stawiają jednak na równi terapie biologiczne z zastosowaniem adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz ustekinumabu. Z tego względu postulat wnioskodawcy o utworzenie programu lekowego dla leczenia ciężkiej łuszczycy wyłącznie lekiem Enbrel (etanercept) nie jest zasadny. Program lekowy powinien obejmować leczenie ciężkiej, odpornej na leczenie standardowe łuszczycy lekami biologicznymi.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Enbrel (etanercept) w ramach programu lekowego "leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej etanerceptem (ICD-10: L 40.0)". Jednocześnie Prezes Agencji sugeruje rozważenie finansowania leku Enbrel (etanercept) w ramach funkcjonującego obecnie programu lekowego "Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD10: L40.0)".</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W przypadkach ciężkiej łuszczycy odpornej na leczenie standardowe skuteczność terapii biologicznych z zastosowaniem inhibitorów TNF alfa jest udowodniona. Rekomendacje z ostatnich lat (2010-2012 r.) odnoszące się do populacji dorosłych stawiają jednak na równi terapie biologiczne z zastosowaniem adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz ustekinumabu. Należy także podkreślić, że produkt leczniczy Enbrel (etanercept), jako jedyny spośród wymienionych wyżej leków biologicznych, posiada między innymi wskazanie do stosowania w populacji dzieci w wieku od 6 lat do 18 r. ż., z ciężką postacią łuszczycy pospolitej, które przestały reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania i/lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego, co podkreślono w rekomendacjach polskich oraz brytyjskich.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RK Nr 92/2011 z dnia 24.10.2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 77/2011 z dnia 24.10.2011 r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego jako świadczenia gwarantowanego, pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uściślenia definicji remisji, • ustalenia zasad ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego, • ustalenia warunków wyboru preparatu biologicznego. <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Przedstawione dowody naukowe uzasadniają podtrzymanie stanowiska z dnia 9. listopada 2009 r. w sprawie finansowania adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej • Program terapeutyczny jest najbardziej właściwą formą finansowania opiniowanego świadczenia ze względu na wykorzystanie leków, których podawanie wymaga ścisłej kontroli bezpieczeństwa na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii, do monitorowania skutków odległych • Kryteria kwalifikacji pacjentów do opiniowanego programu zasadniczo odpowiadają proponowanym przez inne, zagraniczne agencje HTA, Rada uważa jednak za konieczne uściślenie opisu programu w zakresie konieczności uściślenia definicji remisji, ustalenia zasad ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego oraz ustalenia warunków wyboru preparatu biologicznego. 	<p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji uważa za wskazane uściślenie definicji remisji, określenie zasad ponownej kwalifikacji do leczenia biologicznego oraz ustalenie warunków wyboru preparatu biologicznego.</p> <p>Na podstawie przeglądu opracowań pierwotnych, wtórnych, jak i rekomendacji klinicznych można stwierdzić, iż oceniane technologie są efektywne klinicznie.</p> <p>Na podstawie przeglądu systematycznego opracowań wtórnych analiz ekonomicznych można również stwierdzić, iż zastosowanie leczenia biologicznego łuszczycy zwykłej (plackowatej) jest uzasadnione klinicznie jak i kosztowo.</p> <p>W październiku 2009 r., RK oraz Prezes Agencji uznali za zasadne zakwalifikowanie leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu wymienionych wyżej substancji czynnych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Obecnie zaledwie 1,24 % z pełnej populacji docelowej pacjentów kwalifikujących się do zastosowania leczenia biologicznego ma zapewnioną dostępność do leczenia finansowanego w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu lecznictwa szpitalnego. Utworzenie terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) umożliwi dostęp do terapii większej liczbie chorych, zapewni prawidłową kwalifikację oraz monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia biologicznego.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RK Nr 9/6/22/2009 z dnia 09.11.2009 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 2/2009 z dnia 09.11.2009 r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> RK uważa za zasadne zakwalifikowanie leczenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira), infliksymab (Remicade) i ustekinumab (Stelara) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego pod warunkiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwalifikowania do leczenia pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, niereagujących na leczenie ogólne lub nietolerujących takiego leczenia; • kwalifikowania pacjentów do programu przez komisje specjalistyczne; • zapewnienia kosztowo-efektywnego sposobu finansowania; • objęcia leczonych chorych rejestrem klinicznym. <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane terapie biologiczne są skuteczne w zakresie kontroli objawów łuszczycy, ale ze względu na mało poznany profil bezpieczeństwa, brak długofalowych obserwacji pacjentów leczonych ustekinumabem oraz wysoki koszt terapii, wymagają ścisłej kontroli na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii i skutków odległych. Taki nadzór może zapewnić jedynie program terapeutyczny, w ramach którego znajdzie się również rejestr kliniczny pacjentów, umożliwiający przede wszystkim monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycy plackowatej (zwykłej) przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira), infliksymab (Remicade) oraz ustekinumab (Stelara) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego, określając warunki jego realizacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwalifikowanie do leczenia pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, niereagujących na leczenie ogólne lub nietolerujących takiego leczenia; • kwalifikowanie pacjentów do programu przez komisje specjalistyczne; • zapewnienie kosztowo-efektywnego sposobu finansowania; • objęcie leczonych chorych rejestrem klinicznym. <p><u>Uzasadnienie:</u> Wnioskowane terapie biologiczne są skuteczne w zakresie kontroli objawów łuszczycy, ale ze względu na mało poznany profil bezpieczeństwa, brak długofalowych obserwacji pacjentów leczonych ustekinumabem oraz wysoki koszt terapii, wymagają ścisłej kontroli na wszystkich etapach leczenia, od kwalifikacji, poprzez monitorowanie terapii i skutków odległych. Taki nadzór może zapewnić jedynie terapeutyczny program zdrowotny, w ramach którego znajdzie się również rejestr kliniczny pacjentów, umożliwiający przede wszystkim monitorowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej Nr 8/3/19/2009 z dnia 19.10.2009r.</p> <p>Rekomendacja Nr 1/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 19.10.2009r.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje zakwalifikowanie leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) i infliksymab (Remicade) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Leki anty TNF alfa wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów i nie różnią się między sobą poziomem bezpieczeństwa stosowania.</p> <p>Efektywność anty TNF alfa tych leków jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR (American College of Rheumatology). Przedstawione przez wnioskodawców analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne określenie poziomu kosztów płatnika publicznego. Koszty terapii są bardzo wysokie, co spowodowane jest głównie wysoką ceną leków. Finansowanie w ramach programu zdrowotnego umożliwi prowadzenie rejestru leczonych pacjentów, monitorowanie kwalifikacji do leczenia oraz efektywności leczenia.</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie „leczenia łuszczycowego zapalenia stawów przy wykorzystaniu produktów leczniczych etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) i infliksymab (Remicade) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Leki anty TNF alfa wymienione we wniosku mają udowodnioną skuteczność w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów i nie różnią się między sobą poziomem bezpieczeństwa stosowania. Efektywność anty-TNF-alfa tych leków jest porównywalna w zakresie kryteriów ACR (American College of Rheumatology). Przedstawione przez podmioty odpowiedzialne analizy ekonomiczne oraz wpływu na budżet oparte zostały na różnych założeniach, co utrudnia jednoznaczne określenie poziomu kosztów płatnika publicznego w odniesieniu do całego programu zdrowotnego. Koszty terapii są bardzo wysokie, co spowodowane jest głównie wysoką ceną leków. Finansowanie w ramach programu zdrowotnego umożliwi prowadzenie rejestru leczonych pacjentów, monitorowanie kwalifikacji do leczenia oraz efektywności leczenia.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RK Nr 14/04/2009 z dnia 16.02.2009 r.	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych etanerceptu (Enbrel), infliksymabu (Remicade) i adalimumabu (Humira) w leczeniu zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, z uwzględnieniem wyboru w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody naukowe wskazują, że efektywność kliniczna mierzona specyficznymi dla choroby kwestionariuszami oraz porównywalny profil bezpieczeństwa adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu nie różni się. Pacjenci chorujący na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) słabo bądź w ogóle nie reagują na leki modyfikujące przebieg choroby, stąd inhibitory TNFα praktycznie stanowią terapię drugiego rzutu w tym schorzeniu i wskazane jest finansowanie ich ze środków publicznych. Finansowanie w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego umożliwi monitorowanie leczenia oraz prowadzenie rejestru leczonych pacjentów.</p>	-
Uchwała RK Nr 52/15/2008 z dnia 16.10.2008 r.	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje kontynuowanie finansowania etanerceptu (Enbrel), infliksymabu (Remicade), adalimumabu (Humira) w ramach pierwszego rzutu leczenia biologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów w terapeutycznym programie zdrowotnym prowadzonym przez NFZ z uwzględnieniem wyboru w terapii inicjującej leku aktualnie najtańszego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie dostępnych analiz oraz opinii należy uznać, że efektywność kliniczna wszystkich wymienionych w rekomendacji leków przeciw TNFα jest podobna i że każdy z nich może być zastosowany przy rozpoczynaniu leczenia biologicznego reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS). Wobec tego stosowanie leczenia w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego finansowanego ze środków publicznych powinno rozpoczynać się od podania leku najmniej kosztownego. Wyniki analiz wskazują, że obecnie najmniej kosztowną terapią jest infliksymbab.</p>	-

[źródło: opracowanie własne AOTMiT]

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD 10: L 40.0 Łuszczyca pospolita

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

Epidemiologia

Na łuszcycę najczęściej chorują osoby rasy białej, szczególnie w krajach skandynawskich i w północnej Europie (w Norwegii i północnej Rosji chorobowość sięga 5-10% populacji), natomiast najmniejszą zachorowalność notuje się wśród rdzennych Amerykanów, Japończyków, Chińczyków i Eskimosów, a także w Afryce. W Wielkiej Brytanii choruje ok. 1,5% populacji, co jest przeciętną wartością europejską. Łuszczyca może się ujawnić w każdym wieku, występuje z taką samą częstością u obu płci.

W Polsce, jak się szacuje, łuszczyca występuje u około 2% populacji. U ok. 2/3 chorych łuszczyca ma przebieg łagodny, u pozostałych rozwijają się jej cięższe postaci. Łuszczyca stawowa może współistnieć z łuszczycą zwykłą w 5-30% przypadków. W 75% przypadków choroba pojawia się przed ukończeniem 45 r.ż.

W dostępnym piśmiennictwie nie odnaleziono danych na temat chorobowości z powodu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Według danych NFZ łuszczyca dotyczy około 1-3 % populacji. Łuszczyca zwykła (plackowata, postaci umiarkowane i ciężkie) – częstość tych postaci w populacji (chorobowość) to ok. 1-1,5% (wszystkie postaci 1-3%), natomiast zapadalność – 1000-1500 przypadków rocznie. [Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r.¹, z późn. zm.]

Etiologia i patogeneza

Choroba ma etiologię mieszaną - na podłoże genetyczne, które jest złożone (wielogenowe), nakłada się oddziaływanie czynników środowiskowych. Sposób dziedziczenia nie został w pełni wyjaśniony i jest niejednakowy dla różnych odmian klinicznych. W przypadku, gdy dwoje rodziców ma łuszcycę, prawdopodobieństwo wystąpienia choroby wzrasta u dziecka do ok. 40%; gdy chore jest jedno z bliźniąt, ryzyko zachorowania drugiego wynosi ok. 20% (w przypadku bliźniąt dwujajowych) lub nawet 70% (w przypadku jednojajowych).

Na podstawie badań epidemiologicznych i genetycznych zaproponowano podział łuszczycy na dwa typy: typ I oraz II (Henseler 1985):

- typ I (tzw. młodzieńczy) – rozpoczyna się zwykle w młodym wieku, przed 40 rokiem życia. Kojarzy się z występowaniem antygenów zgodności tkankowej HLA-Cw6 (w ok. 85% przypadków). Charakteryzuje się rozległymi, często wysiewnymi zmianami, nie stwierdza się łuszczycy krostkowej.
- typ II (tzw. dorosłych) – zaczyna się najczęściej pomiędzy 50. a 70. rokiem życia. Jedynie 15% przypadków jest związanych z antygenem Cw6.

Badania genetycznego podłoża łuszczycy, prowadzone w ostatnich latach metodą GWAS (*Genome-Wide Association Studies*), doprowadziły do wskazania łącznie 36 regionów genomu zawierających warianty genów odpowiadające za podatność na łuszcycę (stan na koniec 2012 roku; Tsoi 2012).

Warto zwrócić uwagę, że:

- znane dziś warianty łącznie tłumaczą wystąpienie ok. 20% przypadków choroby;
- wzrost ryzyka zachorowania związany z posiadaniem konkretnego wariantu regionu (locus) jest na ogół niewielki (iloraz szans OR 1,1-1,2); jedyna wyraźnie silniejsza korelacja (OR ok. 4,3) dotyczy regionu zawierającego znany od dawna allel HLA-Cw6 (Tsoi 2012), często występujący w typie I choroby i cechujący się niską penetracją (10%);

¹ <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5855> (dostęp: 10.03.2015 r.)

- wskazanie regionu w GWAS oznacza na ogół wskazanie nie jednego genu, lecz grupy genów o często niepowiązanych funkcjach; zawężenie obserwacji do jednego genu wymaga dalszych badań, ale udało się już na przykład dla genu CARD14 (Jordan 2012a i 2012b) i FLG (Hu 2012), IL36RN (Marrakchi 2011) oraz oczywiście HLA-Cw6;
- łuszczycyca może wystąpić u osoby, która nie odziedziczyła sprzyjającego wariantu genu, lecz powstał on u niej de novo, wskutek mutacji (Jordan 2012b);
- część wskazywanych w GWAS genów można ułożyć w grupy powiązane funkcjonalnie, które odpowiadają punktom uchwytu nowoczesnych leków biologicznych (Johnson-Huang 2012):
 - związane z aktywacją czynnika transkrypcyjnego NFκB (REL, TNIP1, TRAF3IP2, TNFAIP3, NFKBIA, FBXL19), częściowo zależną od TNF-α; terapeutyki celowane: etanercept, infliksymab, adalimumab,
 - związane z sygnalizacją za pośrednictwem IL12 i IL23 (IL23R, IL12B, IL23A) - terapeutyki celowane: ustekinumab, briakinumab,
 - związane z sygnalizacją za pośrednictwem IL17 (leki w trakcie prób klinicznych);
- stwierdzono już pierwsze korelacje między obecnością konkretnych wariantów genów a skutecznością leków biologicznych (Tejasvi 2012).

Klasyfikacja

Klinicznie rozróżnia się kilka postaci łuszczycy (zgodnie z konsensusem Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2000 roku):

- łuszczycyca zwykła plackowata – z obecnością różnej wielkości rumieniowo-naciekowych blaszek łuszczycowych pokrytych uwarstwioną łuską; jest to najczęstsza postać łuszczycy; w szczególnej postaci klinicznej – łuszczycyca kroplistej – obserwuje się bardzo liczne, rozsiane, drobne zmiany rumieniowo-żółtawo-żółte o średnicy kilku milimetrów; wyróżnia się następujące jej postaci:
 - mało i średnio nasiloną,
 - rozległą,
 - erythrodermiczną;
- łuszczycyca krostkowa – z obecnością drobnych jałowych krost; wyróżnia się następujące jej postaci:
 - ograniczona dłoni i stóp,
 - ograniczona rozsiana,
 - uogólniona von Zumbuscha;
- łuszczycyca stawów;
- łuszczycyca paznokci:
 - paznokcie naporstkowate – drobne, dobrze ograniczone zagłębienia na powierzchni paznokcia o średnicy około 1 mm,
 - objaw kropli oliwy – podpaznokciowe grudki łuszczycowe przeświecające przez płytkę jako żółtawe plamy,
 - onycholiza – oddzielanie się wolnego brzegu paznokcia od macierzy, często z towarzyszącą hiperkeratozą podpaznokciową.

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

Rozpoznanie

Rozpoznanie łuszczycy zwykłej opiera się przede wszystkim na stwierdzeniu obecności wykwitów grudkowych oraz wyraźnych ognisk, które szerzą się odśrodkowo. Zmiany pokryte są obfitymi, srebrzystymi łuskami, które często ustępują bez pozostawienia blizn. Łuszczycyca zwykła często charakteryzuje się symetrycznym rozmieszczeniem zmian, które dodatkowo zajmują okolice łokci, kolan oraz owłosionej skóry głowy.

Obraz kliniczny

Pierwotnym wykwitem w przebiegu łuszczycy jest różowo-czerwona grudka pokryta srebrzystą lub żółtawą łuseczką. Zmiany tego typu mogą się zlewać w większe plackowate wykwit, zajmujące rozległe powierzchnie skóry. Za najbardziej typowe uznaje się lokalizację zmian w obrębie kolan, łokci oraz

owłosionej skóry głowy, okolicy krzyżowej i wyprostnych powierzchni kończyn. Charakterystyczne dla łuszczycy są:

- objaw świecy stearynowej – po delikatnym zdrapaniu łusek pojawia się błyszcząca powierzchnia,
- objaw Auspitz’a – kropelkowane krwawienie w wyniku uszkodzenia naczyń krwionośnych pod ścieńczałym naskórkiem po zdrapaniu łusek,
- objaw Köbnera - wysiew zmian łuszczycowych w miejscu urazu mechanicznego.

Ocena stanu zdrowia

Ocena stanu chorego (podział na postaci ciężką i lżejsze) nie była dobrze ujednoczona w przeszłości. Wg rekomendacji europejskich z 2010 r., które od 2012 r. są także zalecane w Polsce (Szepietowski 2012), opierać się ją powinno na trzech wskaźnikach łącznie:

- PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) – wskaźnik nasilenia łuszczycy (w ocenie lekarza),
- BSA (ang. *Body Surface Area*) – powierzchnia skóry zmienionej chorobowo (w ocenie lekarza),
- DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) – subiektywny wskaźnik jakości życia chorych na choroby dermatologiczne.

W zależności od wysokości wskaźników wyróżniać można:

- łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej: PASI>10 lub BSA>10% i DLQI>10,
- łuszczycę łagodną: pozostałe przypadki, w tym także PASI>10 i BSA>10%, jeśli DLQI<10.

Jeśli chory nie może przedstawić DLQI (np. chory psychicznie), można oprzeć się tylko na PASI i BSA.

Jeśli jest duża rozbieżność między oceną obiektywną (PASI lub BSA) i subiektywną (DLQI – typowe sytuacje to zajęcie rąk i stóp lub skóry głowy, co ogromnie podwyższa DLQI). Kwalifikację ciężkości choroby należy przeprowadzać indywidualnie, biorąc pod uwagę także odpowiedź na leczenie miejscowe.

Leczenie i cele leczenia

Leczenie łuszczycy doprowadza jedynie do remisji zmian, ale nie eliminuje choroby na stałe. Terapię, z przerwami, kontynuuje się do końca życia.

Podstawą kontroli łuszczycy jest leczenie zewnętrzne, które u większości pacjentów (około 70-80%) okazuje się wystarczające. W przypadku łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej należy rozważyć zastosowanie światłolecznictwa, leczenia systemowego lub połączenia obu terapii.

Leczenie łuszczycy zwykłej (plackowatej) można ująć w 3 linie:

- I linia: leki o działaniu miejscowym (złuszczające, redukcyjne, emolienty) +/- naświetlanie PUVA,
- II linia: główne leki to metotreksat, cyklosporyna lub acytrytyna w monoterapii +/- naświetlanie PUVA,
- III linia: leki biologiczne: inhibitory TNF; blokery aktywacji limfocytów T, inne leki biologiczne.

Przebieg naturalny i rokowanie

Początkowe zmiany mają charakter drobnych grudek do wykwitów (1-2 cm). Zmiany w pełni rozwinięte są większe, wielkości kilku centymetrów i pokryte mocno przylegającymi srebrzystymi łuskami (blaszki łuszczycowe). Powstałe ogniska szerzą się obwodowo, często z tworzeniem obrączek i ustępowaniem w części środkowej. Zmiany, które utrzymują się przez wiele miesięcy i lat są najczęściej zgrubiałe, charakteryzują się nierówną, hiperkeratotyczną powierzchnią.

Przebieg łuszczycy jest bardzo różnorodny. W typie I charakterystyczne są rozległe wysiewy, z częstymi nawrotami, natomiast w typie II okresy bezobjawowe trwają miesiącami bądź latami, a zmiany łuszczycowe są mniej rozległe.

Łuszczycyca jest chorobą o zaskakująco negatywnym wpływie na jakość życia. Pacjenci często rezygnują z aktywności fizycznej, ograniczają także aktywność społeczną i seksualną. Dotyczy to głównie typu I choroby, a sytuację dodatkowo może pogorszyć pojawienie się łuszczycowego zapalenia stawów.

Chorzy na łuszczycę mają ponadto zwiększone ryzyko rozwoju hiperlipidemii, cukrzycy, otyłości, nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca (z zawałem mięśnia sercowego).

Remsima – biosymilar

Biosymilary, czyli leki biopodobne, to następcze wersje innowacyjnych biofarmaceutyków. Za biosymilar uznaje się produkt o wykazanym znacznym podobieństwie do produktu oryginalnego. Jednocześnie możliwe jest wystąpienie niewielkich różnic w klinicznie nieaktywnych komponentach cząsteczki, które nie wpływają istotnie na podobieństwo do pierwowzoru w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia. (Milchert 2014)

Łuszczycyca umiarkowana a ciężka

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% (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. (Mrowietz 2010, PTD 2014)

W Polsce stosuje się inne definicje ciężkiej postaci łuszczycy dla świadczeń szpitalnych kontraktowanych odrębnie oraz dla obowiązującego programu lekowego. 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”) 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. Program proponowany zakłada kwalifikację pacjentów z PASI większym niż 10.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Remsima, 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN: 5909991086305
Substancja czynna	infliksymab
Droga podania	dożylna
Mechanizm działania	Infliksymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym, wiążącym się z dużym powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą ludzkiego czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α - <i>Tumour Necrosis Factor</i>) ale nie wiążącym się z limfotoksyną α (TNF- β).

[ChPL Remsima]

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	1 i 2. 10/09/2013 r. (pozwolenie EU/1/13/853/001)
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	
Wnioskowane wskazanie	<u>Łuszczycyca</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany 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 lub psoralenami i naświetlaniami promieniami UVA (PUVA).
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek), nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu. <u>Ponowne podanie w łuszczycy</u> Ograniczone doświadczenie dotyczące ponownego podania w łuszczycy jednej dawki infliksymabu po 20-tygodniowej przerwie wskazuje na zmniejszenie skuteczności i zwiększenie liczby przypadków łagodnych lub średnio nasilonych reakcji związanych z

	<p>infuzją w porównaniu do pierwszego kursu leczenia. Ograniczone doświadczenie dotyczące ponownego leczenia po kolejnym rzucie choroby za pomocą schematów reindukcyjnych sugeruje większy odsetek reakcji na wlew, w tym poważnych reakcji na wlew, w porównaniu do 8-tygodniowego leczenia podtrzymującego.</p>
<p>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</p>	<p><u>Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS)</u> Produkt leczniczy Remsima w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany w ograniczaniu objawów podmiotowych i przedmiotowych oraz poprawy sprawności fizycznej u:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dorosłych pacjentów z aktywną postacią choroby niedostatecznie reagujących na leczenie przeciwreumatycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (ang. DMARDs – <i>Disease-modifying Anti-Rheumatic Drugs</i>), w tym metotreksatem. • dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną i postępującą postacią choroby, którzy wcześniej nie byli leczeni metotreksatem lub innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs). W tych grupach pacjentów, badania radiologiczne wykazywały zmniejszenie postępu uszkodzenia stawów. <p><u>Choroba Crohna u dorosłych</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dorosłych pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na pełny i właściwy schemat leczenia kortykosteroidami i (lub) środkami immunosupresyjnymi lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. • leczeniu czynnej postaci choroby Crohna z przetokami u dorosłych pacjentów, którzy nie reagowali na prawidłowo prowadzone standardowe leczenie (w tym antybiotyki, drenaż i leczenie immunosupresyjne). <p><u>Choroba Crohna u dzieci i młodzieży</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, które nie zareagowały na konwencjonalne leczenie, w tym leczenie kortykosteroidami, leczenie immunomodulacyjne i podstawowe leczenie dietetyczne, lub u których występowała nietolerancja czy też przeciwwskazania do takich sposobów leczenia. Infliksymab badano wyłącznie w skojarzeniu ze standardowym leczeniem immunosupresyjnym.</p> <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu umiarkowanej lub ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dorosłych pacjentów, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-merkaptopuryną (6-MP) lub azatiopryną (AZA), lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</p> <p><u>Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej czynnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, którzy niedostatecznie reagują na leczenie standardowe, w tym leczenie kortykosteroidami i 6-MP lub AZA, lub leczenie było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia.</p> <p><u>Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu ciężkiej, czynnej postaci zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa u dorosłych pacjentów, którzy niewystarczająco zareagowali na konwencjonalne leczenie.</p> <p><u>Łuszczycowe zapalenie stawów</u> Produkt leczniczy Remsima jest wskazany w leczeniu aktywnej i postępującej postaci łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych, kiedy odpowiedź na poprzednie leczenie lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs) była niewystarczająca. Produkt leczniczy Remsima należy podawać</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z metotreksatem • lub sam u pacjentów, u których leczenie metotreksatem było źle tolerowane, lub były przeciwwskazania do takiego leczenia. W badaniach radiologicznych, u pacjentów z wielostawową symetryczną postacią łuszczycowego zapalenia stawów wykazano, że leczenie infliksymabem poprawia aktywność fizyczną oraz zmniejsza szybkość postępu uszkodzeń stawów obwodowych.
<p>Przeciwwskazania</p>	<p>Pacjenci z nadwrażliwością na infliksymab w wywiadzie, inne białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Pacjenci z gruźlicą lub innymi ciężkimi zakażeniami, takimi jak posocznica, ropnie i zakażenia oportunistyczne.</p> <p>Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością serca (NYHA klasa III/IV).</p>
<p>Lek sierocy (TAK/NIE)</p>	<p>NIE</p>

[ChPL Remsima]

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie USA substancji czynnej **infiksymab** (produkt leczniczy **Remicade**) w 1998 r. Wnioskowane wskazanie (leczenie łuszczycy) zostało zaakceptowane przez FDA w 2005 r.

Firma Celltrion² złożyła podanie o dopuszczenie do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych leku **Remsima** (nazywanego „biosymilarem leku Remicade firmy Celltrion”) w sierpniu 2014 r. Spotkanie Komitetu Doradczego ds. Artretyzmu (ang. *Arthritis Advisory Committee*) (dotyczące wnioskowanego leku) zaplanowane na 17 marca 2015 r. zostało przełożone na termin bliżej nieokreślony³ [źródło: FDA].

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca: „1050.3, blokery TNF – infliksimab”
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	NIE

Opis proponowanego programu lekowego

Jako załącznik do wniosku przekazany został uzgodniony program lekowy „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego prezentuje tabela poniżej.

Tabela 6. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	„Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”
Kryteria włączenia do programu	<p>Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Piaskowatej powołany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Zgłoszenie pacjenta do kwalifikacji odbywa się za pośrednictwem aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa NFZ. 2. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjenci w wieku 18 lat i powyżej; 2) pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego; 3) pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami: <ol style="list-style-type: none"> a) PASI większym niż 10 oraz b) DLQI większym niż 10, oraz c) BSA większym niż 10; 4) pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej: <ol style="list-style-type: none"> a) leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15 mg/tydzień, oceniane po trzech miesiącach;

² <https://www.federalregister.gov/articles/2015/02/10/2015-02670/arthritis-advisory-committee-notice-of-meeting>

³ <http://www.fda.gov/advisorycommittees/ucm433919.htm>

	<p>b) leczenie retinoidami w dawce równej lub większej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach;</p> <p>c) leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach;</p> <p>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.</p> <p>3. Do programu mogą być kwalifikowani również pacjenci uprzednio leczeni infliksymbabem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP), pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria kwalifikacji do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie.</p> <p>4. W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia oraz do 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki infliksymbabu.</p> <p>Badania przy kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi z rozmazem; 2. badanie ogólne moczu; 3. odczyn Biernackiego OB, 4. aminotransferaza asparaginianowa AspAT; 5. aminotransferaza alaninowa AlAT; 6. stężenie kreatyniny w surowicy; 7. próba tuberkulinowa lub Quantiferon test; 8. RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją); 9. EKG z opisem; 10. obecność antygenu HBS; 11. przeciwciała anti-HCV (w przypadku pozytywnego wyniku - oznaczenie PCR HCV metodą ilościową) 12. przeciwciała anti-HIV; 13. przeciwciała przeciwko <i>Borrelia burgdorferi</i>; 14. USG jamy brzusznej; 15. ASO; 16. przeciwciała ANA; 17. VDRL; 18. konsultacje lekarskie w kierunku ognisk siejących (laryngologiczna, stomatologiczna, ginekologiczna); 19. wykluczenie ciąży; 20. wykonanie zdjęć miejsc dotkniętych łuszczycą (w celu dołączenia zdjęć-plików *.jpg do dokumentacji przekazywanej do Zespołu Koordynacyjnego); 21. CRP.
<p>Kryteria wyłączenia z programu</p>	<p>Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ciąża lub laktacja; 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą leku; 3) czynne lub utajone infekcje wirusowe, bakteryjne, grzybiczne i pierwotniakowe, zwłaszcza zakażenia HIV, HBV i HCV oraz <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (nie dotyczy infekcji <i>Propionibacterium acnes</i> oraz nawrotowej opryszczki); 4) toczeń rumieniowaty układowy; 5) choroba demielinizacyjna; 6) ciężkiej niewydolności układu krążenia (NYHA III i NYHA IV); 7) czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenie zakończyło w ostatnich 5 latach (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry); 8) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna.
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>Infliksymbab należy podawać w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni.</p>
<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>Monitorowanie terapii infliksymbabem:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) po 6 tygodniach (+/-7dni) oraz po 14 tygodniach(+/-7dni) od pierwszego podania infliksymbabu, a następnie co 16 tygodni (+/-7dni) należy wykonać: <ol style="list-style-type: none"> a) morfologię krwi z rozmazem, b) odczyn Biernackiego OB, c) CRP, d) aminotransferazę alaninową AlAT, e) aminotransferazę asparaginową AspAT, f) stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy,

	<p>g) poziom bilirubiny, h) ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w skali PASI, DLQI i BSA. Ponadto, w 14 tygodniu od podania pierwszej dawki infliksymabu, do dokumentacji dołączyć zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano w 14 tygodniu terapii adekwatną odpowiedź na leczenie. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego u Łuszczycy Plackowatej;</p> <p>i) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwości działań niepożądanych;</p> <p>2) co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG i RTG klatki piersiowej lub Quantiferon.</p> <p>3) w przypadku pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność przeciwciał anti-HCV należy co 12 tygodni wykonać oznaczenie PCR HCV metodą ilościową.</p> <p>Monitorowanie programu</p> <p>1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2. uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3. przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
<p>Kryteria zakończenia udziału w programie</p>	<p>Kryteria zakończenia udziału w programie;</p> <p>1. brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzone w przypadku nieuzyskania poprawy klinicznej to znaczy: zmniejszenia wartości PASI o 75% albo nieuzyskania poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50-75% wraz z jednoczesnym nieuzyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI o minimum 5 punktów lub</p> <p>2. utrata odpowiedzi na leczenie po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie to znaczy PASI większy niż 10, BSA większy niż 10 i DLQI większy niż 10, lub</p> <p>3. wystąpienie działań niepożądanych takich jak:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) reakcja alergiczna na lek; 2) zakażenie o ciężkim przebiegu; 3) objawy niewydolności nerek, serca, płuc, wątroby; 4) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna; 5) stwierdzenie choroby nowotworowej; 6) stwierdzenie wykładników wskazujących na rozwój ciężkiej choroby ogólnoustrojowej o podłożu autoimmunologicznym, jeżeli nie ustąpiły po przerwaniu terapii biologicznej bądź zastosowaniu odpowiedniego leczenia. 7) inne, wymienione w przeciwwskazaniach do udziału w programie.
<p>Czas leczenia w programie</p>	<p>1. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami przedstawionymi w opisie przedmiotowego programu. Leczenie w ramach programu należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, jednak nie dłużej niż 96 tygodni.</p> <p>2. W uzasadnionych przypadkach potwierdzonych decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, u niektórych pacjentów można zastosować w ramach programu terapię trwającą powyżej 96 tygodni. Długość trwania takiej terapii określa Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.</p> <p>3. Terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 14 tygodniach od podania pierwszej dawki infliksymabu.</p>
<p>Kryteria ponownego włączenia do programu</p>	<p>1. 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 musi być większa niż 10, a do dokumentacji dołącza się zdjęcia- pliki*.jpg. tak jak przy kwalifikacji do programu.</p> <p>2. Do programu może być ponownie włączony również pacjent, u którego zaprzestano</p>

	<p>podawania infliksymabu, zastosowanego zgodnie z treścią programu, z powodu:</p> <ol style="list-style-type: none">1) wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku, bądź zastosowanego leczenia lub2) z powodu planowanej przerwy w leczeniu. <p>Ponownej kwalifikacji dokonuje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej.</p>
--	--

[Program lekowy uzgodniony]

W tabeli poniżej przedstawiono różnice między wnioskowanym uzgodnionym programem lekowym dla infliksymabu (produkt leczniczy Remsima), aktualnym programem „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” oraz odrębnymi świadczeniami szpitalnymi „Leczenia ciężkiej łuszczycy” (L40.0 Łuszczycyca pospolita) (5.52.01.0001490 – Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy oraz 5.53.01.0001436 – Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia).

Tabela 7. Porównanie wnioskowanego programu lekowego, aktualnego programu lekowego oraz odrębnych świadczeń szpitalnych

Nazwa programu lekowego / świadczenia	uzgodniony program lekowy „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”	aktualny program lekowy „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”	„Leczenia ciężkiej łuszczycy” (L40.0 Łuszczycza pospolita) 5.52.01.0001490 – Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy 5.53.01.0001436 – Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia
Kryteria włączenia	<ol style="list-style-type: none"> Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Piaskowatej powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Zgłoszenie pacjenta do kwalifikacji odbywa się za pośrednictwem aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa NFZ. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: <ol style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 18 lat i powyżej; pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego; pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami: <ol style="list-style-type: none"> PASI większym niż 10 oraz DLQI większym niż 10, oraz BSA większym niż 10; pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej: <ol style="list-style-type: none"> leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15 mg/tydzień, oceniane po trzech miesiącach; leczenie retinoidami w dawce równej lub większej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach; leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po 	<ol style="list-style-type: none"> Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Zgłoszenie pacjenta do kwalifikacji odbywa się za pośrednictwem aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria: <ol style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku: <ol style="list-style-type: none"> 18 lat i powyżej albo 6 lat i powyżej - w przypadku kwalifikacji do terapii etanerceptem; pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego; pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami: <ol style="list-style-type: none"> PASI większym niż 18 oraz DLQI (ewentualnie CDLQI) większym niż 10, oraz BSA większym niż 10; pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych, a w przypadku pacjentów od 6 do 18 roku życia – co najmniej jednej metody klasycznej terapii ogólnej: <ol style="list-style-type: none"> leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15mg/tydzień (w przypadku pacjentów od 6 do 18 roku życia – w dawce od 15 mg/m²/tydzień do co najmniej 15 mg/tydzień), oceniane po trzech miesiącach, leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej 	<p>Kwalifikacja do udzielenia świadczenia może nastąpić gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 : <ul style="list-style-type: none"> według skali PASI >10 według skali BSA >10% według skali DLQI >10.

	<p>trzech miesiącach; 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.</p> <p>3. Do programu mogą być kwalifikowani również pacjenci uprzednio leczeni infliksymabem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP), pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria kwalifikacji do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie.</p> <p>4. W przypadku kobiet wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia oraz do 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki infliksymabu.</p>	<p>niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach, c) leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach, d) leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA), oceniane po trzech miesiącach (nie dotyczy pacjentów poniżej 18 roku życia)</p> <p>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.</p> <p>3. Do programu kwalifikowani są również pacjenci, uprzednio leczeni etanerceptem w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów (JGP) pod warunkiem, że przed rozpoczęciem terapii spełniali kryteria włączenia do programu oraz nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie.</p> <p>4. W przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia oraz przez:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 15 tygodni od podania ostatniej dawki ustekinumabu albo 2) 5 miesięcy od podania ostatniej dawki adalimumabu, albo 3) 6 miesięcy od podania ostatniej dawki etanerceptu. 	
Kryteria wyłączenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) ciąża lub laktacja; 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą leku; 3) czynne lub utajone infekcje wirusowe, bakteryjne, grzybiczne i pierwotniakowe, zwłaszcza zakażenia HIV, HBV i HCV oraz <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (nie dotyczy infekcji <i>Propionibacterium acnes</i> oraz nawrotowej opryszczki); 	<ol style="list-style-type: none"> 1) ciąża lub laktacja; 2) nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą leku; 3) czynne lub utajone infekcje wirusowe, bakteryjne, grzybicze i pierwotniakowe, zwłaszcza zakażenia HIV, HBV i HCV oraz <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (z wyjątkiem infekcji <i>Propionibacterium acnes</i> oraz nawrotowej opryszczki); 4) toczeń rumieniowaty układowy; 	Przeciwwskazaniami do świadczenia są : <ol style="list-style-type: none"> 1. nadwrażliwość na lek lub składniki preparatu; 2. ciąża i okres karmienia piersią; 3. równoczesne stosowanie innego leczenia immunosupresyjnego (za wyjątkiem skojarzonego stosowania metotreksatu z infliksymabem); 4. stwierdzenie :

	<p>4) toczeń rumieniowaty układowy; 5) choroba demielinizacyjna; 6) ciężkiej niewydolności układu krążenia (NYHA III i NYHA IV); 7) czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenie zakończyło w ostatnich 5 latach (z wyjątkiem raka podstawnocomórkowego skóry); 8) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna.</p>	<p>5) choroba demielinizacyjna; 6) ciężka niewydolności układu krążenia (NYHA III i NYHA IV); 7) czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenie zakończono w ostatnich 5 latach (z wyjątkiem raka podstawnocomórkowego skóry); 8) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • czynnej lub utajonej infekcji wirusowej, bakteryjnej, grzybiczej i pierwotniakowej, zwłaszcza zakażenia wirusami HIV, wirusowego zapalenia wątroby B i C oraz <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, • tocznia rumieniowatego układowego, • choroby demielinizacyjnej, • ciężkiej niewydolności układu krążenia (NYHA III i IV), • czynnej choroby nowotworowej lub choroby nowotworowej, której leczenie zakończone zostało w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem raka podstawnocomórkowego skóry).
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Infliksymbab należy podawać w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylną w dniach 0, 14 i 42, a następnie co 8 tygodni.</p>	<p>1. Dorośli: Ustekinumab: Dawkę początkową 45 mg podać podskórną, następnie 45 mg po 4 tygodniach, a potem 45 mg co 12 tygodni. U pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórną, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni.</p> <p>Adalimumab: Dawka początkowa adalimumabu u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórną, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej stosuje się dawkę 40 mg podskórną co drugi tydzień.</p> <p>Etanercept: Dawkę 25 mg podawać dwa razy w tygodniu podskórną lub 50 mg raz w tygodniu. W uzasadnionych przypadkach można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie w przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu.</p> <p>2. Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 18 lat: Etanercept: Dawkę 0,8 mg/kg m.c. do maksymalnej dawki 50 mg podawać raz w tygodniu.</p>	
Monitorowanie leczenia w programie	<p>Monitorowanie terapii infliksymbabem: 1) po 6 tygodniach (+/-7dni) oraz po 14 tygodniach(+/-7dni) od pierwszego podania infliksymbabu, a następnie co 16 tygodni (+/-</p>	<p>Monitorowanie terapii ustekinumabem albo adalimumabem: 1) po 4 tygodniach (+/-7dni) od pierwszego podania leku, a następnie co 12 tygodni (+/-7dni), należy</p>	<p>Stać opiekę dermatologiczną: – w pierwszym roku terapii kontrola raz w miesiącu, w późniejszym okresie kontrole powinny odbywać się nie rzadziej niż raz na</p>

	<p>7dni) należy wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologię krwi z rozmazem, odczyn Biernackiego OB, CRP, aminotransferazę alaninową AIAT, aminotransferazę asparaginową AspAT, stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy, poziom bilirubiny, ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w skali PASI, DLQI i BSA. Ponadto, w 14 tygodniu od podania pierwszej dawki infliksymabu, do dokumentacji dołączyć zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano w 14 tygodniu terapii adekwatną odpowiedź na leczenie. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego u Łuszczycy Plackowatej; wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwości działań niepożądanych; <ol style="list-style-type: none"> co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG i RTG klatki piersiowej lub Quantiferon. w przypadku pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność przeciwciał anty-HCV należy co 12 tygodni wykonać oznaczenie PCR HCV metodą ilościową. 	<p>wykonać:</p> <ol style="list-style-type: none"> morfologię krwi z rozmazem, odczyn Biernackiego OB, CRP, aminotransferazę alaninową AIAT, aminotransferazę asparaginową AspAT, stężenie kreatyniny w surowicy, ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w skali PASI, DLQI i BSA. Ponadto, w 28 tygodniu od podania pierwszej dawki ustekinumabu albo w 16 i 28 tygodniu od podania pierwszej dawki adalimumabu, a następnie w 40 tygodniu, do dokumentacji dołączyć zdjęcia- pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano adekwatną odpowiedź na leczenie ustekinumabem w 28, a następnie 40 tygodniu albo adalimumabem w 16, a następnie 28 tygodniu. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych; <ol style="list-style-type: none"> co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG i RTG klatki piersiowej lub test Quantiferon; w przypadku pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność przeciwciał anty-HCV należy co 12 tygodni wykonać oznaczenie PCR HCV metodą ilościową. <p>Monitorowanie terapii etanerceptem:</p> <ol style="list-style-type: none"> po 4 tygodniach (+/-7dni) oraz po 12 tygodniach (+/-7dni) od pierwszego podania leku, a następnie co 12 tygodni (+/-7dni) należy wykonać: <ol style="list-style-type: none"> morfologię krwi z rozmazem, odczyn Biernackiego OB, CRP, aminotransferazę alaninową AIAT, aminotransferazę asparaginową AspAT, 	<p>trzy miesiące,</p> <ul style="list-style-type: none"> kontrola powinna obejmować ocenę nasilenia procesu łuszczycowego według skali PASI oraz dokładne badanie pod kątem obecności ewentualnej infekcji, raz na trzy miesiące ocenę poziomu jakości życia, w ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii wykonanie podstawowych badań laboratoryjnych (CRP, morfologia, ocena funkcji wątroby, poziom kreatyniny oraz badanie ogólne moczu) raz w miesiącu, po 6 miesiącu terapii ww. badania powinny być wykonywane raz na 3 miesiące, raz w roku należy wykonać: zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej oraz próbę tuberkulinową (lub) badanie Quantiferon TBGold). <p>Edukacja pacjenta.</p>
--	---	--	---

		<p>f. stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy,</p> <p>g. poziom bilirubiny,</p> <p>h. ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w skali PASI, DLQI (ew. CDLQI) i BSA. Ponadto, w 12 i 24 tygodniu od podania pierwszej dawki etanerceptu, do dokumentacji dołączyć zdjęcia pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano w 12 tygodniu terapii adekwatną odpowiedź na leczenie. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej;</p> <p>i. wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych;</p> <p>2) co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG oraz RTG klatki piersiowej lub test Quantiferon;</p> <p>3) w przypadku pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność przeciwciał anti-HCV należy co 12 tygodni wykonać oznaczenie PCR HCV metodą ilościową.</p>	
<p>Kryteria zakończenia udziału / oczekiwane wyniki postępowania świadczenia</p>	<p>Kryteria zakończenia udziału w programie;</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzone w przypadku nieuzyskania poprawy klinicznej to znaczy: zmniejszenia wartości PASI o 75% albo nieuzyskania poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50-75% wraz z jednoczesnym nieuzyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI o minimum 5 punktów lub 2. utrata odpowiedzi na leczenie po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie to znaczy PASI większy niż 10, BSA większy niż 10 i DLQI większy niż 10, lub 3. wystąpienie działań niepożądanych takich jak: <ol style="list-style-type: none"> 1) reakcja alergiczna na lek; 2) zakażenie o ciężkim przebiegu; 3) objawy niewydolności nerek, serca, płuc, wątroby; 4) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna; 	<p>Kryteria zakończenia udziału w programie;</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzony w przypadku nieuzyskania poprawy klinicznej to znaczy: zmniejszenia wartości PASI o 75% albo nieuzyskania poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50-75% wraz z jednoczesnym nieuzyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI (ew. CDLQI) o minimum 5 punktów lub 2. utrata odpowiedzi na leczenie po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie to znaczy PASI większy niż 18, BSA większy niż 10 i DLQI (ew. CDLQI) większy niż 10, lub 3. wystąpienie działań niepożądanych takich jak: <ol style="list-style-type: none"> 1) reakcja alergiczna na lek; 2) zakażenie o ciężkim przebiegu; 3) objawy niewydolności nerek, serca, płuc, wątroby; 4) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna; 5) stwierdzenie choroby nowotworowej; 	<ol style="list-style-type: none"> 1. oceny skuteczności stosowanego leczenia dokonuje się pomiędzy 12 a 16 tygodniem terapii w zależności od stosowanego leku, 2. za zadowalającą poprawę kliniczną uznaje się: <ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie wartości PASI o 75% (PASI-75) w porównaniu do wartości przed rozpoczęciem terapii biologicznej lub • poprawę wskaźnika PASI mieszczącą się w przedziale 50% - 75%, jeżeli równocześnie obserwuje się poprawę jakości życia ocenioną za pomocą skali DLQI o minimum 5 punktów, 3. w przypadku nie uzyskania zadowalającej poprawy, leczenie należy przerwać 4. ustąpienie objawów klinicznych ciężkiej łuszczycy oraz poprawa jakości życia pacjenta i powrót do normalnej aktywności życiowej.

	<p>5) stwierdzenie choroby nowotworowej; 6) stwierdzenie wykładników wskazujących na rozwój ciężkiej choroby ogólnoustrojowej o podłożu autoimmunologicznym, jeżeli nie ustąpiły po przerwaniu terapii biologicznej bądź zastosowaniu odpowiedniego leczenia. 7) inne, wymienione w przeciwwskazaniach do udziału w programie.</p>	<p>6) stwierdzenie wykładników wskazujących na rozwój ciężkiej choroby ogólnoustrojowej o podłożu autoimmunologicznym, jeżeli nie ustąpiły po przerwaniu terapii biologicznej bądź zastosowaniu odpowiedniego leczenia; 7) inne, wymienione w przeciwwskazaniach do udziału w programie.</p>	
Czas leczenia	<p>1. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu zgodnie z kryteriami przedstawionymi w opisie przedmiotowego programu. Leczenie w ramach programu należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, jednak nie dłużej niż 96 tygodni.</p> <p>2. W uzasadnionych przypadkach potwierdzonych decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, u niektórych pacjentów można zastosować w ramach programu terapię trwającą powyżej 96 tygodni. Długość trwania takiej terapii określa Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.</p> <p>3. Terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 14 tygodniach od podania pierwszej dawki infliksymabu.</p>	<p>1. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w opisie przedmiotowego programu. Leczenie w ramach programu należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, jednak nie dłużej niż:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) do 48 tygodni – w przypadku terapii ustekinumabem lub adalimumabem 2) do 24 tygodni – w przypadku terapii etanerceptem. <p>2. W uzasadnionych przypadkach potwierdzonych decyzją Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, u niektórych pacjentów można zastosować w ramach programu terapię trwającą powyżej 48 tygodni (w przypadku terapii ustekinumabem lub adalimumabem) albo 24 tygodni (w przypadku terapii etanerceptem). Długość trwania takiej terapii określa Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.</p> <p>3. Terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) po 28 tygodniach od podania pierwszej dawki ustekinumabu albo 2) po 16 i 28 tygodniach od podania pierwszej dawki adalimumabu, albo 3) po 12 tygodniach od podania pierwszej dawki etanerceptu. <p>Decyzja o zakończeniu leczenia zostaje przekazana do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.</p>	

Kryteria włączenia ponownego			
	<p>1. 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 musi być większa niż 10, a do dokumentacji dołącza się zdjęcia- pliki*.jpg. tak jak przy kwalifikacji do programu.</p> <p>2. Do programu może być ponownie włączony również pacjent, u którego zaprzestano podawania infliksymabu, zastosowanego zgodnie z treścią programu, z powodu:</p> <p>1) wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku, bądź zastosowanego leczenia lub</p> <p>2) z powodu planowanej przerwy w leczeniu.</p> <p>3. Ponownej kwalifikacji dokonuje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej.</p>	<p>1. Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią, u którego osiągnięto co najmniej niską aktywność choroby, może być ponownie włączony do programu po zakwalifikowaniu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, jeżeli podczas badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby definiowany jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI (ew. CDLQI) oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 10, a do dokumentacji dołącza się zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu.</p> <p>2. Do programu może być ponownie włączony również pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu:</p> <p>1) wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu albo</p> <p>2) z powodu planowanej przerwy w leczeniu. Ponownej kwalifikacji do programu dokonuje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.</p>	

[źródło: uzgodniony program lekowy, aktualny program lekowy <http://www.mz.gov.pl/>, odrębne świadczenia szpitalne <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5855>]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniach 18-19 lutego 2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu łuszczycy.

Przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - National Institute for Health and Care Excellence, **NICE** [<http://www.nice.org.uk/>];
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, **SIGN** [<http://www.sign.ac.uk/>];
 - Haute Autorite de Sante, **HAS** [<http://www.has-sante.fr/>];
 - Scottish Medicines Consortium, **SMC** [www.scottishmedicines.org.uk/];
 - National Guideline Clearinghouse [<http://www.guideline.gov/>];
 - Institute for Clinical Systems Improvements, **ICSI** [https://www.icsi.org/guidelines__more/];
 - National Health and Medical Research Council, **NHMRC** [<http://www.nhmrc.gov.au/>];
 - National Institute for Health Research, **NIHR** [<http://www.nihr.ac.uk/research/>];
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw zajmujących się problemami dermatologicznymi:
 - Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, **PTD** [www.ptderm.pl/];
 - British Association of Dermatologists, **BAD** [www.bad.org.uk/];
 - Deutsche Dermatologische Gesellschaft, **DDG** [www.derma.de/];
 - European Dermatology Forum, **EDF** [www.euroderm.org/edf/];
 - American Academy of Dermatology, **AAD** [www.aad.org/];
 - Spanish Psoriasis Group – El Grupo Español de Psoriasis, **GEP** [http://aedv.es/grupo_psoriasis/];
 - National Psoriasis Foundation, **NPF** [www.psoriasis.org/].

W tabeli poniżej zawarto przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych krajowych i zagranicznych do stosowania w praktyce klinicznej w leczeniu pacjentów z łuszczycą.

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej

Kraj	Organizacja	Rok	Rekomendowane interwencje
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.
		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.
			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.
		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.

Wielka Brytania	National Institute of Health and Clinical Excellence, NICE	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 acytretyn). Leczenie III rzutu stanowi leczenie lekami biologicznymi. Wytyczne rekomendują zastosowanie adalimumabu, infliksymbu i ustekinumabu w opisanych przypadkach.
		2013	
		2015	Obecnie NICE przygotowuje rekomendację dotyczącą stosowania sekukinumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej. Rekomendacja jest przewidywana na lipiec 2015 r. Rekomendacja NICE dotycząca stosowaniu apremilastu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej jest przewidywana na sierpień 2015 r.
	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 dawki 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 infliksymbu 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 dawki początkowej 80 mg, a następnie 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.
Polska	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, PTD	2010	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; infliksymbu 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. Należy podkreślić, że wytyczne zalecają zastosowanie leczenia biologicznego w przypadku łuszczycy zwyczajnej o średnim lub dużym nasileniu choroby (PASI > 10 i BSA $> 10\%$), 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.
		2014	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. 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. 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. 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. 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>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. 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.</p> <p>Do leczenia biologicznego (infliksymbab, ustekinumab, adalimumab, etanercept) podobnie jak do pozostałych metod leczenia ogólnego, kwalifikują się pacjenci, którzy spełniają <u>kryterium ciężkości choroby (PASI >10 i/ lub BSA >10% oraz DLQI >10)</u>. W porównaniu z wcześniejszymi rekomendacjami PTD z 2010 r. zasada ta uległa pewnej modyfikacji, gdyż obecnie uznano, że wystarczy spełnienie tylko jednego obiektywnego kryterium ciężkości choroby (PASI >10 pkt. lub BSA >10%), a nie jednocześnie wszystkich, aby uznać, że pacjent kwalifikuje się do leczenia biologicznego.</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. <u>Jednocześnie PTD negatywnie ocenia podwyższenie kryterium kwalifikującego do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych w Polsce do PASI ≥18, jako nieuzasadnione ani względami naukowymi, ani medycznymi.</u></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>
Niemcy	Berufsverb and Deutscher Dermatologen, BVDD Deutsche Dermatologische Gesellschaft, DDG	2012	<p>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 fumarowego, retinoidów oraz leczenia biologicznego. Wytyczne rekomendują stosowanie adalimumabu, etanerceptu, infliksymbabu 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; infliksymbabu 5 mg/kg masy ciała w 1, 2, 6 tygodniu, a następnie co 8 tygodni; ustekinumabu 45 mg (lub 90 mg, gdy waga pacjenta przekracza 100 kg) w 1 i 4 tygodniu, a następnie co 12 tygodni.</p>
Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN	2010	<p>Zidentyfikowane wytyczne zalecają stosowanie standardowej terapii w leczeniu umiarkowanego nasilenia łuszczycy plackowatej. Standardowe leczenie oparte jest na zastosowaniu: środków zmiękczające, witamina D i jej analogii, kortykosteroidy (w tym preparaty złożone), preparaty smoły węglowej, ditanol 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; infliksymbabu 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.</p>
Hiszpania	Spanish Psoriasis Group – El Grupo Español de Psoriasis, GEP	2013	<p>Wytyczne <i>Spanish Academy of Dermatology and Venereology</i> zaznaczają, że leczenie biologiczne powinno być stosowane po wcześniejszym stosowaniu leczenia systemowego. Wytyczne rekomendują stosowanie adalimumabu, etanerceptu, infliksymbabu i ustekinumabu w przypadku ciężkiej łuszczycy, gdy brak odpowiedzi na inne formy leczenia lub występują przeciwwskazania 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; infliksymbabu 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.</p>

Europa	European Dermatology Forum, EDF	2009	<p>Wytyczne rekomendują stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - metotreksatu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, - cyklosporyny w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, - retinoidy (etretynat, acytretyna, izotretynoina) zalecane są do stosowania jako leczenie systematyczne, - estry kwasu fumarowego zalecane są w leczeniu indukcyjnym dla umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy. <p>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 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 infiksymbab zalecany jest w dawce 5 mg/kg masy ciała w 1, 2, 6 tygodniu, a następnie kontynuowanie terapii przez 8 tygodni.</p>
Stany Zjednoczone	American Academy of Dermatology, AAD	2009	<p>Wytyczne zalecają stosowanie leczenia systemowego opartego na zastosowaniu: metotreksatu, cyklosporyny, retinoidów, PUVA, wąskopasmowego i szerokopasmowego UVB. Wytyczne rekomendują stosowanie adalimumabu, etanerceptu, infiksymbabu 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; infliksymbabu 5 mg/kg masy ciała w 1, 2 i 6 tygodniu a następnie co 6–8 tygodni.</p>
Kanada	National Psoriasis Foundation, NPF	2012	<p>Wytyczne zalecają stosowanie w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy między innymi środków o działaniu miejscowym. Wytyczne zalecają stosowanie między innymi: acytretyny, cyklosporyny, metotreksatu oraz leków biologicznych. Wytyczne rekomendują stosowanie adalimumabu, ustekinumab, etanerceptu lub alefaceptu w pierwszej linii leczenia. Wytyczne zalecają stosowanie infiksymbabu w drugiej lub trzeciej linii leczenia.</p>

DLQI – dermatologiczny wskaźnik jakości życia; **PASI** – stopień nasilenia procesu chorobowego łuszczycy.

[Źródło: AKL wnioskodawcy, aktualizacja AOTMiT]

Poniżej zebrano informacje odnośnie interwencji stosowanych w terapii chorych łuszczycę w opinii ekspertów klinicznych, do których Agencja zwróciła się z prośbą o opinię.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu łuszczycy w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Ewa Piomer-Niezgoda – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Joanna Maj – Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	<p>„W leczeniu ciężkiej i umiarkowanej łuszczycy plackowatej obecnie rutynowo stosuje się fototerapię PUVA, UVB 311nm, metotreksat, acytretynę, cyklosporynę. W programie finansowanym ze środków publicznych dostępne są obecnie leki biologiczne: ustekinumab, adalimumab, etanercept.</p> <p>Etanercept znajduje się w programie od roku 2015.”</p>	<p>„Lekami biologicznymi, które mogą być stosowane w ramach programu lekowego u osób nie mogących stosować innych tzw. klasycznych metod terapii ogólnej są następujące leki: etanercept, adalimumab, ustekinumab, Remicade (infiksymbab).”</p>
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	<p>„Golimumab* – monoklonalne przeciwciało anti-TNF alfa – skuteczność leczenia – w 14 tyg. w oparciu o PASI-75 – 40%</p> <p>Certolizumab* – przeciwciało monoklonalne anti-TNF-alfa – PASI-75 zyskało 75% pacjentów.”</p>	<p>„Jw.”</p>
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	<p>„W chwili obecnej najtańszą opcją terapeutyczną, u pacjentów których waga wynosi poniżej 90 kg jest ustekinumab.”</p>	<p>„Remicade (infiksymbab)”</p>

Ekspert	Dr n. med. Ewa Plomer-Niezgoda – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Joanna Maj – Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Technologia medyczna uważana za najsukuteczniejszą w danym wskazaniu	„W chwili obecnej najsukuteczniejszym lekiem biologicznym w leczeniu łuszczycy plackowatej jest infliksymab (PASI-75 uzyskuje 82% pacjentów), aczkolwiek wg. ostatnich danych literaturowych skuteczność leczenia zmniejsza się między 24 a 52 tyg. leczenia do 59% (w 10 tyg. wg badania TANGO PASI-75 uzyskało 72% pacjentów). Mimo to infliksymab nadal pozostaje lekiem o wysokiej skuteczności. W następnej kolejności pod względem efektywności terapii znajdują się: ustekinumab (PASI-75 – 73%), adalimumab (PASI-75 – 60%) i etanercept (PASI-75 – 40%).”	„Dla osób nietolerujących klasycznych metod leczenia ogólne zaleca się stosowanie leków biologicznych (rekomendowane leki: etanercept, adalimumab, ustekinumab, Remicade (infliksymab).”
Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce	„W chwili obecnej w Polsce nie ma szczególnej rekomendacji żadnego z biologicznych leków w leczeniu łuszczycy plackowatej. W oparciu o dane z piśmiennictwa wydaje się, że infliksymab i ustekinumab są lekami wiodącymi w tej terapii.”	„Leki wymienione w komendacjach PTD 2014” Spośród dostępnych metod fototerapii w leczeniu zmian łuszczycowych można stosować fotochemoterapię z wykorzystaniem doustnych lub miejscowych psoralenów (ang. <i>psoralen (P) and long-wave ultraviolet radiation (UVA)</i> – PUVA) lub fototerapię wąskim spektrum UVB 311 nm. Klasycznymi lekami ogólnymi stosowanymi w terapii łuszczycy są: cyklosporyna A, metotreksat, acytretyna. Leki biologiczne stosowane w terapii łuszczycy: infliksymab, etanercept, ustekinumab.

* komentarz AOTMiT: leki nie są refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

[Źródło: stanowiska ekspertów]

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla infliksymabu (produkt leczniczy Remsima) w analizie wnioskodawcy wskazano inne inhibitory TNF-alfa: adalimumab i etanercept oraz inhibitor interleukiny 12 oraz 23 ustekinumab. Zestawienie informacji o wyborze komparatora, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór, wraz z komentarzem Agencji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Uwzględnione w analizie		
ustekinumab	- „Obecnie refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” [kryteria włączenia do terapii – wejściowa wartość progowa PASI > 18], wcześniej dostępny w ramach świadczenia szpitalnego 5.53.01.0001436 (wcześniej: 5.53.01.0001430) i 5.52.01.0001490.”	<p>Wybór zasadny.</p> <p><u>Uwaga AOTMiT:</u></p> <p>Aktualny program lekowy obejmuje wyłącznie pacjentów z ciężką łuszczycą (PASI > 18), natomiast wnioskowany program obejmuje pacjentów z</p>
adalimumab		
etanercept		

		umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy (PASI > 10).
Wyłączone z analizy		
metotreksat, retinoidy (tazaroten), cyklosporyna, PUVA (psoralen + UVA) [standardowe postępowanie]	<p>- „Obecnie stosowane w polskiej praktyce lekarskiej (leczenie standardowe) - [redacted] Potwierdzeniem tego aspektu są opinie ekspertów ankietowanych przez AOTM i przedstawione w analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Stelara (ustekinumab).”</p> <p>- „Substancje czynne, których brak skuteczności, tolerancji lub obecność przeciwwskazań stanowi kryteria wykluczenia z proponowanego programu lekowego („Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”).”</p> <p>- „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.”</p>	<p>Porównanie ze standardową terapią (klasycznymi metodami terapii ogólnej) zostało poprawnie wykluczone z analizy ze względu na kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego („Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”) - pacjenci dopiero po niepowodzeniu leczenia przynajmniej 2 klasycznymi metodami mogą być włączeni do programu. Proponowanie kolejnych prób leczenia standardowego można by zakwalifikować bardziej jako niewłaściwą praktykę lekarską w związku z ograniczoną dostępnością leczenia biologicznego niż rekomendowaną alternatywną technologię medyczną. Leki biologiczne jako komparatory wskazywali również eksperci.</p>
leki zawierające acytretynę (Neotigason)	<p>- „Obecnie leki zawierające acytretynę nie są zarejestrowane w analizowanym wskazaniu (styczeń 2015 rok). Produkt leczniczy Neotigason jest wskazany w leczeniu: ciężkich postaci łuszczycy, takich jak: łuszczycza erytrodemiczna, uogólniona lub miejscowa łuszczycza 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.”</p>	<p>Produkt leczniczy Neotigason (acytretyna) został wykluczony z powodu braku rejestracji w leczeniu umiarkowanej postaci łuszczycy plackowatej (lek ma jedynie wskazanie do leczenia ciężkich postaci łuszczycy).</p>
placebo	<p>- „(W AKL wnioskodawcy) 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.”</p>	

[źródło: AKL wnioskodawcy]

Ze względu na różnicę w sposobie finansowania, za komparator dla infliksymabu stosowanego w ramach wnioskowanego programu lekowego można uznać również infliksymab stosowany na dotychczasowych zasadach, tj. w ramach świadczeń szpitalnych 5.53.01.0001436 („Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”) i 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”).

Uwaga AOTMiT: 15 stycznia 2015 r. Europejska Agencja ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) wydała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych Cosentyx (sekukinumab)⁴ oraz Otezla (apremilast)⁵, których wskazania rejestracyjne obejmują leczenie chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy. Aktualnie NICE jest w trakcie prac nad rekomendacjami dotyczącymi zasadności

⁴ http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/dec_130444_pl.pdf (dostęp: 17.02.2015 r.)

⁵ http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130395/dec_130395_pl.pdf (dostęp: 17.02.2015 r.)

stosowania sekukinumabu oraz apremilastu we wnioskowanym wskazaniu (wstępna data wydania rekomendacji została ustalona na odpowiednio lipiec⁶ i sierpień⁷ 2015 r.).

[źródło: EMA, NICE]

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych (raportów HTA, metaanaliz, przeglądów systematycznych oraz analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych:

- MEDLINE – dostęp przez PubMed,
- Embase,
- Cochrane Library,
- Centre for Reviews and Dissemination (CRD),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA),
- European Medicines Agency (EMA),
- Health Canada.

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniach 12.09.-15.09.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 15.09.2014). Dodatkowo w dniu 15.11.2014 roku przeprowadzono aktualizację wyszukiwania opracowań wtórnych w bazach PubMed, Cochrane Library oraz Embase. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania). W trakcie przeszukiwania zastosowano zawężenie wyszukiwania do 4 języków: polskiego, angielskiego, niemieckiego i francuskiego.

W toku przeszukiwania baz danych 1153 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie po weryfikacji zgodności tytułu i abstraktu z przedmiotem analizy oraz po eliminacji powtórzeń, 171 pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z niniejszej analizy. Spośród tych prac do analizy zakwalifikowano 63 opracowań (badań) wtórnych. Odnaleziono:

- 34 przeglądów systematycznych
- 22 przeglądów systematycznych z metaanalizą
- 7 raportów HTA.

Ze względu na powtarzające się wyniki w poniższej analizie przedstawiono badania wtórne opublikowane po 2011 roku w formie pełnotekstowej.

⁶ Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag460> (dostęp: 17.02.2015 r.)

⁷ Psoriasis (plaque, moderate to severe) - apremilast <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag469> (dostęp: 17.02.2015 r.)

Tabela 11. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną infliksymabu w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Kim 2012</p> <p>[Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> grand edukacyjny Galderma Laboratories</p>	<p>Cel: Porównanie skuteczności leków biologicznych stosowanych w terapii łuszczycy.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Od 1 stycznia 2003 roku do 1 czerwca 2011 roku.</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: PubMed.</p>	<p>Populacja: Dorośli pacjenci z łuszczycą.</p> <p>Interwencja: Terapia lekami biologicznymi zatwierdzonymi przez FDA: adalimumab, alefacept, etanercept, infliksymab, ustekinumab.</p> <p>Komparatory: placebo</p> <p>Punkty końcowe: Uwzględniano badania, które oceniały skuteczność leczenia łuszczycy trwającego 12 tygodni \pm 2 tygodnie) z wykorzystaniem wskaźnika PASI-75.</p> <p>Metodyka badań: Badania RCT w języku angielskim, z podwójnie ślepą próbą,</p>	<p>Włączone badania: (infliksymab) Torii 2010; Menter 2007; Reich 2005; Gottlieb 2004. (adalimumab) Kimball 2011; Menter 2010; Menter 2008; Asahina 2010; Saurat 2008; Gordon 2006; Shikar 2007. (ustekinumab) Papp 2008; Leonardi 2008. (etanercept) van de Kerkhof 2008; Tyring 2006; Tyring 2007; Papp 2005; Gottlieb 2003; Leonardi 2003.</p> <p>Kluczowe wyniki: Do przeglądu systematycznego włączono 21 badań, dotyczących zastosowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy. Zatwierdzone przez FDA metody dawkowania objętych analizą leków, wykazywały skuteczność w terapii łuszczycy, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Średnia ważona wskaźnika PASI-75 wyniosła 78,6% dla infliksymabu, 72,1% dla ustekinumabu, 70,5% dla adalimumabu, 48,1% dla etanerceptu i 21% dla alefaceptu. Największą skuteczność infliksymab wykazywał podczas podawania 5mg/kg leku w 0, 2 i 6 tygodniu leczenia, a następnie z powtarzaniem wlewów co 8 tygodni – 78,6% pacjentów osiągnęło wskaźnik PASI-75 w 12 tygodniu leczenia. Po 24 tygodniach leczenia, wskaźnik PASI-75 odnotowano u 82% pacjentów i taka poprawa utrzymywała się na ogół przez 66 tygodni obserwacji. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy częstością występowania działań niepożądanych, w przypadku stosowania infliksymabu, a częstością występowania działań niepożądanych podczas podawania innych leków.</p> <p>Komentarz autorów AKL wnioskodawcy: W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym badaniu wtórnym Kim 2012, które dotyczyły stosowania infliksymabu oraz adalimumabu, ustekinumabu i etanerceptu w leczeniu łuszczycy. Autorzy zwracają uwagę na ograniczenia wynikające z braku identyczności pomiędzy poszczególnymi badaniami (pomimo podobnych kryteriów włączenia/wyłączenia).</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Brezinski 2012 [Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> niezależne badanie</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pozarejestacyjnych schematów dawkowania (eskalacja dawki, redukcja dawki, przerwanie leczenia) leków takich jak etanercept, adalimumab, infliksymab, ustekinumab, i alefacept w terapii łuszczycy.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1 stycznia 1990 roku do 1 sierpnia 2011 roku.</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: OVID MEDLINE</p>	<p>Populacja: Osoby dorosłe (≥19 lat) z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p>Interwencje: niestandardowe schematy dawkowania leków biologicznych (etanercept, adalimumab, infliksymab, ustekinumab, alefacept) w monoterapii.</p> <p>Metodyka badań: Badania RCT (z wyłączeniem badań klinicznych I/II fazy) oraz otwarte badania rozszerzone, oceniające niestandardowy schemat dawkowania pojedynczego leku biologicznego.</p> <p>Inne: publikacje w języku angielskim</p>	<p>Włączone badania: (z zastosowaniem infliksymabu) Gordon 2006; Papp 2011; Chaudhari 2001; (z zastosowaniem etanerceptu) Leonardi 2010; Cassano 2010; Gordon 2006; Moore 2007; Ortonne 2009; Leonardi 2003; (z zastosowaniem adalimumabu) Menter 2008; Gordon 2006; Papp 2011; Lecluse 2010; Bartelds 2011; (z zastosowaniem ustekinumabu) Papp 2008; Leonardi 2008.</p> <p>Kluczowe wyniki: W analizie uwzględniono jedno badanie kliniczne dotyczące zastosowania eskalacji dawki infliksymabu u 33 pacjentów. Zwiększenie dawki infliksymabu do 10 mg/kg nie dało lepszych rezultatów niż leczenie przy użyciu standardowej dawki leku (5 mg/kg). Wskaźnik PASI-75 osiągnęło 73% pacjentów przy dawce 10 mg/kg i 82% pacjentów przy dawce 5 mg/kg w dziesiątym tygodniu leczenia. Zmniejszenie dawki podczas leczenia każdym z analizowanych leków biologicznych prowadziło do gorszych rezultatów terapii niż podczas stosowania standardowych dawek leków. W przypadku infliksymabu, ze względu na ryzyko powstawania przeciwciał anti-infliksymab zalecane jest stosowanie leczenia ciągłego.</p> <p>Eskalacja dawki u pacjentów nie reagujących na standardowe leczenie na ogół powodowała zwiększenie skuteczności badanych leków biologicznych wykorzystywanych w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej. Przy zastosowaniu leczenia ciągłego blokerami TNF i antagonistą IL12/23 uzyskiwano większą efektywność niż w przypadku terapii przerywanej. Decyzja o użyciu pozarejestacyjnego dawkowania podczas leczenia, musi uwzględniać zarówno korzyści jak i potencjalne zagrożenia z niego płynące, oraz być dobrana indywidualnie w zależności od nasilenia choroby u pacjenta, jakości życia i występowania chorób współistniejących.</p> <p>Komentarz autorów AKL wnioskodawcy: W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym badaniu wtórnym Brezinski 2012, które dotyczyły stosowania infliksymabu, adalimumabu, ustekinumabu oraz etanerceptu w leczeniu łuszczycy plackowatej z wyjątkiem badań: Ortonne 2009, Lecluse 2010 i Bartelds 2011 ponieważ były to badania bez grupy kontrolnej, dotyczące stosowania komparatora.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Hsu 2014 [Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> niezależne badanie</p>	<p>Cel: Określenie występowania przeciwciał przeciwko lekom: infliksymab, etanercept, adalimumab i ustekinumab u pacjentów z łuszczycą, określenie, czy występowanie przeciwciał wiąże się ze skutecznością leku, określenie, czy wspólne stosowanie metotreksatu zapobiega tworzeniu się przeciwciał.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 29 stycznia 1950 do 29 marca 2013.</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: MEDLINE, EMBASE.</p>	<p>Populacja: Pacjenci chorzy na łuszczycę skóry (N=7969, w tym 959 chorych z przeciwciałami).</p> <p>Interwencje: Terapia łuszczycy lekami biologicznymi: infliksymab, etanercept, adalimumab, ustekinumab.</p> <p>Metodyka badań: badania RCT w których uczestniczyło przynajmniej 15 pacjentów.</p>	<p>Włączone badania: W ramach przeglądu uwzględniono 25 badań klinicznych obejmujących 7969 pacjentów z łuszczycą skóry. Włączone badania: Gottlieb 2004; Reich 2005; Krathen 2006; Menter 2007; Adisen 2010; Torii 2010; Hoffmann 2011; Torii 2011; Gottlieb 2012; Takahashi 2013; Leonardi 2003; Papp 2005; Gordon 2006; Tying 2007; Leonardi 2010; Mahil 2013; Menter 2008; Lecluse 2010; Asahina 2010; Kauffman 2004; Krueger 2007; Papp 2008; Griffiths 2010; Tsai 2011; Kimball 2013.</p> <p>Kluczowe wyniki: U 959 chorych występowały przeciwciała anty-infliksymab, -etanercept, -adalimumab, -ustekinumab. 10 badań dotyczyło adalimumabu, 12 – etanerceptu, 10 – infliksymabu, 11 – ustekinumabu. Wyniki przeglądu ukazują, że przeciwciała anty-infliksymab w trzech badaniach związane były z niższym stężeniem leku w surowicy krwi, a w 5 badaniach zmniejszyły skuteczność kliniczną leczenia. W trzech badaniach wykazano, że metotreksat nie wpływa znacząco na ilość występowania przeciwciał.</p> <p>Przeciwciała anty-etanercept nie były związane ze skutecznością kliniczną leczenia. Przeciwciała anty-adalimumab wiązały się z mniejszym stężeniem leku w surowicy krwi w 3 z 5 badań, natomiast w 4 badaniach wykazano zmniejszoną skuteczność kliniczną leczenia spowodowaną występowaniem tych przeciwciał. Dwa z sześciu badań wykazały, że przeciwciała anty-ustekinumab wiązały się ze zmniejszeniem powierzchni ciała objętej łuszczycą oraz trzy badania wskazywały na neutralizację tych przeciwciał.</p> <p>Komentarz autorów AKL wnioskodawcy: W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania zawarte w analizowanym badaniu wtórnym [Hsu 2014] z wyjątkiem badań: Takahashi 2013 oraz Kauffman 2004, ponieważ badania te dotyczyły farmakokinetyki, Leonardi 2010, Lecluse 2010 ponieważ były to badania bez grupy kontrolnej dotyczące komparatora, Mahil 2013 oraz Griffiths 2010, ponieważ dotyczyły porównania dwóch komparatorów między sobą, Kimball 2013, ponieważ dotyczyło oceny komparatora w przedłużonym okresie obserwacji.</p> <p>Autorzy podkreślili ograniczenia występujące w opisywanej analizie: stosowanie badania ELISA do wykrywania przeciwciał, co może ograniczać obecność leków w surowicy oraz ograniczone wyniki stosowania metotreksatu w połączeniu z badanymi lekami.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Sandoval 2014 [Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> grand edukacyjny Galderma Laboratories</p>	<p>Cel: Dokonanie aktualnego przeglądu systematycznego i dostarczenie aktualnych informacji opartych na dowodach na temat sposobów leczenia łuszczycy.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1 stycznia 2012 do 1 lipiec 2013.</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: PubMed</p>	<p>Populacja: Pacjenci z łuszczycą.</p> <p>Interwencje: Etanercept: 50 mg 2 razy w tygodniu przez 12 tygodnie, następnie 25 mg 2 razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. Infliksymab: brak danych. Certolizumab pegol: 400 lub 200 mg podskórnie co dwa tygodnie.</p> <p>Metodyka badań: Badania randomizowane i przeglądy systematyczne dotyczące leczenia łuszczycy za pomocą środków doustnych lub terapii biologicznych.</p>	<p>Włączone badania: W ramach przeglądu uwzględniono 46 badań, z czego 28 to RCT a 18 to przeglądy systematyczne. Włączone badania: Papp 2012; Mamolo 2013; Strand 2013; David 2012; El-Darouti 2012; Nakagawa 2012; Igarashi 2012; Zhu 2013; Tsai 2013; Gordon 2012; Papp 2013; Bagel 2012; Tying 2013; Gottlieb 2012; Yang 2012; Kimball 2012; Poulin 2013; Reich 2012; Rich 2013; Leonardi 2012; Ren 2013; Bissonette 2013.</p> <p>Kluczowe wyniki: Skuteczność leczenia porównywano na podstawie wyników w skali PASI. Po 12 tygodniach badania współczynnik PASI-75 osiągnęło 59% chorych leczonych etanerceptem, 75% chorych leczonych certolizumabem w dawce 200mg co dwa tygodnie oraz 83% chorych leczonych certolizumabem w dawce 400mg. Po 10 tygodniach badania 81% chorych leczonych infliksymabem osiągnęło wskaźnik PASI-75. Wyniki badań wskazują na to, że infliksymab ma największą skuteczność.</p> <p>Komentarz autorów AKL wnioskodawcy: W analizie klinicznej zidentyfikowano 1 badanie kliniczne, zawarte w analizowanym badaniu wtórnym, dotyczące zastosowania infliksymabu: Yang 2012 [17]; 2 badania kliniczne dotyczące zastosowania adalimumabu: Kimball 2012, Poulin 2014; 2 badania kliniczne dotyczące zastosowania etanerceptu: Bagel 2012, Tying 2013 oraz 4 badania dotyczące ustekinumabu Nakagawa 2012, Igarashi 2012, Zhu 2013, Tsai 2013. W analizie nie uwzględniono badań: Pap 2012, ponieważ publikacja dotyczyła poszerzonej fazy badania, Mamolo 2013, Strand 2013, David 2012, El-Darouti 2012, Gordon 2012, Papp 2013, Reich 2012, Rich 2013, Leonardi 2012, Ren 2013 ponieważ dotyczyły zastosowania innych leków, Gottlieb 2012, ponieważ dotyczyło komparatora podawanego wraz z metotreksatem, a także badania Bissonette 2013, ponieważ dotyczyło zastosowania komparatora w przypadku innej choroby niż łuszczycy plackowata. Ograniczeniami, wskazanymi przez autorów jest brak aktualnych badań na temat terapii doustnych łuszczycy, jednak ograniczenie to nie jest związane z leczeniem biologicznym.</p>
<p>Semble 2014 [Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> grand edukacyjny Galderma Laboratories</p>	<p>Cel: Ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia inhibitorami TNF-α chorych z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od stycznia 2000 do października 2013.</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: PubMed</p>	<p>Populacja: Pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej.</p> <p>Interwencje: leczenie inhibitorami TNF-α zatwierdzonymi przez FDA</p> <p>Punkty końcowe: AEs</p> <p>Metodyka badań: Badania RCT, kohortowe, obserwacyjne, open-label, opisy przypadków.</p>	<p>Włączone badania: Brak danych.</p> <p>Kluczowe wyniki: W ramach przeglądu uwzględniono 58 badań. W przeglądzie wyszczególniono następujące efekty uboczne stosowania inhibitorów TNF-α : reakcje w miejscu wstrzyknięcia, bóle głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zakażenia tkanki łącznej, zapalenie oskrzeli, podwyższone enzymy wątrobowe oraz świąd. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia odnotowano we wszystkich przypadkach leczenia biologicznego (etanercept, infliksymab, adalimumab), jednak najwięcej takich przypadków występuje w terapii etanerceptem. Stosowanie infliksymabu wiąże się z najmniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Leczenie inhibitorami TNF-α powoduje zwiększoną podatność chorych na zakażenia górnych dróg oddechowych. Wykazano również, że pacjenci powyżej 65 roku życia, leczeni inhibitorami TNF-α mają wyższy wskaźnik infekcji i śmiertelności od pacjentów młodszych bądź w tym samym wieku, którzy nie otrzymują tego leczenia.</p> <p>Komentarz autorów AKL wnioskodawcy: Brak bibliografii uniemożliwił identyfikację badań włączonych do analizy. Ograniczenia wyszczególnione przez autorów opracowania to: brak danych na temat bezpieczeństwa stosowania leczenia inhibitorami TNF-α u kobiet w ciąży oraz brak dużych, długoterminowych, randomizowanych badań bezpieczeństwa.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Levin 2014 [Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Badanie niezależne</p>	<p>Cel: Określenie liczby pacjentów z łuszczycą, którzy utracili odpowiedź na leczenie biologiczne, oraz czasu do utraty tej odpowiedzi.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: brak informacji</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: PubMed.</p>	<p>Populacja: Pacjenci z łuszczycą, którzy utracili odpowiedź na leczenie biologiczne.</p> <p>Interwencje: Infliksymb, adalimumab, etanercept, ustekinumab.</p> <p>Punkty końcowe: W badaniach utratę odpowiedzi na leczenie u pacjentów szacowano na podstawie wskaźnika PASI-75 osiągniętego w efekcie terapii biologicznej.</p> <p>Metodyka badań: Badania kliniczne III fazy, oraz anglojęzyczne publikacje z bazy PubMed dotyczące łuszczycy wraz z utratą odpowiedzi na leczenie infliksymbem, adalimumabem, etanerceptem, ustekinumabem.</p>	<p>Włączone badania: Reich 2005; Gordon 2012; Kimball 2012; Tyring 2007; Menter 2008; Leonardi 2008; Papp 2008; Menter 2007; Reich 2013; Gniadecki 2011; Esposito 2013; Lecluse 2010; Dalaker 2009; Wee 2012; Barker 2011; Smith 2006.</p> <p>Kluczowe wyniki: Biorąc pod uwagę badania III fazy łącznie 20-32% pacjentów w okresie 0,8–3,9 lat utraciło odpowiedź na leczenie biologiczne. Największy odsetek pacjentów (32%), którzy w najkrótszym czasie przestali odpowiadać na terapię (0,8 lat) był leczony infliksymbem. Utrata odpowiedzi na leczenie następowała najczęściej w krótkim czasie po rozpoczęciu terapii. Terapia ustekinumabem przeciwnie, wykazywała najmniejszy odsetek pacjentów, u których obserwowano utratę odpowiedzi w najdłuższym czasie. W przypadku infliksymbu i adalimumabu zaobserwowano związek pomiędzy brakiem/utratą odpowiedzi pacjentów na leczenie, a obecnością u nich przeciwciał anty-infliksymb lub anty-adalimumab. Nie wszystkie z tych przeciwciał mają zdolność do neutralizacji stosowanego inhibitora TNF-α, stąd sama obecność przeciwciał nie świadczy o utracie efektów leczenia.</p> <p>Badania retrospektywne wskazały, że jeśli możliwe jest wprowadzanie korekty schematu podawania leku u poszczególnych pacjentów, więcej z nich kontynuuje terapię infliksymbem (nawet do dwóch razy więcej niż przy zastosowaniu innych inhibitorów TNF-α). Schemat podawania infliksymbu - terapia stała vs przerywana, może wpływać na szybkość utraty odpowiedzi na leczenie. Równoczesne stosowanie infliksymbu i metotreksatu może redukować prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych podczas wlewu dożylnego infliksymbu oraz utraty odpowiedzi.</p> <p>Komentarz autorów AKL wnioskodawcy: W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania przedstawione w opracowaniu wtórnym Levin 2014 z wyjątkiem badań: Gordon 2012, ponieważ to kontynuacja badania dotyczącego komparatora; Kimball 2012, ponieważ to opracowanie wtórne dotyczące wyników badań z zastosowaniem komparatorów; Reich 2013 ponieważ to kontynuacja badań; Lecluse 2010 gdyż to badanie z zastosowaniem adalimumabu, badanie non-RCT, bez grupy kontrolnej; Dalaker 2009 ponieważ dotyczyło zastosowania infliksymbu w kombinacji z innymi lekami. Badanie Bartelds 2011 dotyczy pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, a włączone zostało do porównań [Levin 2014] ze względu na małą liczbę dostępnych badań dotyczących łuszczycy. Autorzy podkreślili ograniczenia występujące w omawianej analizie [Levin 2014]: krótki czas trwania badania, w badaniach nie zawsze mierzony jest poziom przeciwciał przeciw inhibitorom TNF-α, a jeśli jest mierzony, to metoda pomiaru często nie jest opisywana, brak jest badań klinicznych dotyczących terapii infliksymbem w kombinacji z metotreksatem u pacjentów z łuszczycą.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Girolomoni 2012 [Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> inScience Communications, (Wolters Kluwer business), Pfizer</p>	<p>Cel: Ocena bezpieczeństwa stosowania blokerów TNF-α w leczeniu łuszczycy oraz łuszczycowego zapalenia stawów.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 10 listopada 2011 roku.</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: MEDLINE oraz europejskie rejestry badań klinicznych</p>	<p>Populacja: Dorośli pacjenci z łuszczycą lub łuszczycowym zapaleniem stawów.</p> <p>Interwencja: Terapia lekami będącymi blokerami TNF-α (etanercept, infliksymab, adalimumab, golimumab, certolizumab).</p> <p>Metodyka badań: Do analizy włączono przede wszystkim Europejskie Rejestry dotyczące stosowania leków biologicznych. Inne badania oraz opisy przypadków zostały włączone do analizy jeżeli uznano je za szczególnie wartościowe. Badania dotyczące innych chorób, jak np. reumatoidalnego zapalenia stawów, zostały włączone do analizy jeżeli dane dotyczące łuszczycy były niewystarczające bądź niedostępne.</p> <p>Inne: publikacje w języku angielskim</p>	<p>Włączone badania: (z zastosowaniem infliksymabu) Menter2008; Gottlieb 2008; Fantuzzi 2008; Chaudhar 2001; Miller 2006; Langley 2010; Lee 2002; Wallis 2005; Salmon-Ceron 2011; Al-Tawfiq 2010; Eisendle 2005; Kamili 2010; Kelesidis 2010; Sri 2007; Dixon 2010; Tubach 2009; Strangfeld 2009; Kling 2010; Tsiodras 2008; Mahe 2003; Bongartz 2006; Chan 2010; Izzi 2010; Reich 2005; Garcia Aparicio 2007; Mancini 2010; (z zastosowaniem etanerceptu) Menter 2008; Gottlieb 2008; Fantuzzi 2008; Miller 2006; Langley 2010; Lee 2002; Salmon-Ceron 2011; Dixon 2010; Tubach 2009; Strangfeld 2009; (z zastosowaniem adalimumabu) Menter 2008; Gottlieb 2008; Fantuzzi 2008; Miller 2006; Langley 2010; Salmon-Ceron 2011; Dixon 2010; Tubach 2009; Strangfeld 2009; Bongartz 2006; Chan 2010; Chung 2003.</p> <p>Kluczowe wyniki: Bezpieczeństwo stosowania przeciwciał monoklonalnych anty-TNF-α takich jak infliksymab i adalimumab w leczeniu łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów lub reumatoidalnego zapalenia stawów jest niższe niż w przypadku stosowania etanerceptu, szczególnie wtedy gdy brane jest pod uwagę ryzyko wystąpienia zakażenia lub hepatotoksyczności. Na podstawie analizy danych z Europejskich Rejestrów dotyczących stosowania leków biologicznych stwierdzono, że wyższy odsetek pacjentów przerwa leczenie w przypadku stosowania terapii infliksymabem niż podczas leczenia adalimumabem lub etanerceptem. U pacjentów otrzymujących leki będące blokerami TNF-α ryzyko wystąpienia poważnych infekcji w trakcie pierwszych miesięcy leczenia jest wyższe niż w przypadku leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMARDs). Stosowanie blokerów TNF-α jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zakażeń (zwłaszcza skóry), gruźlicy oraz infekcji wirusowych.</p> <p>Komentarz autorów AKL wnioskodawcy: W analizie uwzględniono wszystkie badania zawarte z opracowaniu wtórnym [Girolomoni 2012] z wyjątkiem badań: Miller 2006, ponieważ dotyczyło opracowania kosztów efektywności, Fantuzzi 2008, ponieważ było to opracowanie wtórne, oraz Gottlieb 2008, ponieważ jest to praca przedstawiająca wytyczne dotyczące leczenia. Autorzy wskazują na ograniczenia analizy z powodu włączenia do niej badań dotyczących także reumatoidalnego zapalenia stawów, lub badań w których stosowano terapie lekami biologicznymi w połączeniu z konwencjonalnymi metodami leczenia.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Gupta 2014 [Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Badanie niezależne</p>	<p>Cel: Identyfikacja możliwych do wystąpienia interakcji lekowych typu lek-lek podczas terapii łuszczycy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: brak informacji</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: PubMed</p>	<p>Populacja: Pacjenci z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p>Interwencje: Terapia lekami biologicznymi (infliksymbab, etanercept, adalimumab, ustekinumab).</p> <p>Metodyka badań: Badania kliniczne, opisy przypadków, przeglądy oraz raporty FDA dotyczące wystąpienia możliwych interakcji pomiędzy lekami podczas terapii łuszczycy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p>Inne: Tylko publikacje w języku angielskim zostały włączone do analizy.</p>	<p>Włączone badania: (z zastosowaniem infliksymbabu) Ternant 2012; Lipsky 2000; Zhou 2009; Smolen 2005; (z zastosowaniem etanerceptu) Zhou 2004; Dostalek 2013; (z zastosowaniem adalimumabu) Weisman 2013; (z zastosowaniem ustekinumabu) Zhu 2009.</p> <p>Kluczowe wyniki: W wyniku przeszukania bazy danych zidentyfikowano jedynie pięć badań klinicznych, dwa opisy przypadku oraz trzy badania dotyczące farmakokinetyki, w których omówiono występowanie interakcji typu lek-lek podczas podawania leków biologicznych. W większości przeanalizowanych artykułów nie stwierdzono występowania istotnych statystycznie interakcji typu lek-lek. Jedynie dane przedstawione w opisach przypadku wskazują na występowanie interakcji pomiędzy blokerami TNF-α a pregabaliną, duloksetyną oraz imikwimodem. Raporty FDA sugerują z kolei występowanie potencjalnego wpływ leków biologicznych na aktywność cytochromu P-450. Ze względu na ograniczoną liczbę danych dotyczących występowania interakcji lekowych, w trakcie terapii lekami biologicznymi, konieczne jest przeprowadzenie dodatkowych badań, aby właściwie ocenić możliwe ryzyko ich wystąpienia.</p> <p>Komentarz autorów AKL wnioskodawcy: Do analizy nie włączono żadnego z badań zawartych w opracowaniu wtórnym Gupta 2014, ponieważ nie spełniały one kryteriów włączenia do analizy: Ternant 2012, Zhou 2009, Zhou 2004, Dostalek 2013 oraz Weisman 2013 to badania dotyczące farmakokinetyki, Lipsky 2000, Smolen 2009 nie dotyczyły łuszczycy plackowatej.</p>
<p>Rustin 2012 [Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Janssen</p>	<p>Cel: Ocena bezpieczeństwa stosowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: brak informacji</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: MEDLINE, Embase</p>	<p>Populacja: Dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p>Interwencje: Terapia lekami biologicznymi (etanercept, infliksymbab, efalizumab, adalimumab, alefacept, ustekinumab).</p> <p>Metodyka badań: Badania RCT oraz badania otwarte trwające przynajmniej 12 miesięcy oraz metaanalizy dotyczące zastosowania leków biologicznych w terapii łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p>	<p>Włączone badania: (z zastosowaniem infliksymbabu) Menter 2007; Torii 2010; (z zastosowaniem etanerceptu) Papp 2012; (z zastosowaniem adalimumabu) Menter 2008; Gordon 2006; Gordon 2011; (z zastosowaniem ustekinumabu) Lebwohl 2011; Reich 2012; Papp 2008; Leonardi 2008.</p> <p>Kluczowe wyniki: Analiza wykazała, że w czasie pierwszego roku leczenia łuszczycy, z zastosowaniem antagonistów TNF, prawdopodobieństwo osiągnięcia sukcesu w leczeniu było znacznie wyższe niż ryzyko związane z ciężką toksycznością. Skuteczność leczenia, (określana jako różnica pomiędzy odsetkiem pacjentów, którzy osiągnęli PASI-75, a grupą otrzymującą placebo) wynosiła 64,1% dla adalimumabu, 44,4% dla etanerceptu przy zastosowaniu dawki 50mg dwa razy w tygodniu) i 31,2% dla etanerceptu przy zastosowaniu dawki 50 mg raz na tydzień oraz 71,5-73,6% dla infliksymbabu. Odnotowane różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych, pomiędzy aktywnym leczeniem a stosowaniem placebo, były niewielkie dla wszystkich analizowanych antagonistów TNF.</p> <p>Komentarz autorów AKL wnioskodawcy: W analizie uwzględniono wszystkie badania zawarte w opracowaniu wtórnym [Rustin 2012] z wyjątkiem badań Papp 2012, Gordon 2011 i Lebwohl 2011 ponieważ kontynuacje badań i analizy zbiorcze dotyczące stosowania komparatorów nie były brane pod uwagę w niniejszej analizie.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Kaminska 2013 [Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Badanie niezależne</p>	<p>Cel: Zobrazowanie ryzyka rozwoju chłoniaków, gruźlicy i chorób demielinizacyjnych, podczas leczeniem łuszczycy inhibitorami TNF-α.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: ostatnie wyszukiwanie 1 listopada 2010</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: MEDLINE oraz dane publikowane przez NCI, National Safety Council oraz National Oceanic and Atmospheric Administration, CDC, SEER</p>	<p>Populacja: Pacjenci z łuszczycą leczeni inhibitorami TNF-α.</p> <p>Interwencje: Leczenie łuszczycy inhibitorami TNF-α.</p> <p>Metodyka badań: badania RCT (z czasem trwania nie krótszym niż 33 tygodnie)</p> <p>Inne: tylko w języku angielskim.</p>	<p>Włączone badania: Brak informacji.</p> <p>Kluczowe wyniki: Ryzyko rozwoju chłoniaka, gruźlicy czy chorób demielinizacyjnych u pacjentów leczonych inhibitorami TNF-α, jest mniejsze niż ryzyko rozwoju tych chorób w populacji ogólnej. Ryzyko rozwoju chorób związanych z stosowaniem inhibitorów TNF-α wynosiło: dla chłoniaków 0,5-4,8%, dla gruźlicy 0-17,1%, dla chorób demielinizacyjnych 0,1-1,7%.</p> <p>Komentarz autorów AKL wnioskodawcy: Nie udało się zidentyfikować badań włączonych do analizy w niniejszym opracowaniu wtórnym [Kaminska 2013].</p>
<p>Langley 2013 [Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Merck & Co., Whitehouse Station USA</p>	<p>Cel: Ocena długoterminowych badań dotyczących biologicznych metod leczenia łuszczycy.</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 19 września 2012 r.</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: MEDLINE .</p>	<p>Populacja: Pacjenci z łuszczycą.</p> <p>Interwencje: adalimumab, alefacept, etanercept, infliksymab, ustekinumab.</p> <p>Metodyka badań: ograniczenie do badań klinicznych w języku angielskim, zawierających ocenę skuteczności terapii z analizą statystyczną; czas trwania co najmniej 33 tygodnie.</p>	<p>Włączone badania: (z zastosowaniem adalimumabu) Gordon 2006; Menter 2008; Gordon 2012; (z zastosowaniem etanerceptu) Tyring 2007; Paller 2008; (z zastosowaniem ustekinumabu) Leonardi 2008; Kimball 2012; Papp 2008; Igarashi 2012; (z zastosowaniem infliksymabu) Reich 2005; Menter 2007.</p> <p>Kluczowe wyniki: Długoterminowe badania kliniczne wykazały, że adalimumab alefacept, etanercept, infliksymab i ustekinumab są skuteczne w leczeniu łuszczycy. Ocena skuteczności długoterminowej terapii łuszczycy jest trudna ze względu na częste wyłączenie/utrata pacjentów z badań, a następnie kontynuację i analizę efektów leczenia z brakującymi danymi. Ze względu na brak standardów dotyczących strategii statystycznego uzupełniania brakujących danych, oceny skuteczności leczenia w poszczególnych badaniach mogą się różnić, co wpływa na rezultaty ich porównywania.</p> <p>Komentarz autorów AKL wnioskodawcy: W niniejszej analizie uwzględniono wszystkie badania przedstawione w analizowanym opracowaniu wtórnym [Langley 2013] z wyjątkiem badań: Gordon 2012, ponieważ to kontynuacja badań dotyczących komparatora; Paller 2008, ponieważ było to badanie pediatryczne; Kimball 2012, ponieważ to opracowanie wtórne dotyczące wyników badań z zastosowaniem komparatorów; Papp 2008 ponieważ to artykuł poglądowy. Autorzy koncentrują się na wskazaniu ograniczeń badań, które podczas analizy mogą prowadzić do błędnego oszacowania efektu. Kluczowe ograniczenia to brakujące dane i różne strategie ich analizy stosowane w poszczególnych badaniach, czy brak ciągłości schematu leczenia w badaniach długoterminowych.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Galvan-Banqueri 2013 [Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Cel: Porównanie skuteczności leków biologicznych, stosowanych w terapii łuszczycy, poprzez systematyczny przegląd badań klinicznych.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do sierpnia 2012 roku.</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: MEDLINE</p>	<p>Populacja: Dorośli pacjenci (>18 lat) z łuszczycą plackowatą, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy nie reagują na leczenie, wykazują przeciwwskazania lub nie tolerują innych terapii ogólnoustrojowych (leczenie cyklosporyną, metotreksatem) i fototerapii (leczenie promieniami UVB, terapia PUVA).</p> <p>Interwencje: Terapia lekami biologicznymi zatwierdzonymi przez EMA: adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab.</p> <p>Punkty końcowe: wskaźnik PASI-75 jako główny punkt końcowy.</p> <p>Metodyka badań: badania RCT z podwójnie ślełą próbą, kontrolowane z użyciem placebo lub obejmujące bezpośrednie badania porównawcze, a także wykorzystujące analizę ITT. Włączone do analizy badania musiały trwać przynajmniej 12 tygodni.</p>	<p>Włączone badania: (z zastosowaniem infliksymabu) Gottlieb 2004; Reich 2005; Menter 2007; (z zastosowaniem adalimumabu) Saurat 2008; Menter 2008; Asahina 2010; (z zastosowaniem ustekinumabu) Leonardi 2008; Papp 2008; Tsai 2011; Igarashi 2012; (z zastosowaniem etanerceptu) Gottlieb 2003; Leonardi 2003; Papp 2005; Van de Kerkhof 2008.</p> <p>Kluczowe wyniki: Do analizy włączono 14 badań dotyczących zastosowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy, z czego 3 dotyczyły terapii z użyciem infliksymabu. Na drodze porównania pośredniego stwierdzono, że ustekinumab, adalimumab i infliksymab wykazują lepsze działanie w odniesieniu do etanerceptu, z bezwzględną różnicą ryzyka PASI-75 na poziomie odpowiednio 12% (95%CI = 5,9-18%), 11% (95%CI = 5,3-16,7%) i 24% (95%CI = 29,7-18,3%). Ujęte w analizie leki biologiczne mogą być uznawane za kliniczne ekwiwalenty w leczeniu łuszczycy. Biorąc pod uwagę przeprowadzone badania można stwierdzić, że decyzja o wyborze danego leku do terapii powinna opierać się na danych dotyczących profilu bezpieczeństwa danego leku, indywidualnych przeciwwskazań u pacjenta oraz opłacalności terapii.</p> <p>Komentarz autorów AKL wnioskodawcy: W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym badaniu wtórnym [Galvan-Banqueri 2013], które dotyczyły stosowania infliksymabu oraz adalimumabu, ustekinumabu i etanerceptu w leczeniu łuszczycy.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Lucka 2012 [Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Wyeth Pharma, Niemcy oraz , Biogen Idec</p>	<p>Cel: Ocena efektywności terapii ogólnoustrojowych stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od maja 2005 roku do lipca 2011 roku.</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: MEDLINE, Embase, Cochrane Library</p>	<p>Populacja: Osoby dorosłe z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p>Interwencje: Ogólnoustrojowe leki (acytretyna, cyklosporyna, estry kwasu fumarowego, metotreksat, retinoidy, adalimumab, alefacept, etanercept, infliksymab lub ustekinumab) dopuszczone do stosowania w terapii łuszczycy plackowatej przynajmniej w jednym kraju.</p> <p>Punkty końcowe: Uwzględniano badania, w których efekt zdrowotny przedstawiany był za pomocą wskaźników PASI lub DLQI.</p> <p>Metodyka badań: Prospektywne badania kliniczne.</p> <p>Inne: język angielski lub niemiecki</p>	<p>Włączone badania: Do przeglądu systematycznego włączono 27 badań (opisanych w 33 artykułach), natomiast do metaanalizy zakwalifikowano 7 badań RCT. Włączone badania: (z zastosowaniem infliksymabu) Reich 2005; Reich 2006; Torii 2010; Menter 2007; Feldmann 2008; (z zastosowaniem etanerceptu) Leonardi 2003; Feldman 2005; Van de Kerkhof 2008; Papp 2005; Krueger 2005; Tying 2007; Gottlieb 2003; (z zastosowaniem adalimumabu) Gordon 2006; (z zastosowaniem ustekinumabu) Leonardi 2008; Lebwohl 2010; Papp 2008.</p> <p>Kluczowe wyniki: W ciągu 24 tygodni leczenia największą skuteczność wykazywały terapie z zastosowaniem infliksymabu (RD=78%, 95% CI=72-83%) i z zastosowaniem ustekinumabu w dawce 90 mg co 12 tygodni (RD=77%, 95%CI= 71-83%). Badanie z zastosowaniem infliksymabu w standardowej dawce wykazało uzyskanie wskaźnika PASI-75 u 82% badanych podczas terapii trwającej 24 tygodnie. Przy zastosowaniu terapii trwającej dłużej niż 24 tygodnie zarówno infliksymab jaki adalimumab i etanercept wykazywały tendencję do utraty skuteczności. W przypadku infliksymabu zaobserwowano najsilniejszy spadek skuteczności leczenia (z 82% do 61%) po 50 tygodniach terapii (może być to spowodowane rezygnacją z badań przez pacjentów nie reagujących na leczenie).</p> <p>Komentarz autorów AKL wnioskodawcy: W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym badaniu wtórnym [Lucka 2012], które dotyczyły stosowania infliksymabu, adalimumabu, ustekinumabu oraz etanerceptu w leczeniu łuszczycy.</p>
<p>Mustafa 2013 [Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności leczenia łuszczycy od umiarkowanej do ciężkiej postaci za pomocą leków biologicznych.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Brak informacji</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: MEDLINE oraz Cochrane Library.</p>	<p>Populacja: Pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy.</p> <p>Interwencje: Efalizumab: podskórnie 0,7 mg/kg masy ciała przez pierwszy tydzień, następnie 1 mg/kg masy ciała co tydzień przez kolejne dwa tygodnie. Alefacept: domięśniowo 10 mg lub 15 mg co tydzień przez 12 tygodni. Adalimumab: pierwsza dawka 80 mg podskórnie, następnie 40 mg co dwa tygodnie przez 12 tygodni. Etanercept: 50 mg 2 razy w tygodniu przez 12 tygodni, następnie 50 mg co tydzień przez kolejne 84 tygodnie. Infliksymab: 3 mg/kg lub 5 mg/kg masy ciała w tygodniach 0, 2, 6 a następnie co 8 tygodni.</p> <p>Metodyka badań: Badania RCT, punkt końcowy osiągnięcie wskaźnika PASI75.</p>	<p>Włączone badania: Uwzględniono 21 badań RCT obejmujących w sumie 7877 chorych na łuszczycę.</p> <p>Kluczowe wyniki: Skuteczność leczenia porównywano w skali PASI. Po 12 tygodniach wskaźnik PASI75 osiągnęło 27% chorych leczonych efalizumabem, 33% chorych leczonych alefaceptem w dawce 15 mg i 28% chorych leczonych alefaceptem w dawce 10 mg, 47% chorych leczonych etanerceptem, 80% chorych leczonych adalimumabem. Po 10 tygodniach wskaźnik PASI-75 osiągnęło 76% chorych leczonych infliksymabem w dawce 5 mg/kg oraz 70% chorych leczonych infliksymabem w dawce 3 mg/kg masy ciała. Wyniki badania wskazują, że najbardziej skutecznym lekiem biologicznym w terapii łuszczycy jest infliksymab.</p> <p>Komentarz autorów AKL wnioskodawcy: Brak bibliografii uniemożliwił identyfikację badań włączonych do analizowanego badania wtórnego [Mustafa 2013]. Brak danych na temat ograniczeń oraz badań włączonych do przeglądu.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Puig 2013 [Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Janssen-Cilag</p>	<p>Cel: Ocena efektywności leków biologicznych stosowanych w leczeniu umiarkowanej i ostrej postaci łuszczycy plackowatej, mających aktualną autoryzację na stosowanie w UE.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1 stycznia 2001 roku do 1 maja 2012 roku.</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: MEDLINE, EMBASE, Cochrane.</p>	<p>Populacja: Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ostrą postacią łuszczycy.</p> <p>Interwencje: Infliksymbab, adalimumab, etanercept, ustekinumab 45 mg, ustekinumab 90 mg.</p> <p>Punkty końcowe: wyniki badań ocenione na podstawie PASI-75, pierwotna ocena efektywności leczenia w 10, 12 lub 16 tygodniu terapii.</p> <p>Metodyka badań: RCT leków biologicznych mających autoryzację w UE.</p> <p>Inne: Badania opublikowane w języku angielskim w recenzowanych czasopismach.</p>	<p>Włączone badania: Do przeglądu włączono 16 publikacji. Badania włączone: Chaudari 2001; Gordon 2006; Gottlieb 2003; Gottlieb 2004; Gottlieb 2011; Leonardi 2003; Leonardi 2008; Menter 2007; Menter 2008; Papp 2005; Papp 2008; Reich 2005; Saturat 2008; Strober 2011; Tying 2006; van de Kerkhof 2008.</p> <p>Kluczowe wyniki: Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że infliksymbab, oceniany na podstawie rezultatów osiągniętych w 10 tygodniu terapii, charakteryzował się największym prawdopodobieństwem odpowiedzi (w odniesieniu do placebo) dla wszystkich wskaźników PASI (PASI-50, PASI-75 oraz PASI-90). Ustekinumab 45 mg wykazał największe prawdopodobieństwo osiągnięcia PASI-75 w 24 tygodniu terapii (RD 75,5% [95% CI 71,5-79,4%]), przed ustekinumabem 90 mg, infliksymbabem, adalimumabem oraz etanerceptem.</p> <p>Podsumowując, w odniesieniu do najbardziej istotnych parametrów oceny efektywności klinicznej leków biologicznych (PASI-50 oraz PASI-75 w 24 tygodniu leczenia), terapia ustekinumabem okazała się być najbardziej skuteczną terapią w leczeniu pacjentów z umiarkowaną i ostrą postacią łuszczycy.</p> <p>Komentarz autorów AKL wnioskodawcy: Wszystkie publikacje włączone do przeglądu [Puig 2013] zostały uwzględnione w analizie klinicznej.</p>
<p>Signorovitch 2014 [Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> AbbVie</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności krótkoterminowych terapii biologicznych stosowanych w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy za pomocą metaanalizy sieciowej.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Nie podano</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: Nie podano</p>	<p>Populacja: Pacjenci z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p> <p>Interwencje: Terapia lekami biologicznymi (infliksymbab, adalimumab, ustekinumab, etanercept).</p> <p>Metodyka badań: Badania RCT, z podwójnie ślepą próbą. Włączano jedynie badania II lub III fazy, które zostały przeprowadzone w Stanach i/lub Europie i w których znajdowała się informacja o odsetku pacjentów, którzy uzyskali 75% redukcję wskaźnika PASI mierzoną pomiędzy 8 a 16 tygodniem terapii.</p>	<p>Włączone badania: Do metaanalizy włączono 15 badań, z czego w 14 badaniach próbę kontrolną stanowili pacjenci otrzymujący placebo, natomiast w jednym badaniu bezpośrednio porównywano ustekinumab z etanerceptem. Badania włączone: (z zastosowaniem infliksymbabu) Chaudari 2001; Gottlieb 2004; Reich 2005; Menter 2007; (z zastosowaniem etanerceptu) Gottlieb 2003; Leonardi 2003; Papp 2005; Tying 2007; Van de Kerkhof 2008; (z zastosowaniem adalimumabu) Gordon 2006; Menter 2008; Saurat 2008; (z zastosowaniem ustekinumabu) Leonardi 2008; Papp 2008.</p> <p>Kluczowe wyniki: Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że prawdopodobieństwo osiągnięcia wskaźnika PASI75 wynosi: 80,5% (95%CrI=74,8%–85,7%) dla infliksymbabu w dawce 5 mg/kg; 72,5% (95%CrI=66,1%–78,3%) dla ustekinumabu w dawce 90 mg; 67,5% (90%CrI=60,7%–73,9%) dla ustekinumabu w dawce 45 mg; 66,2% (95%CrI=57,3%–73,3%) dla adalimumabu w dawce 40 mg; 51,9% (95%CrI=45,7%–58,4%) dla etanerceptu w dawce 50 mg i 38,0% (95%CrI=31,6%–45,1%) dla etanerceptu w dawce 25 mg. Wszystkie przeanalizowane terapie biologiczne wykazywały istotnie statystycznie wyższą skuteczność niż placebo. Natomiast w porównaniu do pozostałych terapii biologicznych to infliksymbab charakteryzował się najwyższą skutecznością, oszacowaną na podstawie odsetka pacjentów, u których odnotowano osiągnięcie PASI-75. Stwierdzono, że terapie z zastosowaniem adalimumabu oraz ustekinumabu (90 mg i 45 mg) charakteryzują się istotnie wyższym wskaźnikiem osiągnięcia odpowiedzi na leczenie przez pacjentów na poziomie PASI-75 niż leczenie etanerceptem (25 mg i 50 mg). Z kolei nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy adalimumabem a ustekinumabem (45 mg), między adalimumabem a ustekinumabem (90 mg), a także między ustekinumabem (45 mg) a ustekinumabem (90 mg).</p> <p>Komentarz autorów AKL wnioskodawcy: W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym badaniu wtórnym [Signorovitch 2014], które dotyczyły stosowania infliksymbabu, adalimumabu, ustekinumabu oraz etanerceptu w leczeniu łuszczycy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Chi 2014 [Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Badanie niezależne</p>	<p>Cel: Ocena efektywności klinicznej oraz kosztów efektywności dla biologicznych terapii leczenia łuszczycy. Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: w okresie do 23 listopada 2012. Przeszukiwane źródła danych: Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, MEDLINE.</p>	<p>Populacja: Pacjenci z łuszczycą w postaci od umiarkowanej po ciężką. Interwencje: etanercept, adalimumab, infliksymb, ustekinumab. Punkty końcowe: Metodyka badań: badania RCT, zgodne z wytycznymi FDA.</p>	<p>Włączone badania: W przeglądzie uwzględniono 13 badań RCT. Badanie włączone: Gordon 2006; Reich 2005; Papp 2005; Bagel 2012; Menter 2008; Asahina 2010; Menter 2007; Torii i Nakagawa 2010; Leonardi 2008; Papp 2008; Tsai 2011; Igarashi 2012; Zheng 2012. Kluczowe wyniki: Przeprowadzona metaanaliza efektywności klinicznej na podstawie parametru PASI-75 wykazała dla badanych interwencji następujące wartości: 55% (95% CI 38-72%) dla etanerceptu, 63% (95% CI 59-67%) dla adalimumabu, 71% (95% CI 67-76%) dla infliksymbu, 67% (95% CI 62-73%) dla ustekinumabu 45 mg oraz 72% (95% CI 68-75%) dla ustekinumabu 90 mg. Analiza dla parametru PGA 0/1 wykazała najwyższą efektywność dla infliksymbu – 69% (95% CI 63-76%). Podsumowując, infliksymb oraz ustekinumab 90 mg charakteryzują się najwyższą efektywnością kliniczną spośród analizowanych leków, przy czym należy podkreślić, że korzystny wynik uzyskano jedynie dla wysokiej dawki ustekinumabu, która może charakteryzować się gorszym profilem bezpieczeństwa. Komentarz autorów AKL wnioskodawcy: W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne zawarte w przeglądzie systematycznym [Chi 2014], z wyjątkiem badania Zheng 2012, ponieważ jest to abstrakt do uwzględnionego w analizie badania pełnotekstowego.</p>
<p>Schmitt 2014 [Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Badanie niezależne</p>	<p>Cel: Analiza skuteczności i tolerancji leczenia łuszczycy, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, lekami ogólnoustrojowymi zatwierdzonymi do stosowania w terapii. Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1 stycznia 2009 r. do 18 października 2012 roku. Przeszukiwane źródła danych: MEDLINE, Medline in Process, Embase i Cochrane Library. Ponadto, odpowiednie artykuły (opublikowane do 4 listopada 2009 roku) zostały pobrane z German S3-psoriasis guidelines.</p>	<p>Populacja: Dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Interwencje: Terapia łuszczycy plackowatej z wykorzystaniem konwencjonalnych leków ogólnoustrojowych: metotreksat, cyklosporyna A, estry kwasu fumarowego, acytretyn lub z wykorzystaniem leków biologicznych: infliksymb, etanercept, ustekinumab, adalimumab, alefacept. Metodyka badań: Badania RCT. Uwzględniono tylko te badania, w których brało udział przynajmniej 75% pacjentów z łuszczycą plackowatą. Inne: publikacje w języku niemieckim i angielskim</p>	<p>Włączone badania: Do analizy włączono 48 badań RCT. Badanie włączone: (z zastosowaniem infliksymbu) Gottlieb 2004; Antoni 2005; Reich 2005; Torii 2010; Yang 2012; Barker 2011; (z zastosowaniem adalimumabu) Gordon 2006; Menter 2008; Asahina 2010; Revicki 2008; (z zastosowaniem ustekinumabu) Leonardi 2008; Papp 2008; Gottlieb 2009; Griffiths 2010; Tsai 2011; Igarashi 2012; (z zastosowaniem etanerceptu) Gisondi 2008; Gottlieb 2003; Leonardi 2003; Papp 2005; Cassano 2006; Tying 2006; Moore 2007; van de Kerkhof 2008; Cassano 2010; Sterry 2010; Strober 2011; Gottlieb 2011; Bagel 2012. Kluczowe wyniki: W badaniach kontrolowanych z użyciem placebo, infliksymb wykazywał najwyższą skuteczność (RD=76%, 95%CI=56–67%) i ustekinumab stosowany w dawce 45mg (RD=63%, 95%CI=59–66%) i 90mg (RD=67%, 95%CI=60–74%) wykazywały porównywalną skuteczność leczenia. Te leki biologiczne są bardziej skuteczne niż etanercept i wszystkie konwencjonalne sposoby leczenia. Infliksymb wykazywał wyższą skuteczność niż placebo w 6 badaniach, gdzie odsetek odpowiedzi PASI-75 mieścił się między 68 a 88%. Jedno badanie wykazało wyższą skuteczność infliksymbu względem metotreksatu – dawka 15 mg (RD=36%, 95%CI = 29-43%). Częstotliwość występowania działań niepożądanych nie różniła się istotnie pomiędzy infliksymbem a placebo oraz między infliksymbem a metotreksatem. Komentarz autorów AKL wnioskodawcy: W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania omówione w analizowanym badaniu wtórnym [Schmitt 2014], które dotyczyły stosowania infliksymbu, adalimumabu, ustekinumabu oraz etanerceptu w leczeniu łuszczycy, z wyjątkiem badań Antoni 2005 oraz Sterry 2010, ponieważ nie dotyczyły one łuszczycy plackowatej oraz badań; Moore 2007 i Griffiths 2010, które dotyczyły etanerceptu w porównaniu do innego leku lub różnych metod terapii.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Neff 2013 [Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Badanie niezależne</p>	<p>Cel: Określenie ryzyka pojawienia się reakcji związanych z wlewem, występujących przy stosowaniu standardowych trwających 2-3 godzin infuzji względem szybkiej infuzji infliksymabu.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 28 marca 2013 roku.</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: MEDLINE, Embase, Web of Science.</p>	<p>Populacja: Pacjenci z nieswoistym zapaleniem jelit (IBD), reumatoidalnym zapaleniem stawów, spondyloartropatią lub łuszczycą leczeni infliksymabem.</p> <p>Interwencje: Podanie infliksymabu na drodze szybkiej infuzji lub standardowym wlewem trwającym od 2-3 godzin.</p> <p>Metodyka badań: badania RCT, zawierające pełną dokumentację dotyczącą pacjentów, liczbę standardowych i szybkich wlewów infliksymabu oraz liczbę reakcji na wlew, które wystąpiły w każdej grupie.</p>	<p>Włączone badania: Do metaanalizy włączono 13 badań. Badania włączone: Banuelos-Ramirez 2007; Befrits 2008; Clare 2009; Lee 2011; Saxena 2011; Shergy 2002; Belhassan 2013; Bhat 2010; Breynaert 2011; Buch 2006; El Miedany 2011; Rojany 2006; Yeckes 2009.</p> <p>Kluczowe wyniki: Dziewięć z badań, które porównywały ryzyko wystąpienia reakcji związanych z wlewem w przypadku standardowej infuzji względem infuzji trwającej 1 godzinę, wykazało zmniejszenie ryzyka względnego (RR=0,48) wystąpienia reakcji na infuzję, w przypadku jedno godzinnej infuzji względem standardowego wlewu (P=0,009). Siedem badań, ograniczonych jedynie do pacjentów chorych na IBD także wskazało zmniejszenie ryzyka względnego (RR=0.49, p=0.002). Ogólnie, metaanaliza wykazała, że szybkie wlewy infliksymabu (jedno godzinne lub krótsze) u pacjentów, którzy poprzednio tolerowali minimum trzy standardowe wlewy, nie są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia reakcji na infuzję, w porównaniu do ryzyka wystąpienia reakcji przy standardowych wlewach trwających od 2 do 3 godzin, w ogólnej populacji niewyselekcjonowanych pacjentów.</p> <p>Komentarz autorów AKL wnioskodawcy: W niniejszej analizie klinicznej nie uwzględniono żadnego z badań omówionego w analizowanym badaniu wtórnym [Neff 2013], ponieważ dotyczyły stosowania infliksymabu podczas terapii innych chorób niż łuszczycy lub infliksymab był podawany równocześnie z innym lekiem.</p>
<p>Reich 2012 [Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Janssen-Cilag Ltd.</p>	<p>Cel: Porównawcza ocena skuteczności środków biologicznych wskazanych w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, dostępnych w Europie w oparciu o główne punkty końcowe (wynik w skali PASI).</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Brak informacji.</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: Brak informacji.</p>	<p>Populacja: Dorośli pacjenci z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej. 60–70% stanowili mężczyźni (średnia wieku 44–47 lat).</p> <p>Interwencje: efalizumab, etanercept, adalimumab, ustekinumab.</p> <p>Metodyka badań: Badania randomizowane, placebo lub head-to-head, dotyczące stosowania adalimumabu, efalizumabu, etanerceptu, infliksymabu lub ustekinumabu w monoterapii, w leczeniu łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów.</p>	<p>Włączone badania: W ramach przeglądu uwzględniono 20 badań klinicznych. Badania włączone: (z zastosowaniem infliksymabu) Chaudhari 2001; Gottlieb 2004; Menter 2007; Reich 2005; (z zastosowaniem adalimumabu) Gordon 2006; Menter 2008; Saurat 2008; (z zastosowaniem etanerceptu) Gottlieb 2003; Leonardi 2003; Papp 2005; Tyring 2006; van de Kerkhof 2008; (z zastosowaniem ustekinumabu) Leonardi 2008; Papp 2008; Griffiths 2010.</p> <p>Kluczowe wyniki: Skuteczność leczenia porównywano na podstawie wyników w skali PASI. Na podstawie porównania pośredniego największą przewidywaną średnią odpowiedź dla wskaźnika PASI-75 zaobserwowano dla infliksymabu (80% RR=22,6; 95% CI 19,3–26,5) następnie dla ustekinumabu 90 mg (74% RR=20,9; 95% CI 18,1–24,0), dalej dla ustekinumabu 45 mg (69% RR=19,5; 95% CI 16,8–22,6) adalimumabu (58% RR=16,5; 95% CI 13,7–19,8), etanerceptu 50 mg (52% RR=14,7; 95% CI 12,5–17,1), etanerceptu 25 mg (39% RR=10,9; 95 CI 8,6–13,7) i efalizumabu (26% RR=7,4; 95% CI 6,1–8,9).</p> <p>Omawiane opracowanie pozwoliło na ilościowe porównanie wszystkich dostępnych interwencji biologicznych. Jednak analiza opiera się na pośrednich porównaniach głównego punktu końcowego (wynik w skali PASI) pochodzących z krótkoterminowych randomizowanych badań.</p> <p>Komentarz autorów AKL wnioskodawcy: W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie zidentyfikowane badania kliniczne, zawarte w opracowaniu wtórnym [Reich 2012], dotyczące zastosowania infliksymabu oraz komparatorów w analizowanym wskazaniu z wyjątkiem badania Griffiths 2010, ponieważ dotyczyło ono porównania komparatora z innym lekiem.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Szpietowski 2011 [Uwzględniono w analizie wnioskodawcy]</p> <p><u>Źródła finansowania:</u></p>	<p>Cel: Porównawcza analiza skuteczności klinicznej dostępnych w Polsce leków biol. stosowanych w terapii łuszczycy zwyczajnej u osób dorosłych, oparta na przeglądzie systemat. z wykorzystaniem metody metaanalizy sieciowej.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: do 26 stycznia 2011 r.</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: bazy informacji medycznych Pubmed, Embase, CENTRAL oraz analiza piśmiennictwo odnalezionych publikacji</p>	<p>Populacja: Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą.</p> <p>Interwencje: Terapia lekami biologicznymi (infliksymab, etanercept, ustekinumab, adalimumab).</p> <p>Metodyka badań: Badania RCT dotyczące stosowania infliksymabu, etanerceptu, ustekinumabu i adalimumabu w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy, w których punktem końcowym była odpowiedź PASI dla okresu obserwacji trwającego 10–16 tygodni.</p>	<p>Włączone badania: Do metaanalizy włączono 17 badań RCT z grupą kontrolną. Włączone badania: Chaudhari 2001, Gottlieb 2004 (SPIRIT), Reich 2005 (EXPRESS), Menter 2007 (EXPRESS II), Torii 2010, Gottlieb 2003, Leonardi 2003, Papp 2005 (CONSORT), Tyring 2006, van de Kerkhof 2008, Gordon 2006, Saurat 2008 (CHAMPION), Menter 2008 (REVEAL), Asahina 2010, Leonardi 2008 (PHOENIX 1), Papp 2008 (PHOENIX 2), Griffiths 2010 (ACCEPT).</p> <p>Kluczowe wyniki: W 16 badaniach dany lek biologiczny porównywano z placebo, a w przypadku jednego badania dwa różne preparaty biologiczne. Wszystkie analizowane leki charakteryzowały się wyższą skutecznością niż placebo. Korzyść względna uzyskania odpowiedzi PASI-75 wynosiła: 19,58 (95% CI: 16,45; 23,07) dla infliksymabu, 17,53 (95% CI: 14,78; 20,67) dla ustekinumabu, 14,41 (95% CI: 11,65; 17,29) dla adalimumabu, 12,71 (95% CI: 10,42; 15,23) dla etanerceptu w dawce 50 mg i 9,55 (95% CI: 7,36; 11,97) dla etanerceptu w dawce 25 mg.</p> <p>Największe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI-75 występowało w przypadku stosowania infliksymabu (82%), a następnie kolejno w przypadku ustekinumabu (73%), adalimumabu (60%) i etanerceptu (53% dla dawki 50 mg oraz 40% dla dawki 25 mg). W przypadku placebo prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI-75 wynosiło 4%. Z kolei bayesowskie prawdopodobieństwo, że infliksymab jest najskuteczniejszy wśród analizowanych leków wynosiło aż 94%.</p>

NCI – National Cancer Institute; **SEER** – National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results, **CENTRAL** – The Cochrane Central Register of Controlled Trials.
[na podstawie AKL wnioskodawcy]

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszej kolejności do analizy włączano pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych opracowaniach (badaniach) wtórnych. Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowe pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego, skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań nieopublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej. W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- MEDLINE – dostęp przez Pubmed,
- Embase,
- Cochrane Library,

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych). Sprawdzone również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej – rejestry badań klinicznych, a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: PubMed, Cochrane Library, Embase oraz w innych bazach w dniach 12.09.-15.09.2014 roku (data ostatniego wyszukiwania: 15.09.2014). Dodatkowo w dniu 15.11.2014 roku przeprowadzono aktualizację wyszukiwania opracowań wtórnych w bazach PubMed, Cochrane Library oraz Embase. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

W dniu 17.02.2015 r. analitycy AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie kontrolne. W jego wyniku nie zidentyfikowano nowych publikacji, które zgodnie z założeniami wnioskodawcy powinny byłyby zostać uwzględnione w analizie.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Selekcji dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla wskazania leczenia łuszczycy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	- dorośli chorzy z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanej do ciężkiej - wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi	Badania dotyczące innego problemu decyzyjnego, populacja mieszana z różnymi formami łuszczycy	
Interwencja	produkt leczniczy Remsima (infliksymab, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji)	- stosowanie infliksymabu w skojarzeniu z metotreksatem	Brak uwag.
Komparatory	- placebo (choć nie jest to prawidłowy komparator odpowiadający realnej praktyce klinicznej), - adalimumab, - ustekinumab	- stosowanie komparatora w skojarzeniu z innym lekiem	

	- etanercept.		
Punkty końcowe	<p>efekty terapeutyczne: skuteczność kliniczna (pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA) - wartość wskaźnika 0-1 lub 0-2, pacjenci z $\geq 75\%$, $\geq 50\%$ lub $\geq 90\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, pacjenci ze wskaźnikiem PASI=0, procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika PASI, procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika NAPS, całkowite wyleczenie łuszczycy paznokci, procentowa poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI, jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI, ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI=0, poprawa oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI o ≥ 5 lub ≥ 10 punktów, poprawa oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI o ≥ 5 punktów i/lub wskaźnik DLQI=0, pogorszenie lub brak poprawy oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI, jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI – poszczególne składowe, procentowa poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI – poszczególne składowe, jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36, jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – poszczególne składowe, produktywność oceniana w skali VAS, rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu, rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności) oraz profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: rezygnacji z leczenia/ udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych, działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem, niepożądanych reakcji polekowych (ogółem, ciężkich, szczególnych), ciężkich działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem, szczególnych działań niepożądanych, zgonu),</p>	<p>badania dotyczące profilu farmakokinetycznego bądź farmakodynamiki infliksymabu oraz komparatorów nie były włączane do przeglądu, badania dotyczące analizy innych punktów końcowych, publikacje w których wyniki podawano wspólnie dla inhibitorów TNF</p>	Brak uwag.
Typ badań	<p>randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności.</p>	<p>Publikacje dotyczące komparatorów przedstawione w formie posterów (badania non-RCT, brak grupy kontrolnej)</p>	

[źródło: AKL wnioskodawcy]

Ocenie poddano jedynie prace opublikowane w językach: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz danych (opisanego w Rozdz. 3.3.1.1.) autorzy AKL wnioskodawcy zidentyfikowali:

- **244** publikacji umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego infliksymabu z adalimumabem
- **61** publikacji umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego infliksymabu z ustekinumabem
- **314** publikacji umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego infliksymabu z etanerceptem
- **746** publikacji dotyczących infliksymabu – szerokie wyszukiwanie
- **443** publikacji dotyczących adalimumabu – szerokie wyszukiwanie
- **216** publikacji dotyczących ustekinumabu – szerokie wyszukiwanie
- **646** publikacji dotyczących etanerceptu – szerokie wyszukiwanie oraz 47 badań klinicznych odnalezionych w dodatkowych bazach danych.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Ostatecznie zidentyfikowano:

- 7 randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania efektywności klinicznej infliksymabu względem placebo potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego (20 referencji),
- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej infliksymabu względem metotreksatu potencjalnie przydatne do porównania pośredniego (2 referencje),
- 5 randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania efektywności klinicznej adalimumabu względem placebo potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego (16 referencji),
- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej adalimumabu względem metotreksatu potencjalnie przydatne do porównania pośredniego (7 referencji),
- 6 randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania efektywności klinicznej ustekinumabu względem placebo potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego (16 referencji),
- 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania efektywności klinicznej infliksymabu względem etanerceptu (1 referencja – abstrakt),
- 8 randomizowanych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania efektywności klinicznej etanerceptu względem placebo potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego (19 referencji),
- 69 badań o niższej wiarygodności (6 badań prospektywnych z grupą kontrolną, 5 badań retrospektywnych z grupą kontrolną, 19 badań prospektywnych bez grupy kontrolnej, 9 badań retrospektywnych bez grupy kontrolnej, 30 opisów przypadków),
- 13 badań nieopublikowanych,
- 314 publikacji, dotyczących dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.

We wszystkich badaniach, które obejmują populację przyjmującą substancję czynną infliksymb podawany był lek oryginalny – Remicade, brak jest badań we wnioskowanym wskazaniu, w których pacjentom podawany byłby lek Remsima. Obecnie na terenie Norwegii trwa badanie randomizowane IV fazy, którego celem jest ocena efektywności i bezpieczeństwa zmiany terapii lekiem Remicade na terapię lekiem Remsima (badanie NOR-SWITCH, NCT02148640⁸). Zakończenie badania jest planowane na kwiecień 2016 r.

Randomizowane badanie kliniczne Chaudhari 2001, dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 4 referencjach pierwotnych (publikacje pełnotekstowej – Chaudhari 2001, Gottlieb 2003a, Gottlieb 2003b, Gottlieb 2003c). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT (ang. *Intention To Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania (N=33). W publikacjach nie zawarto żadnej wartości współczynnika PASI jako kryterium włączenia, jednak w podanej charakterystyce populacji badania współczynnik PASI wynosi ≥ 10 . W badaniu wzięło udział 33 pacjentów (infliksymb 5 mg/kg=11, infliksymb 10 mg/kg =11, placebo=11). Zastosowane w badaniu dawki infliksymabu wyniosły odpowiednio: 5 mg/kg i 10 mg/kg. Dawka infliksymabu wynosząca 5 mg/kg jest zgodna z zaleceniami zawartymi w ChPL Remsima i dla tej dawki przedstawiono wyniki.

⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02148640>

Randomizowane badanie kliniczne SPiRiT, dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 3 referencjach pierwotnych (2 publikacje pełnotekstowe – Gottlieb 2004, Feldman 2005 oraz 1 referencja pochodząca ze strony rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov [NCT00230529] – protokół badania). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (N=249). Natomiast, wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci zrandomizowani do badania, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku (mITT) (N=248). W kryteriach włączenia określono wartość wskaźnika PASI na ≥ 12 . W badaniu wzięło udział 249 pacjentów (infliksymab 3 mg/kg=99, infliksymab 5 mg/kg=99, placebo=51).

Randomizowane badanie kliniczne EXPRESS, dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 6 referencjach pierwotnych (5 publikacje pełnotekstowe: Reich 2005, Reich 2006, Reich 2007, Rich 2008, Reich 2010 oraz 1 referencja pochodząca ze strony rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov [NCT00106834] – protokół badania). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (N=378). Natomiast, wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji mITT (N=374). W kryteriach włączenia określono wartość wskaźnika PASI na ≥ 12 . W badaniu wzięło udział 378 pacjentów (infliksymab 5 mg/kg=301, placebo=77).

Randomizowane badanie kliniczne EXPRESS II, dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 2 referencjach pierwotnych (publikacje pełnotekstowe – Menter 2007, Feldman 2008). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (N=627). Natomiast, wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji bezpieczeństwa (brak jednoznacznej informacji, N=626). Zastosowane w badaniu dawki infliksymabu wyniosły odpowiednio: 3 mg/kg i 5 mg/kg. Dawka infliksymabu wynosząca 5 mg/kg jest zgodna z zaleceniami zawartymi w ChPL Remsima i dla tej dawki przedstawiono wyniki. W kryteriach włączenia określono wartość wskaźnika PASI na ≥ 12 . W badaniu wzięło udział 835 pacjentów (infliksymab 3 mg/kg=313, infliksymab 5 mg/kg=314, placebo=208).

Randomizowane badanie kliniczne Yang 2012, dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 2 referencjach pierwotnych (1 publikacja pełnotekstowa – Yang 2012 oraz 1 referencja pochodząca ze strony rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov [NCT01177800]). W badaniu wyniki z zakresu skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ITT (N=129). W kryteriach włączenia określono wartość wskaźnika PASI na ≥ 12 . W badaniu wzięło udział 129 pacjentów (infliksymab 5 mg/kg=84, placebo=45).

W analizie wnioskodawcy zidentyfikowano jeszcze 2 badania (Torii 2010 oraz Bissonnette 2011/NCT00629772) dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo spełniające kryteria włączenia. Jednak z powodu znacznej różnicy (badania Bissonnette 2011) od pozostałych badań (głównie w zakresie analizowanej populacji chorych – w badaniu Bissonnette 2011 są to chorzy z łuszczycą dłoni i stóp [wariant łuszczycy plackowatej] o łagodnym nasileniu [wskaźnik PASI /średnia/: 6,5-7,1 zależnie od grupy]) oraz z powodu braku dokładnych danych dotyczących nasilenia łuszczycy plackowatej i włączenia chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów (w badaniu Torii 2011) uniemożliwiło to włączenie tych dwóch badań do metaanalizy. Wyniki tych dwóch badań zostały pominięte w niniejszej analizie z powodu ich heterogeniczności. Pozostałe badania (Chaudhari 2001, SPiRiT, EXPRESS, EXPRESS II, Yang 2012) cechowała istotna homogenność, pozwalająca na zagregowanie wyników.

W poniższej analizie przedstawiono wyłącznie wyniki dla dawki infliksymabu wynoszącej 5 mg/kg, która była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima. Nie przedstawiano wyników dla dawek infliksymabu wynoszących 3 mg/kg oraz 10 mg/kg.

Randomizowane badanie kliniczne Barker 2011 dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do metotreksatu stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 2 referencjach (1 publikacja pełnotekstowa – Barker 2011 oraz 1 referencja pochodząca ze strony rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov [NCT00251641] – protokół badania). Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (N=868). Natomiast, wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji mITT (N=860). W kryteriach włączenia określono wartość wskaźnika PASI na ≥ 12 . W badaniu wzięło udział 868 pacjentów (infliksymab 5 mg/kg=653, metotreksat 15 mg/tydzień [możliwość zwiększenia dawki do 20 mg/tydzień]= 215).

Z uwagi na brak randomizowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednio porównanie infliksymabu względem adalimumabu w analizowanym wskazaniu, zdecydowano się przeprowadzić porównanie pośrednie z wykorzystaniem wspólnego komparatora. W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano badania, w których porównywano infliksymab z placebo lub metotreksatem (badania opisane powyżej) oraz adalimumab z placebo lub metotreksatem (badania opisane poniżej), zatem rozważanym komparatorem wspólnym było placebo lub metotreksat. Jednak ze względu na zastosowanie różnych dawek metotreksatu w porównywanych badaniach (15-20 mg/tydzień w badaniu Baker 2011 oraz 7,5-25 mg/tydzień w badaniu CHAMPION) nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego i metotreksat został odrzucony jako komparator pośredni. Z powodu braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego wyniki badania Baker 2011 nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie. Natomiast wyniki badania CHAMPION zostały przedstawione w porównaniu pośrednim przez placebo (w badaniu CHAMPION były 2 grupy kontrolne – metotreksat i placebo).

Randomizowane badanie kliniczne CHAMPION dotyczące oceny efektywności klinicznej adalimumabu w porównaniu do placebo i metotreksatu stosowanych w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 7 referencjach pierwotnych (Saurat 2008, Revicki 2008, Reich 2010, Saurat 2011, Navarini 2011, Navarini 2012, Navarini 2014). Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (N=271). Natomiast, wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji mITT (N=270). W kryteriach włączenia określono wartość wskaźnika PASI na ≥ 10 . W badaniu wzięło udział 271 pacjentów (adalimumab [80 mg, potem 40 mg co 2. tydzień]=108, grupa kontrolna I: placebo=53, grupa kontrolna II: metotreksat 25 mg/tydzień=110).

Randomizowane badanie kliniczne REVEAL dotyczące oceny efektywności klinicznej adalimumabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 7 referencjach (6 publikacji pełnotekstowych – Menter 2008, Revicki 2007, Revicki 2008, Mentner 2010, Kimball 2011, Kimball 2012 oraz 1 referencja pochodząca ze strony rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov [NCT00237887] – protokół badania). Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (N=1212). Natomiast, wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji mITT (N=1212). W kryteriach włączenia określono wartość wskaźnika PASI na ≥ 12 . W badaniu wzięło udział 1212 pacjentów (adalimumab [80 mg, potem 40 mg co 2. tydzień]=814, placebo=398).

W analizie wnioskodawcy zidentyfikowano jeszcze 4 badania (Gordon 2006⁹, Leonardi 2011¹⁰, Asahina 2010 i Maari 2014) dotyczące oceny efektywności klinicznej adalimumabu w porównaniu do placebo spełniające kryteria włączenia. Jednak z powodu znacznych różnic niemożliwe było tych badań do metaanalizy:

- badania Leonardi 2011 i Maari 2014 różniły się znacząco od pozostałych badań głównie w zakresie analizowanej populacji chorych (Leonardi 2011 – chorzy z łuszczycą plackowatą dłoni i/lub stop o łagodnym nasileniu, Maari 2014 – chorzy z łuszczycą plackowatą i obturacyjnym bezdechem sennym);
- badania Asahina 2010 i Maari 2014 różniły się od pozostałych badań czasem trwania leczenia (Asahina 2010 – 24 tygodni, Maari 2014 – 7 tygodni);
- badanie Gordon 2006 również odstawało od pozostałych badań z powodu nieco mniejszego nasilenia choroby.

Wyniki tych 4 badań zostały pominięte w niniejszej analizie z powodu ich heterogeniczności. Pozostałe badania (CHAMPION i REVEAL) cechowała istotna homogenność, pozwalająca na zagregowanie wyników.

Randomizowane badanie kliniczne Krueger 2007 dotyczące oceny efektywności klinicznej ustekinumabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 3 referencjach (2 publikacje pełnotekstowe – Krueger 2007, Reddy 2010 oraz 1 referencja pochodząca ze strony rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov [NCT00320216] – protokół badania). Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (N=320). Natomiast, wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji mITT (N=318). W kryteriach włączenia określono wartość wskaźnika PASI na ≥ 12 . W badaniu wzięło udział 320 pacjentów (ustekinumab 45 mg, 1 dawka=64, ustekinumab 90 mg, 1 dawka=64, ustekinumab 45 mg/tydzień, 4 dawki=64, ustekinumab 90 mg/tydzień, 4 dawki=64, placebo=64).

⁹ Badanie opisano w 4 referencjach pierwotnych – Gordon 2006, Shikhar 2006, Shikhar 2007, Menter 2010.

¹⁰ Badanie opisano w 3 referencjach (2 publikacje pełnotekstowe – Leonardi 2011, Poulin 2014 oraz 1 referencja pochodząca ze strony rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov NCT00735787 – protokół badania).

Randomizowane badanie kliniczne PHOENIX 1 dotyczące oceny efektywności klinicznej ustekinumabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 4 referencjach (3 publikacje pełnotekstowe – Leonardi 2008, Lebowohl 2010, Rich 2014 oraz 1 referencja pochodząca ze strony rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov [NCT00267969] – protokół badania). Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (N=766). Natomiast, wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji mITT (N=765). W kryteriach włączenia określono wartość wskaźnika PASI na ≥ 12 . W badaniu wzięło udział 766 pacjentów (ustekinumab 45 mg=255, ustekinumab 90 mg=256, placebo=255).

Randomizowane badanie kliniczne PHOENIX 2 dotyczące oceny efektywności klinicznej ustekinumabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 4 referencjach (3 publikacje pełnotekstowe – Papp 2008, Langley 2010, Reich 2011 oraz 1 referencja pochodząca ze strony rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov [NCT00307437] – protokół badania). Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (N=1230). Natomiast, wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji mITT (N=1230). W kryteriach włączenia określono wartość wskaźnika PASI na ≥ 12 . W badaniu wzięło udział 1230 pacjentów (ustekinumab 45 mg=409, ustekinumab 90 mg=411, placebo=410).

Randomizowane badanie kliniczne PEARL dotyczące oceny efektywności klinicznej ustekinumabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 2 referencjach (2 publikacje pełnotekstowe – Tsai 2011, Tsai 2012). Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (N=121). Natomiast, wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji mITT (N=121). W kryteriach włączenia określono wartość wskaźnika PASI na ≥ 12 . W badaniu wzięło udział 121 pacjentów (ustekinumab 45 mg=61, placebo=60).

Uwaga AOTMiT: Populacja włączona do badania PEARL nieco różni się od pozostałych badań (dla wszystkich komparatorów) w zakresie odsetka kobiet uczestniczących w badaniu (PEARL – 14.9%, a w pozostałych badaniach ok. 25-35%) oraz nieznacznie w zakresie odsetka pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (PEARL – 14%, pozostałe badania: 20-30%).

Randomizowane badanie kliniczne LOTUS dotyczące oceny efektywności klinicznej ustekinumabu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 1 publikacji pełnotekstowej Zhu 2013. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej przedstawiono dla populacji ITT (N=322). Natomiast, wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji mITT (N=321). W kryteriach włączenia określono wartość wskaźnika PASI na ≥ 12 . W badaniu wzięło udział 322 pacjentów (ustekinumab 45 mg=160, placebo=162).

W analizie wnioskodawcy zidentyfikowano jeszcze badanie Igarashi 2012¹¹ dotyczące oceny efektywności klinicznej ustekinumabu w porównaniu do placebo spełniające kryteria włączenia. Jednak z powodu znacznej różnicy badania Igarashi 2012 w porównaniu z pozostałymi badaniami w zakresie analizowanej populacji chorych – większego nasilenia łuszczycy plackowatej (wskaźnik PASI [średnia]: 29,6 w badaniu Igarashi 2012, w pozostałych badaniach nasilenie choroby było porównywalne (Krueger 2007 [średnia]: 18,8-19,9 (zależnie od grupy), PHOENIX 1 [średnia]: 19,7-20,5, PHOENIX 2 [średnia]: 19,4-20,1 (zależnie od grupy), PEARL [średnia]: 24,1, LOTUS [średnia]: 22,9) niemożliwe było włączenie badania do metaanalizy. Wyniki badania Igarashi 2012 zostały pominięte w niniejszej analizie z powodu ich heterogeniczności. Pozostałe badania (Krueger 2007, PHOENIX 1, PHOENIX 2, PEARL, LOTUS) cechowała istotna homogeniczność, pozwalająca na zagregowanie wyników.

Randomizowane badanie kliniczne de Vries 2013 dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do etanerceptu stosowanych w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 1 doniesieniu konferencyjnym. W kryteriach włączenia (dostępnych na stronie holenderskiego rejestru badań klinicznych¹²) określono wartość wskaźnika PASI na ≥ 10 . W badaniu wzięło udział 48 pacjentów (infliksymab 5 mg/kg [w 0., 2., 6., 14., 22. tygodniu]=25, etanercept 50 mg 2x tydzień=23).

Randomizowane badanie kliniczne Leonardi 2003 dotyczące oceny efektywności klinicznej etanerceptu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 4 referencjach (publikacje pełnotekstowe – Leonardi 2003, Feldman 2005,

¹¹ Badanie opisano w 2 referencjach pierwotnych – Igarashi 2012, Nakagawa 2012.

¹² <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1559>

Gordon 2006, Strober 2008). Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji mITT (N=652). W kryteriach włączenia określono wartość wskaźnika PASI na ≥ 10 . W badaniu wzięło udział 652 pacjentów (etanercept 25 mg/tydzień=160, etanercept 25 mg 2x tydzień=162, etanercept 50 mg 2x tydzień=164, placebo=166).

Randomizowane badanie kliniczne CONSORT dotyczące oceny efektywności klinicznej etanerceptu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 2 referencjach (publikacje pełnotekstowe – Papp 2005, Krueger 2005). Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji mITT (N=583). W kryteriach włączenia określono wartość wskaźnika PASI na ≥ 10 . W badaniu wzięło udział 583 pacjentów (etanercept 25 mg 2x tydzień=196, etanercept 50 mg 2x tydzień=194, placebo=193).

Randomizowane badanie kliniczne Gottlieb 2003 dotyczące oceny efektywności klinicznej etanerceptu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 1 publikacji pełnotekstowej. Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji mITT (N=112). W publikacji brak było informacji czy kryteria włączenia określały wartość wskaźnika PASI wymagane do kwalifikacji do badania. Do badania zostało zakwalifikowanych 148 pacjentów, jednak tylko 112 ostatecznie otrzymało przynajmniej jedną dawkę leku (etanercept 25 mg 2x tydzień=57, placebo=55).

Randomizowane badanie kliniczne van de Kerkhof 2008 dotyczące oceny efektywności klinicznej etanerceptu w porównaniu do placebo stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów opisano w 2 referencjach (publikacje pełnotekstowe – van de Kerkhof 2008, Reich 2009). Wyniki z zakresu skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji mITT (N=142). W kryteriach włączenia określono wartość wskaźnika PASI na ≥ 10 . Do badania zostało zakwalifikowanych 161 pacjentów, 143 zostało zrandomizowanych, ostatecznie 142 pacjentów otrzymało przynajmniej jedną dawkę leku (etanercept 50 mg/tydzień=96, placebo=46).

Uwaga AOTMiT: Populacja włączona do badania van de Kerkhof 2008 nieco różni się od pozostałych badań (dla wszystkich komparatorów) w zakresie odsetka kobiet uczestniczących w badaniu (van de Kerkhof 2008 – średnio 42% [38,5%-45,6% w zależności od grupy], a w pozostałych badaniach ok. 25-35%, PEARL – 14.9%) oraz nieznacznie w zakresie odsetka pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów (van de Kerkhof 2008 – średnio ok. 13% [10,9%-15,6% w zależności od grupy], pozostałe badania: 20-30%, PEARL – ok.14%).

W analizie wnioskodawcy zidentyfikowano jeszcze 4 badania (Tyring 2006¹³, Bagel 2012¹⁴, Gottlieb 2011/NCT00691964, Strober 2011/NCT00710580) dotyczące oceny efektywności klinicznej etanerceptu w porównaniu do placebo spełniające kryteria włączenia. Jednak z powodu stosowania dawek etanerceptu innych niż te zarejestrowane w ChPL w badaniach Tyring 2006, Bagel 2012, Gottlieb 2011, Strober 2011 – zostały one wykluczone z analizy. Ponadto badanie Bagel 2012 różniło się od pozostałych badań w zakresie analizowanej populacji chorych (łagodniejsze nasilenia łuszczycy plackowatej i zajęcie skóry głowy). Pozostałe badania (Leonardi 2003, CONSORT, Gottlieb 2003, van de Kerkhof 2008) cechowała istotna homogenność, pozwalająca na zagregowanie wyników.

Szczegółowy opis metodologii badań włączonych do przeglądu znajduje się w tabeli poniżej.

¹³ Badanie opisano w 4 referencjach (3 publikacje pełnotekstowe – Tyring 2006, Tyring 2007, Krishnan 2007 oraz 1 referencja pochodząca ze strony rejestru badań klinicznych clinicaltrials.gov NCT00111449 – protokół badania).

¹⁴ Badanie opisano w 2 referencjach (2 publikacje pełnotekstowe – Bagel 2012, Tyring 2013).

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
infliksymbab vs placebo				
<p>Chaudhari 2001</p> <p>Chaudhari 2001, Gottlieb 2003a, Gottlieb 2003b, Gottlieb 2003c</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor Inc., Johnson & Johnson</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: tak, zastosowano randomizację blokową. Zaslepienie: podwójne. Opis utraty chorych z badania: Grupa badana I: 1/11 (9,1%*). Grupa badana II: 1/11 (9,1%*). Grupa placebo: 1/11 (9,1%*). Łącznie: 3/33 (9,1%*) w 10. tyg. Skala Jadad: 5/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Jednoośrodkowe (1 ośrodek w Stanach Zjednoczonych) Faza podwójnie zamaskowana: - Okres leczenia: 6 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu) - Okres obserwacji: 10 tygodni. Faza otwarta: okres leczenia/obserwacji: 10.-26. tydzień. Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa). Podejście do testowania hipotezy: superiority (względem placebo)</p>	<p>infliksymbab 5 mg/kg (dożylnie) vs infliksymbab 10 mg/kg (dożylnie) vs grupa kontrolna: placebo.</p> <p>Infliksymbab lub placebo podawano w 0., 2., 6. tygodniu.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> INF I : 5 mg/kg N=11. INF II : 10 mg/kg N=11. Grupa kontrolna: placebo N=11.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorosłe osoby z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, - łuszczycą zajmująca $\geq 5\%$ ciała, - dobry ogólny stan zdrowia, - łuszczycą zdiagnozowana ≥ 6 miesięcy wcześniej. - nieskuteczne leczenie miejscowe kortykosteroidami, - brak zmian w RTG klatki piersiowej w ciągu 1 miesiąca od otrzymania pierwszej dawki leku, - dopuszczalne było stosowanie: środków zmiękczających skórę (emolienty) i szamponów zawierających kwas salicylowy i pogazową smołę. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie terapii miejscowej w ciągu ostatnich 14 dni lub terapii systemowej w ciągu ostatnich 28 dni lub stosowanie przeciwciał monoklonalnych anty-TNF-α, ludzkich lub mysich immunoglobulin, białek fuzyjnych wiążących się z receptorem TNFα lub inne białka fuzyjne, - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem leków biologicznych, - pozytywny wynik testu na obecność wirusa HIV, antygeny powierzchniowego WZW B, WZW C, - w wywiadzie: <ul style="list-style-type: none"> -- uzależnienie od alkoholu lub leków/narkotyków, -- ciężkie zakażenia, takie jak zapalenie wątroby, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, w ciągu ostatnich 3 miesięcy, -- aktywna gruźlica w ciągu ostatnich 3 lat, -- nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat lub limfadenopatia lub splenomegalia stwierdzone w trakcie badania lekarskiego, - klinicznie istotne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych. <p><u>Uwaga AOTMiT:</u> Włączeni pacjenci mieli wskaźnik PASI: ≥ 10</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Ogólna ocena lekarza (PGA) odpowiedzi na leczenie w 10. tygodniu. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Ocena aktywności łuszczycy (PASI) •Odsetek pacjentów z nawrotem choroby •% zmiana względem wartości wstępnych wskaźnika PASI •Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie •Ocena farmakodynamiczna i farmakokinetyczna •Profil bezpieczeństwa

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>SPIRIT</p> <p>Gottlieb 2004, Feldman 2005 NCT00230529</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor Inc.</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: tak, zastosowano metodę <i>adaptive treatment</i>. Zaślepienie: podwójne. Opis utraty chorych z badania: Grupa badana I: 30/99 (30,3%*). Grupa badana II: 18/99 (18,2%*). Grupa placebo: 37/51 (72,5%*). Łącznie: 174/249 (69,9%*) w 30. tyg. Skala Jadad: 5/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: wieloośrodkowe (24 ośrodki w Stanach Zjednoczonych), Okres leczenia: 6 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu). Okres obserwacji: 30 tygodni. Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna), mITT (bezpieczeństwo). Podejście do testowania hipotezy: superiority (względem placebo).</p>	<p>infliksymab 3 mg/kg (dożylnie) vs infliksymab 5 mg/kg (dożylnie) vs grupa kontrolna: placebo.</p> <p>Infliksymab lub placebo podawano w 0., 2., 6. tygodniu.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: infliksymab 3 mg/kg N=99. Grupa badana II: infliksymab 5 mg/kg N=99. Grupa kontrolna: placebo N=51.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - łuszczycza plackowata zdiagnozowana ≥ 6 miesięcy wcześniej, - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem psoralenu-UVA lub inne leczenie systemowe, - wskaźnik PASI: ≥ 12, - łuszczycza zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: środków zmiękczających skórę (emolienty) i szamponów zawierające kwas salicylowy i pogazową smołę. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - inne postaci łuszczycy od łuszczycy plackowatej, - w wywiadzie przewlekła choroba zakaźna lub zakażenie oportunistyczne, - ciężkie zakażenie w ciągu ostatnich 2 miesięcy przed włączeniem do badania, - aktywna lub utajona gruźlica, - ciąża lub plany zajścia w ciążę w ciągu ostatnich 12 miesięcy przed włączeniem do badania, - w wywiadzie choroba limfoproliferacyjna, - aktywny nowotwór złośliwy, - w wywiadzie nowotwór złośliwy zdiagnozowany w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem: raka podstawnokomórkowego skóry, wcześniej usuniętego, bez objawów nawrotu choroby). 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 10. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ogólna ocena lekarza (PGA) w 10. tygodniu odpowiedzi na leczenie. • Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI (ang. Dermatology Life Quality Index) • Czas trwania odpowiedzi na leczenie • Odsetek pacjentów leczonych w 26. Tygodniu • Profil bezpieczeństwa

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>EXPRESS</p> <p>Reich 2005, Reich 2006, Reich 2007, Rich 2008, Reich 2010, NCT00106834</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor, Schering-Plough</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: tak, zastosowano metodę <i>adaptive treatment</i>. Zasłepienie: podwójne. Opis utraty chorych z badania: Grupa badana: 7/77 (9,1%*) w 24. tyg. Grupa placebo: 18/301 (6,0%*) w 24. tyg. Łącznie: 25/378 (6,6%*) w 24. tyg, 14/334 (4,2%*) w 50. tyg. 39/378 (10,3%*).</p> <p>Skala Jadad: 5/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: wieloośrodkowe (32 ośrodki w Europie i Kanadzie) Okres leczenia: 46 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu i co 8 tygodni do 46. tygodnia). Okres obserwacji: 50 tygodni. Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna), mITT (profil bezpieczeństwa). Podejście do testowania hipotezy: superiority (względem placebo)</p>	<p>infliksymab 5 mg/kg (dożylnie). vs grupa kontrolna: placebo.</p> <p>W 24. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie infliksymabem.</p> <p>Infliksymab lub placebo podawano w 0., 2., 6. tygodniu.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: infliksymab N=301. Grupa kontrolna: placebo N=77.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorosłe osoby z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, - łuszczycza zdiagnozowana ≥ 6 miesięcy wcześniej, - kandydaci do leczenia z zastosowaniem fototerapii lub innego leczenia systemowego, - wskaźnik PASI: ≥ 12, - łuszczycza zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: hydrokortyzonu (2,5%) lub jego odpowiednika miejscowo na twarz i/lub pachwiny po 10. tygodniu trwania badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w wywiadzie przebyte ciężkie zakażenia lub ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń, choroba limfoproliferacyjna lub aktywna gruźlica, - wcześniejsze leczenie infliksymabem lub innym antagonistą TNF-α. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 10. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 24. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 10. tygodniu •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali 50% lub 90% poprawę względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI •% poprawa względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI •% poprawa względem wartości wstępnych w 10., 24., 50 tygodniu oceniana za pomocą wskaźnika aktywności łuszczycy paznokci (NAPSI) •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 24., 50. Tygodniu •Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza SF-36 •Profil bezpieczeństwa.

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>EXPRESS II</p> <p>Menter 2007, Feldman 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor, Schering-Plough</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: tak, zastosowano alokację wykorzystując algorytm minimalizacji w metodzie typu <i>biased-coin</i>. Zaślepienie: podwójne. Opis utraty chorych z badania: Grupa badana I: 21/313 (6,7%*) w 14. tyg. Grupa badana II: 17/314 (5,4%*) w 14. tyg. Grupa placebo: 24/208 (11,5%*) w 14. tyg. Łącznie: 62/835 (7,4%*) w 14. tyg, 190/778 (24,4%*) w 50. tyg, 252/835 (30,2%*) łącznie. Skala Jadad: 5/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: wieloośrodkowe (63 ośrodki w Europie, Kanadzie, Stanach Zjednoczonych) Okres leczenia: 6 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu; potem co 8 tygodni lub w razie potrzeby). Okres obserwacji: 50 tygodni. Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna). Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji bezpieczeństwa – brak definicji. Podejście do testowania hipotezy: superiority (względem placebo)</p>	<p>infliksymab 3 mg/kg (dożylnie). vs infliksymab 5 mg/kg (dożylnie). vs grupa kontrolna: placebo.</p> <p>Infliksymab lub placebo podawano w 0., 2., 6. tygodniu. W 14. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie infliksymabem w dawce 5 mg/kg, a pacjenci z grup badanych zostali zrandomizowani do leczenia ciągłego lub w razie konieczności.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: infliksymab 3 mg/kg N=313. Grupa badana II: infliksymab 5 mg/kg N=314. Grupa kontrolna: placebo N=208.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorosłe osoby z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, - kandydaci do leczenia z zastosowaniem fototerapii lub innego leczenia systemowego, - wskaźnik PASI: ≥ 12, - łuszczyca zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - w wywiadzie brak ciężkich zakażeń, choroby limfoproliferacyjnej, aktywnej gruźlicy, - łuszczyca zdiagnozowana ≥ 6 miesięcy wcześniej, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: kortykosteroidów o słabym działaniu miejscowo na twarz i pachwiny po 10. tygodniu trwania badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze leczenie infliksymabem, - stosowanie w trakcie badania terapii miejscowej, fototerapii, terapii systemowej, - stosowanie w trakcie badania leków przeciwreumatycznych modyfikujących przebieg choroby (z wyjątkiem NLPZ w stałych dawkach). 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 10. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 1-2 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 10. tygodniu •Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI w 10. tygodniu i kwestionariusza SF-36 •% poprawa względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI między 16.-30. i 16.-50. Tygodniem •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 50. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali 90% poprawę względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI w 50. tygodniu •Ogólna ocena lekarza (PGA) i ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI w 50. Tygodniu •Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 w 30. i 50. tygodniu •Ocena farmakokinetyczna i ocena występowania przeciwciał anti-infliksymab •Profil bezpieczeństwa

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Yang 2012</p> <p>Yang 2012, NCT01177800</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd.</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: nie, brak opisu. Zaślepienie: podwójne. Opis utraty chorych z badania: Grupa badana: 1/84 (1,2%) w 10. tyg. Grupa kontrolna: 1/45 (2,2%) w 10. tyg. Łącznie: 2/129 (1,6%*) w 10. tyg, 13/127 (10,2%*) w 26. tyg, 15/129 (11,6%*) łącznie. Skala Jadad: 3/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: wieloośrodkowe (8 ośrodków w Chinach) Okres leczenia: 10 tygodni (infuzje w 0., 2., 6. tygodniu, co 8 tygodni do 22. tygodnia). Okres obserwacji: 26 tygodni. Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa). Podejście do testowania hipotezy: superiority (względem placebo)</p>	<p>infliksymbab 5 mg/kg (dożylnie). vs grupa kontrolna: placebo.</p> <p>Infliksymbab lub placebo podawano w 0., 2., 6. tygodniu. W 10. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie infliksymbabem.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: infliksymbab N=84. Grupa kontrolna: placebo N=45.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek 18-65 lat, - łuszczycza zdiagnozowana ≥ 6 miesięcy wcześniej, - nieskuteczne leczenie cyklosporyną, metotreksatem lub acyetryną, - wskaźnik PASI: ≥ 12, - łuszczycza zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - inne postaci łuszczycy od łuszczycy plackowatej, - w wywiadzie przewlekła choroba zakaźna lub ciężkie zakażenie oportunistyczne, - ciężkie zakażenie w ciągu ostatnich 2 miesięcy przed włączeniem do badania, - aktywna lub utajona gruźlica, - ciąża lub plany zajścia w ciążę w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania, - w wywiadzie choroba limfoproliferacyjna, - aktywny nowotwór złośliwy lub wywiadzie nowotwór złośliwy zdiagnozowany w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem: raka podstawnokomórkowego skóry, wcześniej usuniętego, bez objawów nawrotu choroby). 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 10. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Zmiana oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI w 10. tygodniu względem wartości wstępnych •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 10. tygodniu •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$, $\geq 90\%$ lub 100% poprawę względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik ≤ 2 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) •Zmiana oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI •Profil bezpieczeństwa

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
adalimumab vs placebo				
<p>REVEAL</p> <p>Menter 2008, Revicki 2007, Revicki 2008, Mentner 2010, Kimball 2011, Kimball 2012, NCT00237887</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: nie, opis metody randomizacji nie był wystarczająco dokładny. Zaslepienie: podwójne. Opis utraty chorych z badania: Grupa badana: 31/814 (3,8%*) w 16. tyg. Grupa placebo: 43/398 (10,8%*) w 16. tyg. Łącznie: 74/1212 (6,1%*) w 16. tyg, 116/606 (19,1%*) w 52. tyg, 190/1212 (15,7%*) łącznie. Skala Jadad: 4/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: wieloośrodkowe (67 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie) Okres leczenia: 16 tygodni. Okres obserwacji: 52 tygodnie. Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna), mITT (bezpieczeństwo) Podejście do testowania hipotezy: superiority (względem placebo)</p>	<p>adalimumab 80 mg, potem 40 mg co 2. tydzień (podskórnie). vs grupa kontrolna: placebo.</p> <p>W 16. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie adalimumabem.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: adalimumab N=814. Grupa kontrolna: placebo N=398.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - łuszczycza zdiagnozowana ≥ 6 miesięcy wcześniej, - stabilna łuszczycza plackowata w ciągu 2 miesięcy przed włączeniem do badania, - łuszczycza plackowata o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, - łuszczycza zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - wskaźnik PASI: ≥ 12, - ogólna ocena lekarza (PGA) – łuszczycza o co najmniej umiarkowanym nasileniu, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: kortykosteroidów o słabym lub umiarkowanym działaniu miejscowo na dłoń, stopy, twarz i obszary wyprzeniowe, - kobiety w wieku rozrodczym stosujące antykoncepcję, - pacjenci z utajoną gruźlicą zostali dopuszczeni do badania, jeśli wcześniej byli leczeni profilaktycznie lub rozpoczęli leczenie profilaktyczne przed przyjęciem badanego leku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w wywiadzie objawy neurologiczne wskazujące na chorobę demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego, - w wywiadzie nowotwór lub choroba limfoproliferacyjna (inny niż skutecznie leczony rak skóry niebędący czerniakiem lub nowotwór in situ macy). 	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 16. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI •Odsetek pacjentów, u których skuteczność leczenia uległa redukcji między 33.-52. tygodniem <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Ogólna ocena lekarza (PGA) odpowiedzi na leczenie w 4., 12, 24. tygodniu •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 4., 8., 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 90\%$ i 100% poprawę względem wartości wstępnych w 4., 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI •Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza SF-36 w 4., 16. tygodniu •Ogólna ocena nasilenia choroby dokonana przez pacjenta (PGA) w 4., 16. tygodniu •Ocena nasilenia świądu związanego z łuszczycą w skali VAS w 4., 16. tygodniu •Ocena nasilenia bólu związanego z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów w skali VAS w 4., 16. tygodniu •Ocena jakości życia w odniesieniu do pracy i aktywności mierzona z zastosowaniem kwestionariusza WPAISHP (ang. <i>Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Specific Health Problem</i>) w 16. tygodniu •Profil bezpieczeństwa

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>CHAMPION</p> <p>Saurat 2008, Revicki 2008, Reich 2010, Saurat 2011, Navarini 2011, Navarini 2012, Navarini 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Abbott Laboratories</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: tak, zastosowano randomizację blokową. Zaslepienie: podwójne. Opis utraty chorych z badania: Grupa badana: 4/108 (3,7%). Grupa kontrolna I: 5/53 (9,4%). Grupa kontrolna II: 6/110 (5,5%). Łącznie: 15/271 (5,5%) w 16. tygodniu. Skala Jadad: 5/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: wieloośrodkowe (28 ośrodków w Europie i Kanadzie) Okres leczenia: 16 tygodni. Okres obserwacji: 26 tygodni. Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna), mITT (bezpieczeństwo) Podejście do testowania hipotezy: <i>superiority</i> względem placebo i <i>non-inferiority</i> względem metotreksatu.</p>	<p>adalimumab 80 mg, potem 40 mg co 2. tydzień (podskórnie). vs grupa kontrolna I: placebo. vs grupa kontrolna II: metotreksat 25 mg/tydzień (doustnie).</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: adalimumab N=108. Grupa kontrolna I: placebo N=53. Grupa kontrolna II: metotreksat N=110.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, - łuszczycą zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - wskaźnik PASI: ≥ 10, - łuszczycą zdiagnozowaną ≥ 12 m-cy wcześniej, - stabilna łuszczycą plackowatą w ciągu 2 miesięcy przed włączeniem do badania, - kandydaci do leczenia systemowego lub fototerapii, pomimo leczenia miejscowego z aktywną łuszczycą, - pacjenci wcześniej nieleczeni z zastosowaniem metotreksatu i antagonisty TNF, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: szamponów bez kortykosteroidów, bezbarwnych środków zmiękczających skórę (emolienty), kortykosteroidów o słabym działaniu miejscowo na dłonie, stopy, twarz, obszary ze stanem zapalnym i pachwiny, ale nie w ciągu 24 godzin przed wizytą kontrolną, - kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni stosujący antykoncepcję, - zdolność do samodzielnego wykonywania iniekcji lub obecność wykwalifikowanej osoby wykonującej iniekcje, - pacjenci z utajoną gruźlicą zostali dopuszczeni do badania, jeśli wcześniej byli leczeni profilaktycznie lub rozpoczęli leczenie profilaktyczne przed przyjęciem badanego leku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - w wywiadzie klinicznie istotna choroba hematologiczna, nerek lub wątroby lub nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, - w wywiadzie choroba demielinizacyjna, nowotwór lub choroba limfoproliferacyjna (inny niż skutecznie leczony nieprzrzutowy rak skóry kolczystokomórkowy lub podstawnokomórkowy i/lub nowotwór in situ macicy), - zaburzenia odporności. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 16. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ lub ≥ 90 lub 100% poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI w 1., 2., 4., 8., 12., 16. tygodniu • Ogólna ocena lekarza (PGA) odpowiedzi na leczenie w 1., 2., 4., 8., 12., 16. tygodniu • Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza EQ-5D w 16. tygodniu • Ogólna ocena nasilenia choroby dokonana przez pacjenta (PGA) w 16. tygodniu • Ocena nasilenia świądu związanego z łuszczycą w skali VAS w 16. tygodniu • Ocena nasilenia bólu związanego z łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów w skali VAS w 16. tygodniu • Profil bezpieczeństwa

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
ustekinumab vs placebo				
<p>Krueger 2007</p> <p>Krueger 2007, Reddy 2010, NCT00320216</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor, Malvern, PA</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: nie, brak opisu. Zasłepienie: podwójne. Opis utraty chorych z badania: Grupa badana I: 8/64 (12,5%*) w 16. tyg. Grupa badana II: 4/64 (6,3%*) w 16. tyg. Grupa badana III: 3/64 (4,7%*) w 16. tyg. Grupa badana IV: 4/64 (6,3%*) w 16. tyg. Grupa kontrolna: 13/64 (20,3%*) w 16. tyg Łącznie: 32/320 (10,0%*) w 16. tyg, 54/320 (16,9%*) w 32. tygodniu. Skala Jadad: 4/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: wieloośrodkowe (46 ośrodków w różnych krajach), Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 32 tygodnie. Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna), mITT (bezpieczeństwo) Podejście do testowania hipotezy: superiority (względem placebo)</p>	<p>I: ustekinumab 45 mg, 1 dawka (podskórnio). vs II: ustekinumab 90 mg, 1 dawka (podskórnio). vs III: ustekinumab 45 mg/tydzień, 4 dawki (podskórnio). vs IV: ustekinumab 90 mg/tydzień, 4 dawki (podskórnio). vs grupa kontrolna: placebo.</p> <p>W 20. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie ustekinumabem.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> I: ustekinumab 45 mg, 1 dawka N=64. II: ustekinumab 90 mg, 1 dawka N=64. III: ustekinumab 45 mg/tydzień, 4 dawki N=64. IV: ustekinumab 90 mg/tydzień, 4 dawki N=64. Grupa kontrolna: placebo N=64.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - łuszczycza plackowata zdiagnozowana ≥ 6 miesięcy wcześniej, - kandydaci do leczenia systemowego lub fototerapii, - wskaźnik PASI: ≥ 12, - łuszczycza zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - pisemna zgoda na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - łuszczycza w innej postaci niż łuszczycza plackowata, - ostatnio przebyte ciężkie zakażenie ogólne lub miejscowe, - aktywna lub utajona gruźlica, astma lub w wywiadzie nowotwór złośliwy zdiagnozowany w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem leczonego raka podstawnokomórkowego skóry), - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem leku oddziałującego na IL-12 lub IL-23, - konwencjonalna terapia systemowa stosowana w ciągu ostatnich 4 tygodni, - leczenie miejscowe łuszczycy w ciągu ostatnich 2 tygodni. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Ocena zajętej przez łuszczycę powierzchni ciała i nasilenia choroby mierzona za pomocą PASI •Ogólna ocena lekarza (PGA) •Ocena jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI •Ocena zmian łuszczycowych i odporności •Profil bezpieczeństwa.

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>PHOENIX 1</p> <p>Leonardi 2008, Lebowohl 2010, Rich 2014, NCT00267969</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor Inc.</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: nie, brak opisu. Zaslepienie: podwójne. Opis utraty chorych z badania: Grupa badana I: 1/255 (0,4%*) w 12. tyg. Grupa badana II: 11/255 (4,3%*) w 12. tyg. Grupa placebo: 12/255 (4,7%*) w 12. tyg. Łącznie: 24/766 (3,1%*) w 12. tyg, 299/482 (39,0%*) w 76. tyg. Skala Jadad: 4/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: wieloośrodkowe (48 ośrodków w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Belgii); Okres leczenia: 12 tygodni (podanie w 0., 4. tygodniu, potem co 12 tygodni). Okres obserwacji: 76 tygodni. Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna), mITT (bezpieczeństwo). Podejście do testowania hipotezy: superiority (względem placebo)</p>	<p>Grupa badana I: ustekinumab 45 mg (podskórnie). vs Grupa badana II: ustekinumab 90 mg (podskórnie). vs grupa kontrolna: placebo.</p> <p>Ustekinumab podawany w 0., 4. tygodniu, potem co 12 tygodni. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie ustekinumabem.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: ustekinumab 45 mg N=255. Grupa badana II: ustekinumab 90 mg N=256. Grupa kontrolna: placebo N=255.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - łuszczyca plackowata zdiagnozowana ≥ 6 miesięcy wcześniej, - kandydaci do leczenia systemowego lub fototerapii, - wskaźnik PASI: ≥ 12, - łuszczyca zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - w wywiadzie brak objawów aktywnej gruźlicy, pacjenci z utajoną gruźlicą zostali dopuszczeni do badania, jeśli rozpoczęli leczenie przed przyjęciem badanego leku lub w trakcie pierwszego podania leku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - łuszczyca w innej postaci niż łuszczyca plackowata, - ostatnio przebyte ciężkie zakażenie ogólne lub miejscowe, - w wywiadzie nowotwór złośliwy (z wyjątkiem leczonego raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry zdiagnozowanego w ciągu ostatnich 5 lat), - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem leku oddziałującego na IL 12 lub IL 23, - stosowanie leków biologicznych lub eksperymentalnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy, - konwencjonalna terapia systemowa lub fototerapia stosowana w ciągu ostatnich 4 tygodni, - leczenie miejscowe łuszczycy w ciągu ostatnich 2 tygodni. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 12. tygodniu •Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych w 12. tygodniu •Ocena jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza WLQ (ang. <i>Work Limitations Questionnaire</i>) i skali VAS względem wartości wstępnych w 12. tygodniu •Ocena nasilenia lęku i depresji mierzona za pomocą skali HADS (ang. <i>Hospital Anxiety and Depression Scales</i>) względem wartości wstępnych w 12. tygodniu •Profil bezpieczeństwa

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>PHOENIX 2</p> <p>Papp 2008, Langley 2010, Reich 2011, NCT00307437</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centror Inc.</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: nie, brak opisu. Zaślepienie: tak, podwójne. Opis utraty chorych z badania: Grupa badana I: 6/409 (1,5%*) w 12. tyg. Grupa badana II: 9/411 (2,2%*) w 12. tyg. Grupa placebo: 18/410 (4,4%*) w 12. tyg. Łącznie: 33/1230 (2,7%*) w 12. tyg, 108/963 (11,2%*) w 28. tyg, 8/234 (3,4%*) w 52. tyg. Skala Jadad: 4/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Wieloośrodkowe (70 ośrodków w Europie, Stanach Zjednoczonych i Kanadzie) Okres leczenia: 12 tygodni (podanie w 0., 4. tygodniu, potem co 12 tygodni). Okres obserwacji: 52 tygodnie. Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna), mITT (bezpieczeństwo). Podejście do testowania hipotezy: superiority (względem placebo)</p>	<p>I: ustekinumab 45 mg (podskórnio). vs II: ustekinumab 90 mg (podskórnio). vs grupa kontrolna: placebo.</p> <p>Ustekinumab podawany w 0., 4. tygodniu, potem co 12 tygodni. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie ustekinumabem.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: ustekinumab 45 mg N=409. Grupa badana II: ustekinumab 90 mg N=411. Grupa kontrolna: placebo N=410.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - łuszczycza plackowata zdiagnozowana ≥ 6 miesięcy wcześniej, - wskaźnik PASI: ≥ 12, - łuszczycza zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - kandydaci do leczenia systemowego lub fototerapii, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - w wywiadzie brak objawów aktywnej gruźlicy, pacjenci z utajoną gruźlicą zostali dopuszczeni do badania, jeśli rozpoczęli leczenie przed przyjęciem badanego leku lub w trakcie pierwszego podania leku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - łuszczycza w innej postaci niż łuszczycza plackowata, - ostatnio przebyte ciężkie zakażenie ogólne lub miejscowe, - w wywiadzie nowotwór złośliwy (z wyjątkiem leczonego raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry zdiagnozowanego w ciągu ostatnich co najmniej 5 lat), - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem leku oddziałującego na IL-12 lub IL-23, - stosowanie leków biologicznych lub eksperymentalnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub 5 okresów półtrwania leku, - konwencjonalna terapia systemowa lub fototerapia stosowana w ciągu ostatnich 4 tygodni, - leczenie miejscowe łuszczycy w ciągu ostatnich 2 tygodni. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 12. tygodniu •Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych w 12. tygodniu •Ocena jakości życia mierzona za pomocą kwestionariusza WLQ i skali VAS względem wartości wstępnych w 12. tygodniu •Ocena nasilenia leku i depresji mierzona za pomocą skali HADS względem wartości wstępnych w 12. tygodniu •Profil bezpieczeństwa

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>PEARL</p> <p>Tsai 2011, Tsai 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Centocor Inc.</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: nie, brak opisu. Zaślepienie: podwójne. Opis utraty chorych z badania: Grupa badana: 4/61 (6,6%*) w 12. tyg. Grupa kontrolna: 5/60 (8,3%*) w 12. tyg. Łącznie: 9/121 (7,4%*) w 12. tyg, 22/121 (18,2%*) w 36. tygodniu. Skala Jadad: 4/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Wieloośrodkowe (13 ośrodków w Korei i na Tajwanie) Okres leczenia: 12 tygodni (podanie w 0., 4., 16. tygodniu). Okres obserwacji: 36 tygodni. Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna), mITT (bezpieczeństwo). Podejście do testowania hipotezy: superiority (względem placebo)</p>	<p>ustekinumab 45 mg (podskórnym). vs grupa kontrolna: placebo.</p> <p>Ustekinumab podawany w 0., 4. 16. tygodniu. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie ustekinumabem.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: ustekinumab 45 mg N=61. Grupa kontrolna: placebo N=60.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 20 lat, - pochodzenie koreańskie lub tajwańskie, - zdiagnozowana łuszczycy plackowata, - wskaźnik PASI: ≥ 12, - łuszczycy zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - kandydaci do leczenia systemowego lub fototerapii, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - pacjenci z nowo zdiagnozowaną utajoną gruźlicą zostali dopuszczeni do badania, jeśli wykluczono aktywną postać gruźlicy i zastosowano odpowiednie leczenie postaci utajonej (np. izoniazyd) przed przyjęciem badanego leku lub w trakcie pierwszego podania leku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie terapii biologicznej w ciągu ostatnich 3 miesięcy przed randomizacją, - terapia systemowa lub fototerapia stosowana w ciągu ostatnich 4 tygodni przed randomizacją, - leczenie miejscowe łuszczycy w ciągu ostatnich 2 tygodni przed randomizacją, - w wywiadzie przewlekła lub nawracająca choroba zakaźna lub nowotwór. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 12. tygodniu •Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych w 12. tygodniu •Profil bezpieczeństwa

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>LOTUS</p> <p>Zhu 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Janssen Research & Development</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: nie, brak opisu. Zaślepienie: podwójne. Opis utraty chorych z badania: 3/160 (1,9%*) w grupie badanej oraz 3/162 (1,9%*) w grupie kontrolnej. Skala Jadad: 3/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Wieloośrodkowe (14 ośrodków w Chinach) Okres leczenia: 12 tygodni (podanie w 0., 4. tygodniu). Okres obserwacji: 36 tygodni. Typ analizy: ITT (skuteczność kliniczna), mITT (bezpieczeństwo). Podejście do testowania hipotezy: superiority (względem placebo)</p>	<p>ustekinumab 45 mg (podskórnym). vs grupa kontrolna: placebo.</p> <p>Ustekinumab podawany w 0., 4. tygodniu. W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie ustekinumabem.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: ustekinumab N=160. Grupa kontrolna: placebo N=162.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - pochodzenie chińskie, - łuszczycy plackowata zdiagnozowana ≥ 6 miesięcy wcześniej, - łuszczycy zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - wskaźnik PASI: ≥ 12, - w wywiadzie brak aktywnej lub utajonej gruźlicy przed rejestracją do badania, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - pacjenci z nowo zdiagnozowaną utajoną gruźlicą zostali dopuszczeni do badania, jeśli wykluczono aktywną postać gruźlicy i zastosowano odpowiednie leczenie postaci utajonej przed przyjęciem badanego leku lub w trakcie pierwszego podania leku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - łuszczycy w innej postaci niż łuszczycy plackowata, - w wywiadzie utajona lub aktywna gruźlica, - objawy ciężkie, postępującej lub niekontrolowanej choroby. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali wskaźnik 0-1 w ogólnej ocenie lekarza (PGA) w 12. tygodniu • Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych w 12. tygodniu • Profil bezpieczeństwa
infliksymbab vs etanercept – porównanie bezpośrednie				
<p>de Vries 2013</p> <p>de Vries 2013 (doniesienie konferencyjne)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Schering-Plough</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: brak opisu. Zaślepienie: brak danych. Opis utraty chorych z badania: Łącznie: 26*/48 (54,2%*) w 48. tygodniu. Skala Jadad: 2/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Jednoośrodkowe (1 ośrodek w Holandii) Okres leczenia: 24 tygodnie. Okres obserwacji: 1 rok. Typ analizy: Brak danych Podejście do testowania hipotezy: brak danych</p>	<p>infliksymbab 5 mg/kg (dożylnie) w 0., 2., 6., 14., 22. tygodniu. vs etanercept 50 mg (podskórnym) 2x tydzień.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdiagnozowana łuszczycy plackowata. <p>Brak charakterystyki wyjściowej pacjentów w doniesieniu konferencyjnym.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: infliksymbab N=25. Grupa kontrolna: etanercept N=23.</p> <p><u>Uwaga AOTMiT:</u> opublikowane doniesienie konferencyjne zawiera niewielką ilość danych. Więcej danych dotyczących badania jest dostępne na stronie holenderskiego rejestru badań klinicznych [http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1559].</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. i 24. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocena jakości życia • Ogólna ocena stanu zdrowia • Zadowolenie z leczenia • Czas trwania remisji • Profil bezpieczeństwa

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
etanercept vs placebo				
<p>Leonardi 2003</p> <p>Leonardi 2003, Feldman 2005, Gordon 2006, Strober 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Immunex, Seattle</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: tak, zastosowano randomizację blokową. Zaślepienie: podwójne. Opis utraty chorych z badania: Łącznie: 39*/652 (6%) w 12. tygodniu, 78*/652 (12%) w 24. tygodniu. Skala Jadad: 5/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Wieloośrodkowe (47 ośrodków w Stanach Zjednoczonych) Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 24 tygodnie. Typ analizy: mITT (skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo). Podejście do testowania hipotezy: superiority (względem placebo)</p>	<p>I: etanercept 25 mg/tydzień (podskórnie). vs II: etanercept 25 mg 2x tydzień (podskórnie). vs III: etanercept 50 mg 2x tydzień (podskórnie). vs grupa kontrolna: placebo.</p> <p>W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie etanerceptem.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana I: etanercept 25 mg/tydzień N=160. Grupa badana II: etanercept 25 mg 2x tydzień N=162. Grupa badana III: etanercept 50 mg 2x tydzień N=164. Grupa kontrolna: placebo N=166.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wiek ≥ 18 lat, - aktywna, klinicznie stabilna łuszczycza plackowata, - łuszczycza zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - wskaźnik PASI: ≥ 10, - pacjenci wcześniej leczeni z zastosowaniem fototerapii lub terapii systemowej ≥ 1 raz lub byli kandydatami do leczenia, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: kortykosteroidów o słabym lub umiarkowanym działaniu w stałej dawce miejscowo na skórę głowy, pach i pachwin. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - inna forma łuszczycy od łuszczycy plackowatej, - inne aktywne choroby skóry, które mogłyby wpłynąć na wyniki leczenia, - wcześniejsze leczenie etanerceptem lub przeciwciałem TNF, - identyfikacja przeciwciała anty-CD4 lub białek fuzyjnych interleukina2-toksyna błonicy w ciągu ostatnich 6 miesięcy, - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem leków biologicznych, eksperymentalnych, fototerapii psoralen-UVA, kortykosterydów systemowych lub terapii systemowej w ciągu ostatnich 4 tygodni, - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem fototerapii UVB, kortykosteroidów miejscowych, analogów witaminy A lub D, antralin w ciągu ostatnich 2 tygodni, - stosowanie antybiotyków w ciągu ostatniego tygodnia. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ lub $\geq 90\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI •Ogólna ocena lekarza (PGA) w 12. tygodniu •Ogólna ocena pacjenta (ang. <i>Patient's Global Assessment of Psoriasis</i>) w 12. tygodniu •Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI względem wartości wstępnych w 12. tygodniu •Wpływ leczenia na poziom białka C-reaktywnego względem wartości wstępnych w 12. tygodniu •Profil bezpieczeństwa

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

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

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>van de Kerkhof 2008</p> <p>van de Kerkhof 2008, Reich 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Pharmaceuticals.</p>	<p>Rodzaj badania: RCT Grupy: równoległe Opis metody randomizacji: nie, brak opisu. Zaslepienie: podwójne. Opis utraty chorych z badania: Grupa badana: 6/96 (6,3%*) w 12. tyg. Grupa kontrolna: 10/46 (21,7%*) w 12. tyg. Łącznie: 16/143 (11,2%*) w 12. tyg, 4/126 (3,2%*) w 24. tyg. Skala Jadad: 3/5; Klasyfikacja AOTM: IIa; Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: Wieloośrodkowe (9 ośrodków w Europie) Okres leczenia: 12 tygodni. Okres obserwacji: 24 tygodnie. Typ analizy: mITT (skuteczność i bezpieczeństwo) Podejście do testowania hipotezy: superiority (względem placebo)</p>	<p>etanercept 50 mg/tydzień (podskórnie). vs grupa kontrolna: placebo.</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Grupa badana: etanercept N=96. Grupa kontrolna: placebo N=46.</p> <p>W 12. tygodniu pacjenci z grupy kontrolnej rozpoczęli leczenie etanerceptem.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dorośli chorzy z klinicznie stabilną łuszczycą plackowatą, - łuszczycą zajmująca $\geq 10\%$ ciała, - wskaźnik PASI: ≥ 10, - wcześniejsze nieskuteczne leczenie lub nietolerancja lub przeciwwskazania do leczenia z zastosowaniem fototerapii lub terapii systemowej w odpowiednio dobranej dawce i przez odpowiednio długi czas, - pisemna zgoda na udział w badaniu, - dopuszczalne było stosowanie: kortykosteroidów o słabym lub umiarkowanym działaniu miejscowo na skórę głowy, pach i pachwin, w stałych dawkach stosowanych od ≥ 2 tygodni przed wstępną wizytą kontrolną i przez cały okres fazy podwójnie zamaskowanej badania. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - inna forma łuszczycy od łuszczycy plackowatej, - inne choroby skóry, które mogłyby wpłynąć na wyniki leczenia, - ciężkie zakażenie w ciągu 1 miesiąca przed fazą przesiewową lub wstępną wizytą kontrolną, - wskaźnik masy ciała (BMI) > 38 kg/m², - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem etanerceptu, przeciwciał lub inhibitorów TNF, - stosowanie alefaceptu, efalizumabu, leków anty-CD4 lub białka fuzyjnego interleukina 2 – błonica w ciągu ostatnich 6 miesięcy, - stosowanie fototerapii UVA lub UVB, psoralenu i UVA fototerapii, terapii systemowej (metotreksat, cyklosporyna, acytretyna, fumarany) lub kortykosteroidów pozajelitowo w ciągu ostatniego miesiąca, - stosowanie kortykosteroidów o silnym działaniu, preparatów analogów witaminy A lub witaminy D, ditranolu lub inhibitorów kalcyneuryny (pimekrolimus lub takrolimus) miejscowo w ciągu ostatnich 2 tygodni. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych w 12. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ lub $\geq 90\%$ poprawę względem wartości wstępnych ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. • Odsetek pacjentów, którzy uzyskali 100% poprawę względem wartości wstępnych w 24. tygodniu ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. • % poprawa względem wartości wstępnych oceniana za pomocą wskaźnika PASI. • Ogólna ocena lekarza (PGA). • Ogólna ocena pacjenta (ang. <i>Patient's Global Assessment of Psoriasis</i>). • Zmiana jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI i kwestionariusza EQ-5D względem wartości wstępnych w 12. tygodniu. • Funkcjonalna ocena zmęczenia chorych poddawanych leczeniu przewlekłej choroby mierzonej w skali FACIT-F w 12. tygodniu. • Profil bezpieczeństwa.

* Wartości obliczone przez autorów analizy wnioskodawcy.

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

Powyższa tabela została uzupełniona na podstawie danych z AKL wnioskodawcy oraz zweryfikowana z odnośnymi publikacjami. W analizie wnioskodawcy, autorzy przedstawiali dane niektórych badań (badanie Torii 2010), które nie zostały włączone do metaanalizy (z powodu za dużej heterogeniczności), natomiast nie włączali wyników innych badań nie włączonych do metaanalizy; pojęcia populacji ITT, mITT i PP były mieszane, ale były to nieścisłości o niewielkim znaczeniu dla analizy.

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

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

[Źródło: opracowane własne na podstawie AKL wnioskodawcy]

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wszystkie włączone do analizy badania kliniczne są badaniami eksperymentalnymi z randomizacją (podtyp IIA) według klasyfikacji doniesień naukowych, typu *superiority* (względem placebo). W skali GRADE metodyka większości badań została oceniona wysoko (badania randomizowane i podwójnie zamaskowane), a w skali Jadad badania Chaudhari 2001, SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, CHAMPION, Leonardi 2003, Gottlieb 2003 oceniono na 5 punktów, badania REVEAL, Krueger 2007, PHOENIX 1, PHOENIX 2, PEARL, CONSORT na 4 punkty (brak opisu zamaskowania lub niedokładny opis zastosowanej metody randomizacji), a badania Yang 2012, LOTUS, van de Kerkhof 2008 na 3 punkty (brak opisu zamaskowania i randomizacji). Jedyne zidentyfikowane badanie bezpośrednio porównujące infliksymab z wybranym komparatorem (etanerceptem) [de Vries 2013] oceniono na 2 punkty w skali Jadad (brak opisu metody randomizacji i brak informacji czy badanie było zamaskowane), a metodykę oceniono w skali GRADE jako średnią, co wynika jednak z faktu, że badanie dotychczas opublikowano jedynie w postaci doniesienia konferencyjnego.

Nie odnaleziono informacji, że w którymkolwiek badaniu uczestniczyłyby ośrodki z Polski.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

Podstawowym ograniczeniem, które może wpływać na stopień niepewności uzyskanych wyników i wyciągniętych wniosków jest to, że:

- „nie zidentyfikowano wiarygodnych randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących infliksymab z adalimumabem i ustekinumabem,”
- „odnaleziono jedynie doniesienie konferencyjne przedstawiające wyniki randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego infliksymab z etanerceptem,”
- „porównanie infliksymabu z adalimumabem, ustekinumabem, etanerceptem oparto na porównaniach pośrednich z wykorzystaniem wspólnego komparatora, które zawsze jest obarczone pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodycznym w postaci porównania poprzez wspólny komparator dwóch różnych doświadczeń klinicznych,”
- „zidentyfikowane badania kliniczne uwzględniały populację pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, z tego względu nie było możliwe oddzielne przeprowadzenie porównania infliksymabu z placebo w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej oraz porównania infliksymabu z aktywnymi komparatorami (adalimumabem, ustekinumabem, etanerceptem) w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej,”
- „w przypadku niektórych punktów końcowych konieczne było przeliczenie wartości błędu standardowego (SE) lub przedziału ufności (CI) na odchylenie standardowe (SD) w celu przeprowadzenia obliczeń za pomocą programu StatsDirect,”
- „wyniki przedstawiono dla krótkiego okresu obserwacji (10–16 tygodni),”
- „w analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku: angielskim, francuskim, niemieckim i polskim,”
- „placebo nie jest odpowiednim komparatorem do porównania z infliksymabem w analizowanym wskazaniu nie odpowiada bowiem praktyce klinicznej w przypadku leczenia pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą w warunkach polskich; jednocześnie nie odnaleziono badań klinicznych, które umożliwiłyby porównanie infliksymabu do aktualnej praktyki klinicznej w leczeniu chorych z łuszczycą w Polsce; z tego powodu ograniczono się do przedstawienia badań klinicznych dotyczących porównania infliksymabu z placebo.”

Ograniczenia wskazane przez analityków Agencji:

- populacja analizowana w badaniach nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej w zakresie wskaźnika PASI (wnioskowana wartość współczynnika PASI wynosi ≥ 10 i taka wartość była podana jedynie w 4 [na 17] włączonych badań klinicznych w kryteriach włączenia; kryterium włączenia większości badań było PASI ≥ 12),
- ograniczenia metodyki: w części badań niedokładny opis lub brak opisu randomizacji oraz brak opisu metody zaślepienia; jedyne badanie porównujące bezpośrednio infliksymab z komparatorem [de Vries 2013] oceniono na 2 (na 5) punkty w skali Jadad;
- uwzględnienie badania Torii 2010 w badaniach włączonych do analizy, a następnie wykluczenie go z metaanalizy – inne zidentyfikowane badania nie zostały uwzględnione w „badaniach włączonych”;

- brak jest badań klinicznych oceniających efektywność wnioskowanego leku Remsima, wszystkie włączone badania dotyczą leku Remicade.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ilościowa oraz jakościowa synteza wyników w analizie efektywności klinicznej przedłożonej przez wnioskodawcę jest przejrzysta i czytelna. Dane dla wszystkich analizowanych punktów końcowych zaprezentowano w formie tabelarycznej oraz opisowej.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie: korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, **RB**) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – **NNT** (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub **NNH** (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej technologii wnioskowanej przez określony czas wiąże się z brakiem wystąpienia jednego dodatkowego, korzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p. Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, **RR**) i 95% przedziału ufności (95% CI), parametru bezwzględnego – **NNT** lub **NNH** i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p.

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, **OR**) obliczanego metodą Peto.

Ze względu na fakt, że w analizie ekonomicznej przedstawiono wszystkie parametry RB/RR, OR, Peto OR i **RD** (ang. *Risk Difference*) oraz ponieważ część opracowań (badań) wtórnych przedstawiała wyniki dotyczące parametru RD, również w niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki za pomocą parametrów RB, Peto OR, OR i RD w odniesieniu do istotnych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej (poprawa o 75%, 50% lub 90% oceniana za pomocą wskaźnika PASI). Postępowanie takie miało na celu wyeliminowanie błędu systematycznego wynikającego wyłącznie z wybranej metody oceny różnicy w skuteczności. Takie same wnioski wynikające z obliczeń z zastosowaniem parametrów RD i OR i podobne wnioski z zastosowaniem parametru Peto OR sugerują, że te metody lepiej odzwierciedlają dostępne dane z badań klinicznych niż te wynikające z obliczeń z zastosowaniem parametru RB. Należy mieć również na uwadze istotną dysproporcję liczby pacjentów w grupach leczonych z zastosowaniem leków i placebo oraz niską liczbę zdarzeń w grupach placebo, co istotnie ogranicza wiarygodność metody Peto OR. Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości średniej ważonej różnicy (ang. *Weighted Mean Difference*, **WMD**) lub średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, **MD**) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR/Peto OR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*) posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora. Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności przeprowadzenia porównania pośredniego [Song 2003] większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy, iż wyniki porównania pośredniego w zadowalający sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznych interwencji medycznych [Vandermeer 2007, Edwards 2009, Lu 2004, Song 2000]. Wykonując porównanie pośrednie opierano się na modelu Buchera. W modelu tym dla obliczenia porównania pośredniego dla leku A vs C przy posiadanych porównaniach bezpośrednich dla A vs B i C vs B.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania wnioskowanej technologii – infliksymabu – z wybranymi komparatorami (refundowanymi technologiami opcjonalnymi) – adalimumabem, ustekinumabem, etanerceptem, w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone zostało porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do interwencji wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano wiarygodne randomizowane badania kliniczne dotyczące oceny efektywności klinicznej infliksymabu stosowanego w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej (PASI ≥ 12) u dorosłych pacjentów w porównaniu do placebo. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych dotyczących oceny efektywności klinicznej infliksymabu w porównaniu do placebo w leczeniu wyłącznie ciężkiej łuszczycy plackowatej (PASI ≥ 18) czy też wyłącznie umiarkowanej łuszczycy plackowatej ($18 > \text{PASI} \geq 10$). Z powyższych względów w niniejszym opracowaniu uwzględniono badania kliniczne dotyczące leczenia chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (PASI ≥ 10).

W wyniku przeszukania medycznych baz danych zidentyfikowano 7 badań, w których porównywano infliksymab z placebo. Ze względu na podobieństwa w: metodyce badań, charakterystyce populacji pacjentów, schematu leczenia, okresu leczenia, analizowanych punktów końcowych, możliwe było przeprowadzenia metaanalizy wyników z 5 badań (Chaudhari 2001, SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Yang 2012). Dodatkowo, w badaniach SPIRIT i EXPRESS uwzględniono w analizie bezpieczeństwa również dane z okresu obserwacji wynoszące 24 i 30 tygodni.

W poniższej analizie przedstawiono wyłącznie wyniki dla dawki infliksymabu wynoszącej 5 mg/kg, która była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima. Nie przedstawiano wyników dla dawek infliksymabu wynoszących 3 mg/kg oraz 10 mg/kg.

Z uwagi na brak badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie infliksymabu względem adalimumabu i ustekinumabu w analizowanym wskazaniu, zdecydowano się na przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora (placebo) – badania REVEAL i CHAMPION (adalimumab), Krueger 2007, PHOENIX 1, PHOENIX 2, PEARL, LOTUS (ustekinumab). Natomiast w przypadku porównania infliksymabu względem etanerceptu zidentyfikowano jedno badanie bezpośrednie (de Vries 2013). Zostało ono jednak opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego, z powodu czego cechuje się mniejszą wiarygodnością. Z tego powodu przeprowadzono także porównanie pośrednie infliksymabu względem etanerceptu (przez placebo) – badania Leonardi 2003, CONSORT, Gottlieb 2003, van de Kerkhof 2008.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu Chaudhari 2001 był odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie, u których ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0-1. Natomiast w pozostałych badaniach dotyczących porównania infliksymabu oraz wszystkich komparatorów vs placebo pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

INF vs ADA vs UST vs ETA we wskazaniu łuszczycy w stopniu umiarkowanym do ciężkiego**Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności INF vs ADA vs UST vs ETA – ogólna ocena lekarza (PGA).**

Punkt końcowy	Porównanie	Badanie	czas obserw.	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora – PLC n/N (%)	RB /Peto OR (95% CI)	p	NNT (95% CI)	
Pacjenci odpowiadający na leczenie - ogólna ocena lekarza (PGA), wartość wskaźnika 0-1	Infliksymab vs placebo	Chaudhari 2001 #	10 tyg.	9/11 (82)	1/11 (9*)	9,00 [2,04; 51,07]	<0,05*	2 [2; 4]	
		SPiRiT		89/99 (89,9)	5/51 (9,8)	9,17 [4,27; 21,15]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 2]	
		EXPRESS		242/292 (83)	3/77 (4)	21,27 [7,64; 62,20]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 2]	
		EXPRESS II		239*/314 (76,0)	2*/208 (1,0)	79,16 [22,11; 288,55]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 2]	
		Yang 2012		74/84 (88,1)	3/45 (6,7)	13,21 [4,92; 38,51]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 2]	
		Metaanaliza (Cochran Q=9,27; df=4; p=0,05)					17,45 [7,74; 39,31]	<0,0001*	2 [2; 2]
	Adalimumab vs placebo	REVEAL	12 tyg.	488*/814 (60)	16*/398 (4)	14,91 [9,29; 24,16]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 2]	
		CHAMPION		72*/108 (66,7)	5*/53 (9,4)	7,07 [3,25; 16,42]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 2]	
		Metaanaliza (Cochran Q=2,32; df=1; p=0,13)					13,05 [8,57; 19,87]	<0,0001*	2 [2; 2]
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs adalimumab						1,27 [0,66; 2,46]	>0,05*	-
	Ustekinumab vs placebo	Krueger 2007	12 tyg.	32/64 (50)	0/64 (0)	Peto OR=14,10 [6,35; 31,28]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 3]	
		PHOENIX 1		154/255 (60,4)	10/255 (3,9)	15,40 [8,47; 28,38]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 3]	
		PHOENIX 2		278/409 (68,0)	20/410 (4,9)	13,93 [9,12; 21,48]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 2]	
		PEARL		43/61 (70,5)	5/60 (8,3)	8,46 [3,83; 19,78]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 3]	
		LOTUS		126/160 (78,8)	24/162 (14,8)	5,32 [3,69; 7,81]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 2]	
		Metaanaliza (Cochran Q=0,57; df=4; p=0,978)					Peto OR=14,05 [11,65; 16,96]	<0,0001*	2 [2; 2]
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab						Peto OR=1,77 [1,30; 2,43]	<0,001*	-
	Etanercept vs placebo	Leonardi 2003	12 tyg.	55/162 (34)	8/166 (5)	7,04 [3,55; 14,21]	<0,001 [^] <0,05*	4 [3; 5]	
		CONSORT		77/196 (39)	7/193 (4)	10,83 [5,27; 22,64]	<0,0001 [^] <0,05*	3 [3; 4]	
		van de Kerkhof 2008		37/96 (38,5)	2/46 (4,3)	8,86 [2,58; 32,70]	<0,0001 [^] <0,05*	3 [3; 5]	
		Metaanaliza (Cochran Q=0,68; df=2; p=0,71)					8,84 [5,44; 14,34]	<0,0001*	4 [3; 4]
Wynik porównania pośredniego infliksymab vs etanercept						1,99 [0,83; 4,78]	>0,05*	-	

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy wnioskodawcy.

[^] Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dla danego badania.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do:**

- **placebo** wiąże się z **istotnie statystycznie ($p < 0,0001$) większym** odsetkiem pacjentów odpowiadających na leczenie, u których ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0-1, w okresie obserwacji 10 tygodni. Analiza wykazała heterogenność danych;
- **adalimumabu** wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie, u których PGA wyniosła 0-1. Analiza nie wykazała heterogenności danych;
- **ustekinumabu** wiąże się z **istotnie statystycznie ($0,0001 < p < 0,001$) większym** odsetkiem pacjentów odpowiadających na leczenie, u których PGA wyniosła 0-1. Analiza wykazała heterogenność danych;

- **etanerceptu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie, u których PGA wyniosła 0-1. Analiza wykazała heterogenność danych.

16 Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności INF vs ADA vs UST vs ETA – PASI-75.

Pkt. końcowy	Porównanie	Badanie	czas obserw.	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora – PLC n/N (%)	RB / Peto OR / OR / RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)	
Pacjenci z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	Infl ksy-mab vs placebo	Chaudhari 2001	10 tyg.	9/11 (82)	2/11 (18)	RB=4,50 [1,56; 16,26] Peto OR=11,36 [2,22; 58,14] OR=20,25 [1,73; 293,48] RD=0,64 [0,22; 0,86]	0,0089 [^] <0,05*	2 [2; 5]	
		SPIRIT #		87/99 (87,9)	3/51 (5,9)	RB=14,94 [5,50; 43,58] Peto OR=29,78 [14,98; 59,21] OR=116,0 [28,94; 631,88] RD=0,82 [0,70; 0,89]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 2]	
		EXPRESS #		242/301 (80)	2/77 (3)	RB=30,95 [8,94; 112,52] Peto OR=29,70 [17,61; 50,08] OR=153,81 [38,56; 1309,29] RD=0,78 [0,70; 0,83]	<0,0001 [^] <0,05*	2 [2; 2]	
		EXPRESS II #		237*/314 (75,5)	4*/208 (1,9)	RB=39,25 [15,56; 100,78] Peto OR=19,18 [13,50; 27,25] OR=156,97 [56,61; 593,86] RD=0,74 [0,68; 0,78]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 2]	
		Yang 2012 #		68/84 (81,0)	1/45 (2,2)	RB=36,43 [6,98; 206,20] Peto OR=23,11 [11,21; 47,62] OR=187,00 [26,31; 7656,04] RD=0,79 [0,67; 0,86]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 2]	
		Metaanaliza RB (Cochran Q=9,12; df=4; p=0,06) Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=3,19; df=4; p=0,53) Metaanaliza OR (Cochran Q=3,21; df=4; p=0,52) Metaanaliza RD (Cochran Q=3,78; df=4; p=0,44)	RB=19,22 [8,11; 45,52] Peto OR=22,65 [17,67; 29,05] OR=134,91 [71,26; 255,61] RD=0,76 [0,73; 0,79]	<0,0001* <0,0001* <0,0001* <0,0001*	2 [2; 2]				
	Adalimumab vs placebo	REVEAL #	12 tyg.	554*/814 (68)	20*/398 (5)	RB=13,54 [8,89; 20,82] Peto OR=12,51 [9,84; 15,90] OR=40,27 [24,91; 68,08] RD=0,63 [0,59; 0,67]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 2]	
		CHAMPION #		85*/108 (78,9)	8*/53 (15,1)	RB=5,21 [2,88; 10,09] Peto OR=13,34 [6,87; 25,91] OR=20,79 [8,08; 57,07] RD=0,64 [0,49; 0,74]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 3]	
		Metaanaliza RB (Cochran Q=6,11; df=1; p=0,01) Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=0,03; df=4; p=0,86) Metaanaliza OR (Cochran Q=1,71; df=4; p=0,19) Metaanaliza RD (Cochran Q=0,01; df=4; p=0,93)	RB=8,66 [3,33; 22,56] Peto OR=12,60 [10,06; 15,79] OR=36,17 [23,84; 54,90] RD=0,63 [0,59; 0,67]	<0,0001* <0,0001* <0,0001* <0,0001*	2 [2; 2]				
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs adalimumab						RB=2,22 [0,64; 7,62] Peto OR=1,80 [1,28; 2,51] OR=3,85 [1,59; 9,30] RD=13,5 [8,5; 18,4] ^{^^}	>0,05* 0,0001<p<0,001* 0,001<p<0,01* <0,05*	-
	Ustekinumab vs placebo	Krueger 2007 #	12 tyg.	33/64 (52)	1/64 (2)	RB=32,00 [5,90; 182,88] Peto OR=12,72 [5,82; 27,79] OR=67,06 [9,96; 2769,89] RD=0,50 [0,37; 0,62]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 3]	

Pkt. końcowy	Porównanie	Badanie	czas obserw.	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora – PLC n/N (%)	RB / Peto OR / OR / RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)
		PHOENIX 1 #		171/255 (67,1)	8/255 (3,1)	RB=21,38 [10,99; 42,17] Peto OR=16,45 [11,44; 23,66] OR=62,85 [29,22; 152,81] RD=0,64 [0,57; 0,70]	<0,0001 [^] <0,05*	2 [2; 2]
		PHOENIX 2 #		273/409 (66,7)	15/410 (3,7)	RB=18,24 [11,17; 30,07] Peto OR=15,86 [11,91; 21,13] OR=52,86 [29,97; 98,66] RD=0,63 [0,58; 0,68]	<0,0001 [^] <0,05*	2 [2; 2]
		PEARL #		41/61 (67,2)	3/60 (5,0)	RB=13,44 [4,83; 39,64] Peto OR=14,39 [6,88; 30,09] OR=38,95 [10,30; 209,95] RD=0,62 [0,48; 0,74]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 3]
		LOTUS #		132/160 (82,5)	18/162 (11,1)	RB=7,43 [4,86; 11,61] Peto OR=17,46 [11,28; 27,04] OR=37,71 [19,13; 75,40] RD=0,71 [0,63; 0,78]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 2]
		Metaanaliza RB (Cochran Q=11,49; df=4; p=0,02) Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=0,59; df=4; p=0,96) Metaanaliza OR (Cochran Q=1,39; df=4; p=0,85) Metaanaliza RD (Cochran Q=8,55; df=4; p=0,07)		RB=14,50 [8,30; 25,33] Peto OR=16,00 [13,26; 19,29] OR=50,57 [35,67; 71,69] RD=0,63 [0,58; 0,69]	<0,0001* <0,0001* <0,0001* <0,0001*	2 [2; 2]		
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab					RB=1,55 [0,83; 2,87]	>0,05*	-
						Peto OR=1,42 [1,04; 1,93]	0,01<p<0,05*	
						OR=2,54 [1,23; 5,24]	0,01<p<0,05*	
						RD=13,1 [7,0; 19,2] ^{^^}	<0,05*	
	Etanercept vs placebo	12 tyg.	Leonardi 2003 #		55/162 (34)	6/166 (4)	RB=9,39 [4,30; 20,90] Peto OR=7,37 [4,23; 12,85] OR=13,71 [5,60; 40,07] RD=0,30 [0,23; 0,38]	<0,001 [^] <0,05*
CONSORT #				67/196 (34)	6/193 (3)	RB=11,00 [5,04; 24,38] Peto OR=7,64 [4,59; 12,70] OR=16,19 [6,74; 46,76] RD=0,31 [0,24; 0,38]	<0,0001 [^] <0,05*	4 [3; 5]
Gottlieb 2003 #				17/57 (30)	1/55 (2)	RB=16,40 [2,98; 95,36] Peto OR=7,83 [2,87; 21,37] OR=22,95 [3,26; 976,39] RD=0,28 [0,16; 0,41]	<0,001 [^] <0,05*	4 [3; 7]
van de Kerkhof 2008 #				36/96 (37,5)	1/46 (2,2)	RB=17,25 [3,25; 98,63] Peto OR=6,18 [2,78; 13,71] OR=27,00 [4,15; 1119,52] RD=0,35 [0,24; 0,46]	<0,0001 [^] <0,05*	3 [3; 5]
Metaanaliza RB (Cochran Q=0,52; df=3; p=0,91) Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=0,22; df=3; p=0,97) Metaanaliza OR (Cochran Q=0,50; df=3; p=0,92) Metaanaliza RD (Cochran Q=0,90; df=3; p=0,83)			RB=11,31 [6,61; 19,34] Peto OR=7,31 [5,30; 10,08] OR=16,64 [9,43; 29,34] RD=0,31 [0,27; 0,35]	<0,0001* <0,0001* <0,0001* <0,0001*	4 [3; 4]			
Wynik porównania pośredniego infliksymab vs etanercept				RB=1,81 [0,84; 3,88]	>0,05*	-		
				Peto OR=3,10 [2,06; 4,65]	<0,0001*			
				OR=7,69 [3,28; 18,02]	<0,0001*			
				RD=45,4 [39,9; 50,9] ^{^^}	<0,05*			
Infi ks ymab vs etanercept	de Vries 2013	12 tyg.		19* (76)	5* (21,7)	RB=3,50 [1,71; 8,05]	0,00 [^] <0,05*	2 [2; 4]
		24 tyg.		18* (72)	8* (34,8)	RB=2,07 [1,18; 3,97]	0,00 [^] <0,05*	3 [2; 12]

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy wnioskodawcy.

[^] Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dla danego badania.

^{^^} Wartości obliczone w ramach analizy ekonomicznej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu:**

- do **placebo** wiąże się z **istotnie statystycznie ($p < 0,0001$) większym** odsetkiem pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (PASI-75). Analiza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametru RB, heterogenności danych nie stwierdzono przy obliczeniach pozostałych parametrów (Peto OR, OR, RD);
- do **adalimumabu** wiąże się z:
 - brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów z PASI-75, gdy obliczano parametr RB. Analiza **wykazała heterogenność** danych;
 - istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** odsetkiem pacjentów z PASI-75, gdy obliczano parametry Peto OR, OR i RD. Analiza **wykazała heterogenność** danych przy obliczeniach parametrów Peto OR i OR;
- do **ustekinumabu** wiąże się z:
 - brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów z PASI-75, gdy obliczano parametr RB. Analiza **nie wykazała heterogenności** danych;
 - istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** odsetkiem pacjentów z PASI-75, gdy obliczano parametry Peto OR, OR, RD. Analiza **wykazała heterogenność** danych przy obliczaniu parametrów Peto OR i OR;
- do **etanerceptu** wiąże się z:
 - brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów z PASI-75, gdy obliczano parametr RB. Analiza **nie wykazała heterogenności** danych;
 - istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** odsetkiem pacjentów z PASI-75, gdy obliczano parametry Peto OR, RD. Analiza **wykazała heterogenność** danych przy obliczeniach parametrów Peto OR i OR;
- bezpośrednim do **etanerceptu** wiąże się z **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** odsetkiem pacjentów z PASI-75.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności INF vs ADA vs UST vs ETA – PASI-50.

Pkt. końcowy	Porównanie	Badanie	czas obserw.	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora – PLC n/N (%)	RB / Peto OR / OR / RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)
Pacjenci z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	Infl ksymab vs placebo	SPIRIT	10 tyg.	96/99 (97,0)	11/51 (21,6)	RB=4,50 [2,80; 7,77] Peto OR=38,97 [18,51; 82,05] OR=116,36 [28,35; 640,97] RD=0,75 [0,62; 0,85]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 2]
		EXPRESS		274/301 (91)	6/77 (8)	RB=11,68 [5,69; 25,16] Peto OR=75,40 [42,62; 133,39] OR=120,09 [45,64; 360,15] RD=0,83 [0,75; 0,89]	<0,0001 [^] <0,05*	2 [2; 2]
		Yang 2012		79/84 (94,0)	6/45 (13,3)	RB=7,05 [3,58; 15,06] Peto OR=35,29 [16,49; 75,51] OR=102,70 [26,10; 437,62] RD=0,81 [0,67; 0,89]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 2]
		Metaanaliza RB (Cochran Q=4,70; df=2; p=0,095) Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=3,20; df=2; p=0,20) Metaanaliza OR (Cochran Q=0,04; df=2; p=0,98) Metaanaliza RD (Cochran Q=1,34; df=2; p=0,51)				RB=6,84 [3,77; 12,41] Peto OR=51,62 [34,38; 76,18] OR=114,57 [59,94; 218,99] RD=0,81 [0,75; 0,86]	<0,0001* <0,0001* <0,0001* <0,0001*	2 [2; 2]
	Adalimumab vs placebo	CHAMPION	12 tyg.	98*/108 (90,7)	14*/53 (26,4)	RB=3,44 [2,28; 5,54] Peto OR=20,48 [10,05; 41,74] OR=27,30 [10,35; 74,01] RD=0,64 [0,50; 0,76]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 3]
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs adalimumab						RB=1,98 [0,96; 4,06] Peto OR=2,52 [1,12; 5,68]	>0,05* 0,01<p<0,05*

Pkt. końcowy	Porównanie	Badanie	czas obserw.	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora – PLC n/N (%)	RB / Peto OR / OR / RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)	
						OR=4,19 [1,39; 12,61]	0,01<p<0,05*		
						RD=16,8 [2,8; 30,9]^	<0,05*		
	Ustekinumab vs placebo	12 tyg.	Krueger 2007		48/64 (75)	7/64 (11)	RB=6,86 [3,52; 14,06] Peto OR=13,38 [6,66; 26,87] OR=24,43 [8,59; 74,32] RD=0,64 [0,49; 0,75]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 3]
			PHOENIX 1		213/255 (83,5)	26/255 (10,2)	RB=8,19 [5,73; 11,89] Peto OR=18,90 [13,35; 26,75] OR=44,67 [25,71; 78,27] RD=0,73 [0,67; 0,79]	<0,0001^ <0,05*	2 [2; 2]
			PHOENIX 2		342/409 (83,6)	41/410 (10,0)	RB=8,36 [6,27; 11,25] Peto OR=19,17 [14,57; 25,23] OR=45,94 [29,75; 71,27] RD=0,74 [0,69; 0,78]	<0,0001^ <0,05*	2 [2; 2]
			PEARL		51/61 (83,6)	8/60 (13,3)	RB=6,27 [3,42; 12,19] Peto OR=16,27 [8,00; 33,10] OR=33,15 [11,04; 103,55] RD=0,70 [0,55; 0,81]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 2]
			LOTUS		146/160 (91,3)	32/162 (19,8)	RB=4,62 [3,42; 6,38] Peto OR=17,87 [11,52; 27,71] OR=42,37 [20,79; 88,77] RD=0,71 [0,63; 0,78]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 2]
			Metaanaliza RB (Cochran Q=9,00; df=4; p=0,06) Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=1,03; df=4; p=0,90) Metaanaliza OR (Cochran Q=1,65; df=4; p=0,80) Metaanaliza RD (Cochran Q=2,10; df=4; p=0,72)				RB=6,73 [5,08; 8,91] Peto OR=18,23 [15,23; 21,83] OR=41,79 [31,90; 54,74] RD=0,72 [0,69; 0,75]	<0,0001^ <0,0001^ <0,0001^ <0,0001^	2 [2; 2]
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab					RB=0,94 [0,62; 1,42] Peto OR=2,83 [1,84; 4,35] OR=2,73 [1,35; 5,51] RD=8,7 [2,6; 14,7]^	>0,05* <0,0001^ 0,001<p<0,01* <0,05*	-	
	Etanercept vs placebo	12 tyg.	Leonardi 2003		94/162 (58)	24/166 (14)	RB=4,01 [2,74; 5,97] Peto OR=6,59 [4,20; 10,34] OR=8,18 [4,67; 14,55] RD=0,44 [0,34; 0,52]	<0,001^ <0,05*	3 [2; 3]
			CONSORT		126/196 (64)	18/193 (9)	RB=4,89 [4,45; 10,87] Peto OR=10,50 [6,96; 15,84] OR=17,50 [9,68; 32,58] RD=0,55 [0,47; 0,62]	<0,0001^ <0,05*	2 [2; 3]
			Gottlieb 2003		40*/57 (70)	6*/55 (11)	RB=6,43 [3,14; 13,99] Peto OR=11,32 [5,35; 23,96] OR=19,22 [6,40; 63,44] RD=0,59 [0,43; 0,72]	<0,001^ <0,05*	2 [2; 3]
			van de Kerkhof 2008		66/96 (68,5)	4/46 (8,7)	RB=7,91 [3,34; 20,19] Peto OR=10,87 [5,39; 21,89] OR=23,10 [7,25; 94,38] RD=0,60 [0,45; 0,71]	<0,0001^ <0,05*	2 [2; 3]
			Metaanaliza RB (Cochran Q=4,26; df=3; p=0,23) Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=3,01; df=3; p=0,39) Metaanaliza OR (Cochran Q=5,55; df=3; p=0,14) Metaanaliza RD (Cochran Q=6,26; df=3; p=0,0996)				RB=5,66 [4,33; 7,41] Peto OR=9,10 [7,01; 11,82] OR=13,48 [9,58; 94,38] RD=0,54 [0,46; 0,61]	<0,0001^ <0,0001^ <0,0001^ <0,0001^	2 [2; 3]
			Wynik porównania pośredniego infliksymab vs etanercept					RB=1,17 [0,74; 1,85] Peto OR=5,67 [3,55; 9,06] OR=8,02 [3,53; 18,25] RD=27,6 [18,4; 36,8]^	>0,05* <0,0001^ <0,0001^ <0,05*

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy wnioskodawcy.

^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

^^ Wartości obliczone w ramach analizy ekonomicznej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu:**

- **do placebo** wiąże się z **istotnie statystycznie ($p < 0,0001$) większym** odsetkiem pacjentów z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (PASI-50). Analiza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametru RB, heterogenności danych nie stwierdzono przy obliczeniach pozostałych parametrów (Peto OR, OR, RD);
- **adalimumabu** wiąże się z:
 - **brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów z PASI-50, gdy obliczano parametr RB. Analiza wykazała heterogenność danych;
 - **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** odsetkiem pacjentów z PASI-50, gdy obliczano parametry Peto OR, OR i RD. Analiza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametrów Peto OR i OR;
- **do ustekinumabu** wiąże się z:
 - **brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów z PASI-50, gdy obliczano parametr RB. Analiza nie wykazała heterogenności danych;
 - **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** odsetkiem pacjentów z PASI-50, gdy obliczano parametry Peto OR, OR, RD. Analiza wykazała heterogenność danych przy obliczaniu parametrów Peto OR i OR;
- **do etanerceptu** wiąże się z:
 - **brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w zakresie odsetka pacjentów z PASI-50, gdy obliczano parametr RB. Analiza nie wykazała heterogenności danych;
 - **istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym** odsetkiem pacjentów z PASI-50, gdy obliczano parametry Peto OR, RD. Analiza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametrów Peto OR i OR.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności INF vs ADA vs UST vs ETA – PASI-90.

Pkt. końcowy	Porównanie	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora – PLC n/N (%)	RB / Peto OR / OR / RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)
Pacjenci z $\geq 90\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI	Infl ksymab vs placebo	SPIRIT	10 tyg.	57/99 (57,6)	1/51 (2,0)	RB=29,36 [5,54; 166,80] Peto OR=10,27 [5,15; 20,51] OR=67,86 [10,48; 2779,71] RD=0,56 [0,44; 0,65]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 3]
		EXPRESS		172/301 (57)	1/77 (1)	RB=44,00 [8,15; 249,89] Peto OR=9,43 [5,71; 15,58] OR=101,33 [17,02; 4077,34] RD=0,56 [0,49; 0,62]	<0,0001 [^] <0,05*	2 [2; 3]
		EXPRESS II		142*/314 (45,2)	1*/208 (0,5)	RB=94,06 [16,87; 533,98] Peto OR=9,44 [6,38; 13,98] OR=170,90 [29,32; 6828,87] RD=0,45 [0,39; 0,50]	<0,001 [^] <0,05*	3 [2; 3]
		Yang 2012		48/84 (57,1)	0/45 (0)	RB=52,49 [7,25; ∞] Peto OR=11,32 [5,37; 23,88] OR=120,92 [14,05; ∞] RD=0,57 [0,46; 0,67]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 3]
		Metaanaliza RB (Cochran Q=0,72; df=3; p=0,87) Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=0,22; df=3; p=0,97) Metaanaliza OR (Cochran Q=0,44; df=3; p=0,93) Metaanaliza RD (Cochran Q=9,38; df=3; p=0,02)	RB=53,74 [19,07; 151,44] Peto OR=9,78 [7,51; 12,73] OR=116,26 [39,94; 339,27] RD=0,53 [0,46; 0,60]	<0,0001* <0,0001* <0,0001* <0,0001*	2 [2; 3]			

Pkt. końcowy	Porównanie	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora – PLC n/N (%)	RB / Peto OR / OR / RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)	
	Adalimumab vs placebo	REVEAL	12 tyg.	301*/814 (37)	8*/398 (2)	RB=18,40 [9,39; 36,38] Peto OR=6,29 [4,78; 8,28] OR=28,60 [14,07; 67,57] RD=0,35 [0,31; 0,39]	<0,001 [^] <0,05*	3 [3; 4]	
		CHAMPION		52*/108 (48,1)	4*/53 (7,5)	RB=6,38 [2,63; 16,47] Peto OR=5,92 [2,98; 11,78] OR=11,38 [3,73; 45,82] RD=0,41 [0,27; 0,52]	<0,001 [^] <0,05*	3 [2; 4]	
		Metaanaliza RB (Cochran Q=3,23; df=1; p=0,07) Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=0,03; df=1; p=0,87) Metaanaliza OR (Cochran Q=2,01; df=1; p=0,16) Metaanaliza RD (Cochran Q=0,81; df=1; p=0,37)					RB=11,41 [3,96; 32,94] Peto OR=6,24 [4,83; 8,06] OR=23,59 [12,99; 42,82] RD=0,36 [0,32; 0,39]	<0,0001* <0,0001* <0,0001* <0,0001*	3 [3; 4]
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs adalimumab						RB=4,35 [1,00; 18,90]	0,01<p <0,05*	-
							Peto OR=1,57 [1,09; 2,26]	0,01<p <0,05*	
							OR=5,46 [1,37; 21,79]	0,01<p <0,05*	
							RD=17,2 [9,6; 24,8] ^{^^}	<0,05*	
	Ustekinumab vs placebo	Krueger 2007	12 tyg.	15/64 (23)	1/64 (2)	RB=15,00 [2,68; 87,80] Peto OR=7,27 [2,56; 20,65] OR=19,29 [2,74; 824,43] RD=0,22 [0,12; 0,34]	<0,001 [^] <0,05*	5 [3; 9]	
		PHOENIX 1		106/255 (41,6)	5/255 (2,0)	RB=21,20 [9,11; 50,01] Peto OR=10,19 [6,69; 15,51] OR=35,57 [14,21; 113,69] RD=0,40 [0,33; 0,46]	<0,0001 [^] <0,05*	3 [3; 3]	
		PHOENIX 2		173/409 (42,3)	3/410 (0,7)	RB=57,81 [19,77; 170,60] Peto OR=11,71 [8,39; 16,35] OR=99,45 [32,73; 490,42] RD=0,42 [0,37; 0,46]	<0,0001 [^] <0,05*	3 [3; 3]	
		PEARL		30/61 (49,2)	1/60 (1,7)	RB=29,51 [5,46; 168,77] Peto OR=11,86 [5,26; 26,73] OR=57,10 [8,41; 2367,53] RD=0,48 [0,35; 0,60]	<0,001 [^] <0,05*	3 [2; 3]	
		LOTUS		107/160 (66,9)	5/162 (3,1)	RB=21,67 [9,46; 50,77] Peto OR=16,50 [10,44; 26,08] OR=63,39 [24,10; 206,66] RD=0,64 [0,56; 0,71]	<0,001 [^] <0,05*	2 [2; 2]	
Metaanaliza RB (Cochran Q=2,74; df=4; p=0,60) Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=3,34; df=4; p=0,50) Metaanaliza OR (Cochran Q=2,99; df=4; p=0,56) Metaanaliza DR (Cochran Q=44,11; df=4; p<0,0001)						RB=28,83 [17,37; 47,82] Peto OR=11,94 [9,64; 14,79] OR=56,01 [32,65; 96,06] RD=0,43 [0,32; 0,54]	<0,0001* <0,0001* <0,0001* <0,0001*	3 [3; 3]	

Pkt. końcowy	Porównanie	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora – PLC n/N (%)	RB / Peto OR / OR / RD (95% CI)	p	NNT (95% CI)
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab					RB=1,91 [0,60; 6,10]	>0,05*	-
						Peto OR=0,82 [0,58; 1,15]	>0,05*	
						OR=2,05 [0,62; 6,76]	>0,05*	
						RD=9,6 [-3,6; 22,9]^	>0,05*	
	Etanercept vs placebo	Leonardi 2003		19/162 (12)	1/166 (1)	RB=19,47 [3,39; 113,77] Peto OR=6,94 [2,81; 17,12] OR=21,92 [3,38; 916,29] RD=0,11 [0,07; 0,17]	<0,001 ^ <0,05*	9 [6; 16]
		CONSORT	12 tyg.	21/196 (11)	1/193 (1)	RB=20,68 [3,60; 120,54] Peto OR=6,73 [2,85; 15,88] OR=23,04 [3,61; 957,66] RD=0,10 [0,06; 0,15]	<0,0001 ^ <0,05*	10 [7; 16]
		Gottlieb 2003		6*/57 (11)	0*/55 (0)	RB=12,55 [1,57; ∞] Peto OR=7,83 [1,52; 40,26] OR=14,01 [1,19; ∞] RD=0,11 [0,04; 0,21]	0,03 ^ <0,05*	10 [5; 28]
		van de Kerkhof 2008		13/96 (3,5)	1/46 (2,2)	RB=6,23 [1,12; 36,82] Peto OR=3,56 [1,10; 11,53] OR=7,05 [0,99; 306,07] RD=0,11 [0,01; 0,20]	<0,05 ^ ^ <0,05 ^ ^ >0,05 <0,05 ^ ^	9 [5; 85]
		Metaanaliza RB (Cochran Q=0,89; df=3; p=0,83) Metaanaliza Peto OR (Cochran Q=1,02; df=3; p=0,80) Metaanaliza OR (Cochran Q=0,83; df=3; p=0,84) Metaanaliza RD (Cochran Q=0,10; df=3; p=0,99)					RB=14,23 [5,00; 40,50] Peto OR=6,09 [3,61; 10,26] OR=16,04 [5,44; 47,26] RD=0,11 [0,08; 0,14]	<0,0001* <0,0001* <0,0001* <0,0001*
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs etanercept					RB=3,71 [0,83; 16,52]	>0,05*	-
						Peto OR=1,61 [0,89; 2,88]	>0,05*	
						OR=7,10 [1,55; 32,59]	0,01<p <0,05*	
						RD=42,0 [34,6; 49,4]^	<0,05*	

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy wnioskodawcy.

^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

^^ Wartości obliczone w ramach analizy ekonomicznej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu:**

- **do placebo** wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,0001) większym** odsetkiem pacjentów z PASI-90. Analiza nie wykazała heterogenności danych przy obliczeniach parametrów RB, Peto OR i OR, natomiast analiza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametru RD;
- **do adalimumabu** wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,05) większym** odsetkiem pacjentów z PASI-90, gdy obliczano parametry RB, Peto OR, OR, RB. Analiza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametrów RB, Peto OR, OR;
- **do ustekinumabu** wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie (p>0,05) różnicy** w odniesieniu do odsetka pacjentów z PASI-90, gdy obliczano parametry RB, Peto OR, OR, RD. Analiza nie wykazała heterogenności danych przy obliczaniu parametrów RB, Peto OR i OR;
- **do etanerceptu** wiąże się z:
 - **brakiem istotnej statystycznie (p>0,05) różnicy** w odniesieniu do odsetka pacjentów z PASI-90, gdy obliczano parametry RB i Peto OR. Analiza wykazała heterogenność danych przy obliczaniu parametru RB, ale nie wykazała heterogenności danych przy obliczaniu parametru Peto OR;
 - **istotnie statystycznie (p<0,05) większym** odsetkiem pacjentów z PASI-90, gdy obliczano parametry OR, RD. Analiza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametru OR.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności INF – PASI=0

Pkt. końcowy	Porównanie	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana n/N (%)	Grupa komparatora – PLC n/N (%)	Peto OR (95% CI)*	p*	NNT (95% CI)*
Pacjenci ze wskaźnikiem PASI=0	Infliksymab vs placebo	EXPRESS	10 tyg.	77/301 (26)	0/77 (0)	4,82 [2,59; 8,97]	<0,05	4 [4; 5]

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy wnioskodawcy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym** odsetkiem pacjentów ze wskaźnikiem PASI równym 0 w okresie obserwacji 10 tygodni. Parametr NNT wyniósł 4, zatem zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego spośród 4 wystąpi poprawa i ocena wykonana za pomocą wskaźnika PASI wyniesie 0.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności INF vs UST vs ETA – % poprawa PASI.

Pkt. końcowy	Porównanie	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana – średnia±SD	Grupa wspólnego komparatora (PLC) – średnia±SD	MD [95% CI]*	p	
Procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika PASI	Infliksymab vs placebo	EXPRESS	10 tyg.	85,5 ± 21,4 [N=301]	6,1 ± 29,9 [N=77]	79,4 [73,55; 85,25]	<0,0001[^] <0,05*	
	Ustekinumab vs placebo	PHOENIX 1	12 tyg.	75,6 ± 27,04 [N=255]	7,0 ± 30,77 [N=253]	68,6 [63,56; 73,64]	<0,05*	
		PHOENIX 2		77,0 ± 25,78 [N=405]	4,9 ± 34,78 [N=404]	72,1 [67,88; 76,32]	<0,05*	
		PEARL		78,5 ± 27,2 [N=59]	3,1 ± 43,0 [N=60]	75,4 [62,45; 88,35]	<0,001[^] <0,05*	
		LOTUS		86,8 ± 19,7 [N=158]	12,9 ± 45,3 [N=160]	73,9 [66,21; 81,59]	<0,001[^] <0,05*	
	Metaanaliza (Cochran Q=2,07; df=3; p=0,56)						WMD=71,36 [68,46; 74,27]	<0,0001*
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab						WMD=7,34 [-37,89; 52,57]	>0,05*
	Etanercept vs placebo	Leonardi 2003	12 tyg.	52,6 ± 2,7 [N=162]	14,0 ± 2,6 [N=166]	38,92 [38,34; 39,49]	<0,001[^] <0,05*	
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs etanercept						WMD=40,80 [30,58; 51,02]	<0,0001*

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy wnioskodawcy. [^] Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu **w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy** w odniesieniu do procentowej poprawy stanu skóry ocenianej za pomocą wskaźnika PASI. Analiza nie wykazała heterogenności danych. Natomiast **w porównaniu do etanerceptu wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,0001$) większą** procentową poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI. Analiza wykazała heterogenność danych.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności INF vs UST vs ETA – % poprawa NAPS.

Pkt. końcowy	Porównanie	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana – średnia±SD [95% CI]	Grupa wspólnego komparatora (PLC) – średnia±SD [95% CI]	MD/WMD [95% CI]*	p
Procentowa poprawa oceniana za pomocą wskaźnika NAPS	Infliksymab vs placebo	EXPRESS	10 tyg.	26,0 ± 42,3 [N=235]	-5,9 ± 54,3 [N=65]	31,9 [19,50; 44,30]	<0,0001[^] <0,05*
	Ustekinumab vs placebo	PHOENIX 1	12 tyg.	26,7 (18,5; 35,0)/ SD=56,8** [N=182]	11,8 (4,2; 19,3)/ SD=50,8** [N=174]	14,9 [3,69; 26,11]	<0,001[^] <0,05*
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab						WMD=17,00 [-133,04; 167,04]

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy wnioskodawcy. [^] Wartości podane w publikacjach referencyjnych. ** Wartości przedziału ufności przeliczone na wartości SD przez autorów analizy wnioskodawcy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większą** procentową poprawą stanu paznokci ocenianą

za pomocą wskaźnika NPSI. Natomiast zastosowanie infliksymabu **w porównaniu do ustekinumabu nie wiązało się ze statystycznie istotną różnicą** w odniesieniu do tego punktu końcowego. Analiza nie wykazała heterogenności danych.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności INF vs UST – całkowite wyleczenie łuszczycy paznokci.

Pkt. końcowy	Porównanie	Badanie	czas obserw.	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora – PLC n/N (%)	RB (95% CI)*	p	NNT (95% CI)
Całkowite wyleczenie łuszczycy paznokci	Infliksymab vs placebo	EXPRESS	10 tyg.	17*/240 (6,9)	1*/65 (1,7)	4,60 [0,82; 27,03]	>0,05 ^ >0,05 *	-
	Ustekinumab vs placebo	PHOENIX 1	12 tyg.	17*/182 (9,3)	7*/174 (4,0)	2,32 [1,02; 5,35]	<0,05 *	19 [10; 930]
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab					1,98 [0,23; 17,43]	>0,05	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy wnioskodawcy.

^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy** w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których doszło do całkowitego wyleczenia łuszczycy paznokci, w okresie obserwacji 10 tygodni. Także porównanie infliksymabu **do ustekinumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy** w odniesieniu do tego punktu końcowego w okresie obserwacji 10-12 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych.

Tabela 24. Wyniki analizy skuteczności INF vs ETA – % poprawa DLQI.

Pkt. końcowy	Porównanie	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana – średnia±SD [N], mediana	Grupa wspólnego komparatora (PLC) – średnia±SD [N], mediana	MD/WMD [95% CI]*	p
Procentowa poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI	Infliksymab vs placebo	SPIRIT	10 tyg.	-79,4 ± 30,9 [N=99]^ -91,0 (-100,0; -75,0)	-15,9 ± 40,1 [N=51]^ 0,0 (-38,0; 0,0)	-63,5 [-75,08; -51,92]	<0,001^ <0,05*
	Etanercept vs placebo	Leonardi 2003	12 tyg.	50,8 ± 3,8 [N=162]^	10,9 ± 4,8 [N=166]^	39,9 [38,86; 40,94]	<0,001^ <0,05*
		van de Kerkhof 2008		7,4 ± 54,5 [N=96]^	1,2 ± 5,2 [N=46]^	6,20 [-9,61; 22,01]	<0,0001^ >0,05*
	Metaanaliza (Cochran Q=35,70; df=1; p<0,0001)					39,60 [38,57; 40,64]	<0,0001*
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs etanercept					WMD=24,11 [5,88; 42,35]	0,001<p<0,01*

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy wnioskodawcy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większą** procentową poprawą jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI w okresie obserwacji 10 tygodni.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do etanerceptu wiąże się z istotnie statystycznie ($0,001<p<0,01$) większą** procentową poprawą jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI, w okresie obserwacji 10-12 tygodni. Analiza wykazała heterogenność danych.

Uwaga AOTMiT: Wnioskodawca wykorzystał niepoprawne dane przy metaanalizie. Zamiast średniej dla infliksymabu z badania SPIRIT o wartości '-79,4' użył '79,4' oraz zamiast odchylenia „±3,8” z badania Leonardi 2003 użył „±4,8”.

Tabela 25. Wyniki analizy skuteczności INF vs UST vs ETA – DLQI.

Pkt. końcowy	Porównanie	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana – średnia±SD (mediana; przedział międzykwadrylowy)	Grupa wspólnego komparatora (PLC) – średnia±SD (mediana; przedział międzykwadrylowy)	MD [95% CI]*	p	
Jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI	Infliksymab vs placebo	SPiRiT	10 tyg.	-10,3 ± 7,3 [N=99] (-10,0; -15,0 - -5,0)	-2,6 ± 5,7 [N=51] (0,0; -5,0 - 0,0)	-7,7 [-10,0; -5,40]	<0,001 [^] <0,05*	
		EXPRESS		-10,3 ± 7,1 [N=301]	-0,4 ± 5,7 [N=77]	-9,9 [-11,61; -8,19]	<0,001 [^] <0,05*	
		EXPRESS II		-10,5 ± 7,1 [N=314]	-0,6 ± 5,4 [N=208]	-9,9 [-11,03; -8,77]	<0,001 [^] <0,05*	
		Yang 2012		-8,0 ± 7,1 [N=82]	-1,5 ± 5,1 [N=44]	-6,5 [-8,87; -4,13]	<0,001 [^] <0,05*	
		Metaanaliza (Cochran Q=10,42; df=3; p=0,02)					WMD=-8,71 [-10,24; -7,18]	<0,0001*
	Adalimumab vs placebo	REVEAL	16 tyg.	-8,4 (-8,8; -7,9)/ SD=6,5** [N=808]	-1,9 (-6,7; -5,9)/ SD=4,1** [N=397]	-6,5 [-7,20; -5,80]	<0,001 [^] <0,05*	
		CHAMPION		-9,1 (-10,4; -7,8)/ SD=6,7** [N=103]	-3,4 (-5,2; -1,6)/ SD=6,7** [N=53]	-5,7 [-7,92; -3,48]	<0,001 [^] <0,05*	
		Metaanaliza (Cochran Q=0,46; df=1; p=0,50)					WMD=-6,45 [-7,03; -5,86]	<0,0001*
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs adalimumab						WMD=-2,30 [-16,95; 12,35]	>0,05*
	Etanercept vs placebo	Krueger 2007	12 tyg.	-7,4 ± 6,2 [N=64]	-2,2 ± 4,2 [N=64]	-5,2 [-7,03; -3,37]	<0,001 [^] <0,05*	
		PHOENIX 1		-8,0 ± 6,87 [N=254]	-0,6 ± 5,97 [N=252]	-7,4 [-8,52; -6,28]	<0,05*	
		PHOENIX 2		-9,3 ± 7,12 [N=401]	-0,5 ± 5,66 [N=400]	-8,8 [-9,69; -7,91]	<0,001 [^] <0,05*	
		PEARL		-11,2 ± 7,1 [N=59]	-0,5 ± 6,5 [N=60]	-10,7 [-13,15; -8,25]	<0,001 [^] <0,05*	
		LOTUS		-9,3 ± 7,2 [N=158]	-1,9 ± 6,6 [N=159]	-7,4 [-8,92; -5,88]	<0,001 [^] <0,05*	
		Metaanaliza (Cochran Q=10,42; df=3; p=0,02)					WMD=-7,96 [-8,55; -7,38]	<0,0001*
Wynik porównania pośredniego infliksymab vs etanercept						WMD=-0,87 [-12,64; 10,90]	>0,05*	

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy wnioskodawcy. [^] Wartości podane w publikacjach referencyjnych. ** Wartości przedziału ufności przeliczone na wartości SD przez autorów analizy wnioskodawcy.

Przeprowadzona wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu:

- **do placebo** wiąże się z **istotnie statystycznie (p<0,0001) większą** poprawą jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI w okresie obserwacji 10 tygodni. Analiza wykazała heterogenność danych;
- **do adalimumabu** wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie (p>0,05) różnicy** w zakresie oceny jakości życia mierzonej za pomocą wskaźnika DLQI, w okresie obserwacji 10-16 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych;
- **do ustekinumabu** wiąże się z **brakiem istotnej statystycznie (p>0,05) różnicy** w zakresie oceny jakości życia mierzonej za pomocą wskaźnika DLQI, w okresie obserwacji 10-12 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych.

Tabela 26. Wyniki analizy skuteczności INF vs ADA vs UST vs ETA – DLQI=0.

Pkt. końcowy	Porównanie	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora – PLC n/N (%)	RB (95% CI)*	p	NNT (95% CI)
Ocena jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI=0	Infliksymab vs placebo	SPiRIT	10 tyg.	40*/99 (40)	1*/51 (2)	20,61 [3,86; 117,65]	<0,001[^] <0,05*	3 [3; 4]
		EXPRESS	10 tyg.	142*/301 (47,1)	1*/77 (1,3)	36,33 [6,72; 205,99]	<0,001[^] <0,05*	3 [2; 3]
		EXPRESS II	10 tyg.	122*/314 (39,0)	2*/208 (1,0)	40,41 [11,23; 147,96]	<0,001[^] <0,05*	3 [3; 4]
		Metaanaliza (Cochran Q=0,32; df=2; p=0,85)					34,27 [12,82; 91,62]	<0,0001*
	Ustekinumab vs placebo	Krueger 2007	12 tyg.	13/64 (20)	1/64 (2)	13,00 [2,30; 76,62]	<0,001[^] <0,05*	6 [4; 11]
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab					2,56 [0,27; 23,78]	>0,05*	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy wnioskodawcy.

[^] Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym** odsetkiem pacjentów, u których ocena jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI wyniosła 0. Natomiast **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy** w zakresie oceny badanego punktu końcowego. Analiza nie wykazała heterogenności danych.

Tabela 27. Wyniki analizy skuteczności INF – pogorszenie lub brak poprawy oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI.

Pkt. końcowy	Badanie	Czas obserw.	Grupa infliksymab – n/N (%)	Grupa placebo – n/N (%)	RB/RR (95% CI)*	p	NNT/NNH (95% CI)
Poprawa oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI o ≥ 10 punktów	SPiRIT	10 tyg.	50*/99 (50)	8*/51 (16)	RB=3,22 [1,74; 6,34]	<0,05*	NNT=3 [3; 6]
Poprawa oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI o ≥ 5 punktów	EXPRESS	10 tyg.	234*/301 (77,9)	11*/77 (14,7)	RB=5,44 [3,25; 9,55]	<0,001[^] <0,05*	NNT=2 [2; 2]
Poprawa oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI o ≥ 5 punktów i/lub wskaźnik DLQI=0	EXPRESS	10 tyg.	257*/301 (85,5)	12*/77 (16,0)	RB=5,48 [3,37; 9,35]	<0,001[^] <0,05*	NNT=2 [2; 2]
Pogorszenie lub brak poprawy oceny jakości życia za pomocą wskaźnika DLQI	SPiRIT	10 tyg.	7*/99 (7)	26*/51 (51)	RR=0,14 [0,07; 0,29]	<0,05*	NNH=3 [2; 4]

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy wnioskodawcy.

[^] Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym** odsetkiem pacjentów, u których nastąpiła poprawa jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI w okresie obserwacji 10 tygodni. Obliczenia parametru NNT wykazały, że zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego spośród:

- 3 wystąpi poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI o ≥ 10 ,

- 2 wystąpi poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI o ≥ 5 punktów,
- 2 wystąpi poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI o ≥ 5 punktów i/lub wskaźnik DLQI wyniesie 0.

Ponadto, analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym odsetkiem pacjentów, u których doszło do pogorszenia jakości życia mierzonej za pomocą wskaźnika DLQI w okresie obserwacji 10 tygodni.**

Tabela 28. Wyniki analizy skuteczności INF vs ADA vs UST – jakość życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI – poszczególne składowe.

Pkt. końcowy	Porównanie	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana – średnia \pm SD	Grupa wspólnego komparatora (PLC) – średnia \pm SD	MD/WMD [95% CI]*	p		
Objawy/odczucia	Infliksymab vs placebo	EXPRESS	10 tyg.	-2,9 \pm 1,8 [N=301]	-0,1 \pm 1,6 [N=77]	-2,8 [-3,24; -2,36]	<0,001 [^] <0,05*		
	Adalimumab vs placebo	REVEAL	16 tyg.	-2,7 (-2,8; -2,5)/SD=2,2** [N=808]	-0,7 (-0,9; -0,5)/SD=2,0** [N=397]	-2,0 [-2,26; -1,74]	<0,001 [^] <0,05*		
		CHAMPION		-2,6 (-3,0; -2,3)/SD=1,8** [N=103]	-0,9 (-1,4; -0,5)/SD=1,7** [N=53]	-1,7 [-2,29; -1,11]	<0,001 [^] <0,05*		
	Metaanaliza (Cochran Q=13,36; df=2; p=0,001)						WMD=-2,18 [-2,77; -1,59]	<0,0001*	
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs adalimumab						WMD=-0,98 [-6,99; 5,04]	>0,05*	
	Ustekinumab vs placebo	PHOENIX 1	12 tyg.	-2,6 \pm 1,8 [N=255]	-0,4 \pm 1,5 [N=255]	-2,2 [-2,49; -1,91]	<0,001 [^] <0,05*		
		PEARL		-2,8 \pm 1,6 [N=59]	-0,4 \pm 1,7 [N=60]	-2,4 [-2,99; -1,81]	<0,001 [^] <0,05*		
	Metaanaliza (Cochran Q=0,35; df=1; p=0,55)						WMD=-2,24 [-2,50; -1,98]	<0,0001*	
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab						WMD=-0,50 [-6,23; 5,23]	>0,05*	
	Codzienna aktywność	Infliksymab vs placebo	EXPRESS	10 tyg.	-2,1 \pm 1,9 [N=301]	-0,2 \pm 1,5 [N=77]	-1,9 [-2,36; -1,44]	<0,001 [^] <0,05*	
		Adalimumab vs placebo	REVEAL	16 tyg.	-1,9 (-2,0; -1,7)/SD=2,2** [N=808]	-0,4 (-0,6; -0,2)/SD=2,0** [N=397]	-1,5 [-1,76; -1,24]	<0,001 [^] <0,05*	
			CHAMPION		-2,0 (-2,3; -1,7)/SD=1,5** [N=103]	-0,7 (-1,2; -0,2)/SD=1,9** [N=53]	-1,3 [-1,85; -0,75]	<0,001 [^] <0,05*	
		Metaanaliza (Cochran Q=3,75; df=2; p=0,15)						WMD=-1,58 [-1,78; -1,38]	<0,0001*
		Wynik porównania pośredniego infliksymab vs adalimumab						WMD=-0,52 [-6,52; 5,48]	>0,05*
Ustekinumab vs placebo		PHOENIX 1	12 tyg.	-1,61 \pm 1,7 [N=255]	0,1 \pm 1,6 [N=255]	-1,71 [-2,00; -1,42]	<0,001 [^] <0,05*		
		PEARL		-2,2 \pm 1,7 [N=59]	-0,2 \pm 1,8 [N=60]	-2,00 [-2,63; -1,37]	<0,001 [^] <0,05*		
Metaanaliza (Cochran Q=0,68; df=1; p=0,41)						WMD=-1,76 [-2,02; -1,50]	<0,0001*		
Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab						WMD=-0,05 [-5,85; 5,74]	>0,05*		
Odpoczynek	Infliksymab vs placebo	EXPRESS	10 tyg.	-2,0 \pm 2,0 [N=301]	-0,1 \pm 1,6 [N=77]	-1,9 [-2,38; -1,42]	<0,001 [^] <0,05*		
	Adalimumab vs placebo	REVEAL	16 tyg.	-1,5 (-1,6; -1,4)/SD=1,4** [N=808]	-0,3 (-0,4; -0,1)/SD=1,52** [N=397]	-1,2 [-1,37; -1,03]	<0,001 [^] <0,05*		
		CHAMPION		-1,7 (-2,0; -1,3)/SD=1,8** [N=103]	-0,6 (-1,1; -0,2)/SD=1,7** [N=53]	-1,1 [-1,69; -0,51]	<0,001 [^] <0,05*		
	Metaanaliza (Cochran Q=9,40; df=2; p=0,009)						WMD=-1,40 [-1,87; -0,93]	<0,0001*	

Pkt. końcowy	Porównanie	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana – średnia±SD	Grupa wspólnego komparatora (PLC) – średnia±SD	MD/WMD [95% CI]*	p
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs adalimumab					WMD=-0,74 [-6,65; 5,16]	>0,05*
	Ustekinumab vs placebo	PHOENIX 1	12 tyg.	-1,2 ± 1,8 [N=255]	-0,1 ± 1,7 [N=255]	-1,1 [-1,40; -0,80]	<0,001 [^] <0,05*
		PEARL		-2,5 ± 1,9 [N=59]	-0,1 ± 1,7 [N=60]	-2,4 [-3,05; -1,75]	<0,001 [^] <0,05*
	Metaanaliza (Cochran Q=12,67; df=1; p=0,0004)					WMD=-1,72 [-2,99; -0,44]	0,008*
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab					WMD=-0,17 [-6,28; 5,94]	>0,05*
Praca/ szkola	Infliksymab vs placebo	EXPRESS	10 tyg.	-0,8 ± 1,1 [N=301]	0,0 ± 0,9 [N=77]	-0,8 [-1,07; -0,53]	<0,001 [^] <0,05*
	Adalimumab vs placebo	REVEAL	16 tyg.	-0,5 (-0,6; -0,5)/ SD=0,7** [N=808]	-0,2 (-0,3; -0,1)/ SD=1,0** [N=397]	-0,3 [-0,40; -0,20]	<0,001 [^] <0,05*
		CHAMPION		-0,6 (-0,8; -0,4)/ SD=1,0** [N=103]	-0,2 (-0,5; 0,1)/ SD=1,1** [N=53]	-0,4 [-0,74; -0,06]	<0,001 [^] <0,05*
	Metaanaliza (Cochran Q=14,16; df=2; p=0,0008)					WMD=-0,50 [-0,84; -0,16]	0,0043*
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs adalimumab					WMD=-0,46 [-3,80; 2,88]	>0,05*
	Ustekinumab vs placebo	PHOENIX 1	12 tyg.	-0,6 ± 0,9 [N=255]	-0,1 ± 0,9 [N=255]	-0,5 [-0,66; -0,34]	<0,001 [^] <0,05*
		PEARL		-1,0 ± 1,4 [N=59]	0,1 ± 1,2 [N=60]	-1,1 [-1,57; -0,63]	<0,001 [^] <0,05*
	Metaanaliza (Cochran Q=5,66; df=1; p=0,02)					WMD=-0,76 [-1,34; -0,18]	0,01*
Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab					WMD=-0,11 [-3,57; 3,35]	>0,05*	
Związki/relacje	Infliksymab vs placebo	EXPRESS	10 tyg.	-1,4 ± 1,7 [N=301]	0,1 ± 1,5 [N=77]	-1,5 [-1,92; -1,08]	<0,001 [^] <0,05*
	Adalimumab vs placebo	REVEAL	16 tyg.	-1,1 (-1,2; -1,0)/ SD=1,4** [N=808]	-0,1 (-0,3; 0,0)/ SD=1,5** [N=397]	-1,0 [-1,17; -0,83]	<0,001 [^] <0,05*
		CHAMPION		-1,5 (-1,4; -1,1)/ SD=0,8** [N=103]	-0,6 (-1,1; -0,1)/ SD=1,9** [N=53]	-0,9 [-1,32; -0,48]	<0,001 [^] <0,05*
	Metaanaliza (Cochran Q=5,76; df=2; p=0,06)					WMD=-1,13 [-1,48; -0,79]	<0,0001*
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs adalimumab					WMD=-0,55 [-5,83; 4,73]	>0,05*
	Ustekinumab vs placebo	PHOENIX 1	12 tyg.	-1,0 ± 1,6 [N=255]	-0,2 ± 1,5 [N=255]	-0,8 [-1,07; -0,53]	<0,001 [^] <0,05*
		PEARL		-1,5 ± 1,6 [N=59]	0,0 ± 1,4 [N=60]	-1,5 [-2,04; -0,96]	<0,001 [^] <0,05*
	Metaanaliza (Cochran Q=5,16; df=1; p=0,02)					WMD=-1,11 [-1,79; -0,43]	0,001*
Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab					WMD=-0,34 [-5,70; 5,02]	>0,05*	
Leczenie	Infliksymab vs placebo	EXPRESS	10 tyg.	-1,1 ± 1,1 [N=301]	-0,1 ± 1,1 [N=77]	-1,0 [-1,28; -0,72]	<0,001 [^] <0,05*
	Adalimumab vs placebo	REVEAL	16 tyg.	-0,8 (-0,8; -0,7)/ SD=0,7** [N=808]	-0,3 (-0,4; -0,2)/ SD=1,0** [N=397]	-0,5 [-0,60; -0,40]	<0,001 [^] <0,05*
		CHAMPION		-0,8 (-0,9; -0,6)/ SD=0,8** [N=103]	-0,4 (-0,6; -0,1)/ SD=0,9** [N=53]	-0,4 [-0,68; -0,12]	<0,001 [^] <0,05*

Pkt. końcowy	Porównanie	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana – średnia±SD	Grupa wspólnego komparatora (PLC) – średnia±SD	MD/WMD [95% CI]*	p
Metaanaliza (Cochran Q=12,11; df=2; p=0,002)						WMD=-0,62 [-0,94; -0,31]	<0,0001*
Wynik porównania pośredniego infliksymab vs adalimumab						WMD=-0,55 [-4,03; 2,93]	>0,05*
Ustekinumab vs placebo	PHOENIX 1	12 tyg.	-0,9 ± 1,2 [N=255]	0,0 ± 1,0 [N=255]	-0,9 [-1,09; -0,71]	<0,001^	
	PEARL		-1,1 □ } 1,1 [N=59]	0,0 ± 1,0 [N=60]	-1,1 [-1,48; -0,72]	<0,001^	
Metaanaliza (Cochran Q=0,86; df=1; p=0,35)						WMD=-0,84 [-1,11; -0,77]	<0,0001*
Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab						WMD=0,00 [-3,70; 3,71]	>0,05*

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy wnioskodawcy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych. ** Wartości przedziału ufności przeliczone na wartości SD przez autorów analizy wnioskodawcy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większą poprawą** oceny jakości życia mierzonej za pomocą wskaźnika DLQI w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak: objawy/odczucia, codzienna aktywność, odpoczynek, praca/szkoła, związki/relacje, leczenie, w okresie obserwacji 10 tygodni. Natomiast **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu a także do ustekinumabu nie wiąże się z istotną statystycznie ($p>0,05$) różnicą** w zakresie oceny jakości życia mierzonej za pomocą wskaźnika DLQI w odniesieniu do wszystkich badanych składowych, w okresie obserwacji 10-16 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych w przypadku wszystkich ocenianych składowych.

Tabela 29. Wyniki analizy skuteczności INF – procentowa poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI w zależności osiągniętej od poprawy we wskaźniku PASI.

Pkt. końcowy	Porównanie	Badanie / Czas obserw.	Grupa badana – średnia±SD	Grupa wspólnego komparatora (PLC) – średnia±SD	MD [95% CI]*	p	
Procentowa poprawa jakości życia oceniana za pomocą DLQI w zależności osiągniętej od poprawy we wskaźniku PASI	≤50% poprawa	Infliksymab vs placebo	SPIRIT / 10 tyg.	-13,3 ± 34,9 [N=3]	9,5 ± 40,8 [N=40]	-22,8 [-70,35; 24,75]	0,363^
	50-75% poprawa			81,1 ± 25,1 [N=9]	31,5 ± 21,9 [N=8]	49,6 [27,07; 72,13]	0,001^
	≥75% poprawa			82,4 ± 26,3 [N=87]	60,0 ± 36,2 [N=3]	22,4 [-8,18; 52,98]	0,133^

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy wnioskodawcy. ^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większą procentową poprawą** jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI w grupie chorych, u których stwierdzono 50-75% poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10 tygodni. Ponadto, analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy** w odniesieniu do procentowej poprawy jakości życia ocenianej za pomocą wskaźnika DLQI w grupach chorych, u których stwierdzono ≤50% lub ≥75% poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10 tygodni.

Tabela 30. Wyniki analizy skuteczności INF – procentowa poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI.

Pkt. końcowy	Porównanie / Badanie / Czas obserw.	Grupa badana – średnia±SD (mediana; przedział międzykwadrylowy)	Grupa wspólnego komparatora (PLC) – średnia±SD (mediana; przedział międzykwadrylowy)	MD [95% CI]*	p*
Procentowa poprawa jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI					
Objawy/odczucia	Infliksymab vs placebo /	-74,0 ± 37,0 [N=99] (-83,0; -100,0 – -67,0)	-15,0 ± 35,7 [N=51] (0,0; -40,0 – 0,0)	-59,0 [-71,35; -46,65]	<0,05

Pkt. końcowy	Porównanie / Badanie / Czas obserw.	Grupa badana – średnia±SD (mediana; przedział międzykwadrylowy)	Grupa wspólnego komparatora (PLC) – średnia±SD (mediana; przedział międzykwadrylowy)	MD [95% CI]*	p*
Codzienna aktywność	SPIRIT / 10 tyg.	-75,2 ± 38,5 [N=99] (-100,0; -100,0 – -50,0)	-21,6 ± 44,1 [N=51] (0,0; -50,0 – 0,0)	-53,6 [-67,27; -39,93]	<0,05
Odoczynek		-81,1 ± 38,8 [N=99] (-100,0; -100,0 – -80,0)	-17,9 ± 64,1 [N=51] (0,0; -75,0 – 0,0)	-63,2 [-79,70; -46,70]	<0,05
Praca/ szkoła		-81,5 ± 48,9 [N=99] (-100,0; -100,0 – -100,0)	-19,8 ± 68,7 [N=51] (0,0; -100,0 – 0,0)	-61,7 [-80,74; -42,66]	<0,05
Związki/relacje		-88,0 ± 28,1 [N=99] (-100,0; -100,0 – -100,0)	-23,4 ± 61,6 [N=51] (0,0; -83,5 – 0,0)	-64,6 [-78,95; -50,25]	<0,05
Leczenie		-86,8 ± 33,7 [N=99] (-100,0; -100,0 – -100,0)	-17,6 ± 60,3 [N=51] (0,0; -50,0 – 0,0)	-69,2 [-84,23; -54,17]	<0,05

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy wnioskodawcy.

Przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,05) większą** procentową poprawą jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak: objawy/odczucia, codzienna aktywność, odoczynek, praca/ szkoła, związki/relacje, leczenie, w okresie obserwacji 10 tygodni.

Tabela 31. Wyniki analizy skuteczności INF vs ADA vs UST – SF-36.

Pkt. koń- cowy	Porówna- nie	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana – średnia zmiana ±SD	Grupa wspólnego komparatora (PLC) – średnia zmiana ±SD	MD/WMD [95% CI]*	p		
Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36	Ocena stanu fizycznego (PCS)	Infliksymab vs placebo	EXPRESS	10 tyg.	5,0 ± 8,3 [N=301]	-0,4 ± 7,7 [N=77]	5,4 [3,35; 7,45]	<0,001[^] <0,05*	
			EXPRESS II		3,8 ± 8,9 [N=314]	-0,1 ± 7,7 [N=208]	3,9 [2,42; 5,38]	<0,001[^] <0,05*	
		Metaanaliza (Cochran Q=1,46; df=1; p=0,23)						WMD=4,42 [3,27; 5,58]	<0,0001*
		Adalimumab vs placebo	REVEAL	16 tyg.	3,7 (3,1; 4,3)/ SD=8,7** [N=808]	0,4 (-0,5; 1,2)/ SD=8,6** [N=397]	3,3 [2,26; 4,34]	<0,001[^] <0,05*	
		Wynik porównania pośredniego infliksymab vs adalimumab						WMD=1,38 [-27,44; 30,20]	>0,05*
		Ustekinumab vs placebo	PHOENIX 1	12 tyg.	2,0 ± 7,4 [N=255]	-0,51 ± 7,5 [N=255]	2,51 [1,22; 3,80]	<0,001[^] <0,05*	
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab						WMD=2,17 [-23,95; 28,29]	>0,05*	
	Ocena stanu psychicznego (MCS)	Infliksymab vs placebo	EXPRESS	10 tyg.	6,3 ± 11,0 [N=301]	-0,8 ± 9,7 [N=77]	7,1 [4,41; 9,79]	<0,001[^] <0,05*	
			EXPRESS II		5,3 ± 10,9 [N=314]	-0,2 ± 9,8 [N=208]	5,5 [3,66; 7,34]	<0,001[^] <0,05*	
		Metaanaliza (Cochran Q=1,04; df=1; p=0,31)						WMD=6,05 [4,59; 7,50]	<0,0001*
		Adalimumab vs placebo	REVEAL	16 tyg.	3,8 (3,1; 4,5)/ SD=10,1** [N=808]	0,3 (-0,7; 1,4)/ SD=10,7** [N=397]	3,5 [2,26; 4,74]	<0,001[^] <0,05*	
		Wynik porównania pośredniego infliksymab vs adalimumab						WMD=2,80 [-32,48; 38,08]	>0,05*
Ustekinumab vs placebo		PHOENIX 1	12 tyg.	2,1 ± 9,3 [N=255]	-1,3 ± 7,5 [N=255]	3,40 [1,93; 4,87]	<0,001[^] <0,05*		
Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab						WMD=2,90 [-28,10; 33,90]	>0,05*		

Pkt. końcowy	Porównanie	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana – średnia zmiana ±SD	Grupa wspólnego komparatora (PLC) – średnia zmiana ±SD	MD/WMD [95% CI]*	p
Funkcjonowanie fizyczne	Infliksymab vs placebo	EXPRESS II	10 tyg.	3,0 ± 9,2 [N=314]	-0,8 ± 8,7 [N=208]	3,8 [2,22; 5,38]	<0,001[^] <0,05*
	Adalimumab vs placebo	REVEAL	16 tyg.	6,3 (4,8; 7,8)/ SD=21,7** [N=808]	0,7 (-1,6; 2,9)/ SD=22,8** [N=397]	5,6 [2,95; 8,25]	<0,001[^] <0,05*
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs adalimumab					WMD=-1,80 [-68,30; 64,70]	>0,05*
	Ustekinumab vs placebo	PHOENIX 1	12 tyg.	1,3 ± 8,9 [N=255]	-0,3 ± 7,3 [N=255]	1,6 [0,19; 3,01]	<0,05[^] <0,05*
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab					WMD=2,20 [-31,34; 35,74]	>0,05*
Ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	Infliksymab vs placebo	EXPRESS II	10 tyg.	5,1 ± 11,6 [N=314]	0,8 ± 10,7 [N=208]	4,3 [2,33; 6,27]	<0,001[^] <0,05*
	Adalimumab vs placebo	REVEAL	16 tyg.	13,7 (11,1; 16,3)/ SD=37,7** [N=808]	1,3 (-2,6; 5,1)/ SD=39,1** [N=397]	12,4 [7,82; 16,98]	<0,001[^] <0,05*
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs adalimumab					WMD=-8,10 [-118,96; 102,76]	>0,05*
	Ustekinumab vs placebo	PHOENIX 1	12 tyg.	1,4 ± 9,8 [N=255]	-1,0 ± 10,5 [N=255]	2,4 [0,64; 4,16]	<0,05[^] <0,05*
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab					WMD=1,90 [-39,92; 43,72]	>0,05*
Dolegliwości bólowe	Infliksymab vs placebo	EXPRESS II	10 tyg.	7,7 ± 12,0 [N=314]	0,2 ± 9,2 [N=208]	7,5 [5,58; 9,42]	<0,001[^] <0,05*
	Adalimumab vs placebo	REVEAL	16 tyg.	15,7 (13,9; 17,5)/ SD=26,1** [N=808]	2,7 (0,1; 5,4)/ SD=26,9** [N=397]	13,0 [9,83; 16,17]	<0,001[^] <0,05*
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs adalimumab					WMD=-5,50 [-84,72; 73,72]	>0,05*
	Ustekinumab vs placebo	PHOENIX 1	12 tyg.	4,4 ± 10,3 [N=255]	0,2 ± 9,7 [N=255]	4,2 [-2,46; 5,94]	<0,001[^] <0,05*
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab					WMD=3,30 [-37,29; 43,89]	>0,05*
Ogólne poczucie zdrowia	Infliksymab vs placebo	EXPRESS II	10 tyg.	1,2 ± 7,2 [N=314]	-0,8 ± 6,7 [N=208]	2,0 [0,77; 3,23]	<0,001[^] <0,05*
	Adalimumab vs placebo	REVEAL	16 tyg.	4,7 (3,6; 5,7)/ SD=15,2** [N=808]	-0,2 (-1,8; 1,3)/ SD=15,7** [N=397]	4,9 [3,05; 6,75]	<0,001[^] <0,05*
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs adalimumab					WMD=-2,90 [-49,87; 44,07]	>0,05*
	Ustekinumab vs placebo	PHOENIX 1	12 tyg.	1,2 ± 6,6 [N=255]	-1,5 ± 6,1 [N=255]	2,7 [1,60; 3,80]	<0,001[^] <0,05*
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab					WMD=-0,70 [-26,81; 25,41]	>0,05*

Pkt. końcowy	Porównanie	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana – średnia zmiana ±SD	Grupa wspólnego komparatora (PLC) – średnia zmiana ±SD	MD/WMD [95% CI]*	p	
Witalność	Infliksymab vs placebo	EXPRESS II	10 tyg.	4,2 ± 9,6 [N=314]	-0,4 ± 8,1 [N=208]	4,6 [3,02; 6,18]	<0,001[^] <0,05*	
	Adalimumab vs placebo	REVEAL	16 tyg.	6,7 (5,4; 8,0)/ SD=18,8** [N=808]	-0,5 (-2,5; 1,5)/ SD=20,3** [N=397]	7,2 [4,88; 9,52]	<0,001[^] <0,05*	
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs adalimumab						WMD=-2,60 [-62,16; 56,96]	>0,05*
	Ustekinumab vs placebo	PHOENIX 1	12 tyg.	1,5 ± 8,2 [N=255]	-1,6 ± 7,4 [N=255]	3,1 [1,74; 4,46]	<0,001[^] <0,05*	
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab						WMD=1,50 [-31,28; 34,28]	>0,05*
Funkcjonowanie społeczne	Infliksymab vs placebo	EXPRESS II	10 tyg.	7,0 ± 11,5 [N=314]	0,2 ± 10,9 [N=208]	6,8 [4,83; 8,77]	<0,001[^] <0,05*	
	Adalimumab vs placebo	REVEAL	16 tyg.	12,3 (10,4; 14,2)/ SD=27,5** [N=808]	1,4 (-1,4; 4,2)/ SD=28,4** [N=397]	10,9 [7,56; 14,24]	<0,001[^] <0,05*	
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs adalimumab						WMD=-4,10 [-87,58; 79,38]	>0,05*
	Ustekinumab vs placebo	PHOENIX 1	12 tyg.	3,3 ± 10,8 [N=255]	-1,7 ± 9,2 [N=255]	5,00 [3,26; 6,74]	<0,001[^] <0,05*	
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab						WMD=1,80 [-39,89; 43,49]	>0,05*
Ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	Infliksymab vs placebo	EXPRESS II	10 tyg.	4,4 ± 12,3 [N=314]	0,9 ± 12,2 [N=208]	3,5 [1,35; 5,65]	<0,001[^] <0,05*	
	Adalimumab vs placebo	REVEAL	16 tyg.	11,6 (8,9; 14,2)/ SD=38,4** [N=808]	1,4 (-2,5; 5,3)/ SD=39,6** [N=397]	10,2 [5,54; 14,86]	<0,001[^] <0,05*	
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs adalimumab						WMD=-6,70 [-120,02; 106,62]	>0,05*
	Ustekinumab vs placebo	PHOENIX 1	12 tyg.	1,4 ± 10,1 [N=255]	-0,9 ± 9,3 [N=255]	2,3 [0,61; 3,99]	<0,001[^] <0,05*	
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab						WMD=1,20 [-42,13; 44,53]	>0,05*
Poczucie zdrowia psychicznego	Infliksymab vs placebo	EXPRESS II	10 tyg.	5,3 ± 10,1 [N=314]	-1,2 ± 8,7 [N=208]	6,5 [4,82; 8,18]	<0,001[^] <0,05*	
	Adalimumab vs placebo	REVEAL	16 tyg.	6,5 (5,4; 7,6)/ SD=15,9** [N=808]	0,9 (-0,7; 2,6)/ SD=16,8** [N=397]	5,6 [3,65; 7,55]	<0,001[^] <0,05*	
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs adalimumab						WMD=0,90 [-51,43; 53,23]	>0,05*
	Ustekinumab vs placebo	PHOENIX 1	12 tyg.	2,5 ± 9,0 [N=255]	-0,6 ± 7,1 [N=255]	3,1 [1,69; 4,51]	<0,001[^] <0,05*	
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab						WMD=3,40 [-31,06; 37,86]	>0,05*

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy wnioskodawcy. [^] Wartości podane w publikacjach referencyjnych. ** Wartości przedziału ufności przeliczone na wartości SD przez autorów analizy wnioskodawcy.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie (p<0,0001) większą poprawą** oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w odniesieniu do poszczególnych składowych, takich jak: subskala

oceniająca stan fizyczny (PCS) i subskala oceniająca stan psychiczny (MCS). Analiza nie wykazała heterogenności danych w odniesieniu do składowych: PCS, MCS. Przeprowadzona analiza wykazała również, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większą poprawą** oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w odniesieniu do jego pozostałych składowych, takich jak: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, witalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, poczucie zdrowia psychicznego, w okresie obserwacji 10 tygodni.

Natomiast przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało iż **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu oraz ustekinumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy** w zakresie oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w odniesieniu do wszystkich składowych. Analiza nie wykazała heterogenności danych w przypadku wszystkich ocenianych składowych.

Tabela 32. Wyniki analizy skuteczności INF vs ADA vs UST vs ETA – rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu.

Pkt. końcowy	Porównanie	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana – n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora (PLC) – n/N (%)	RR (95% CI)*	p*	NNT (95% CI)*	
Rezygnacja z leczenia/ udziału w badaniu	Infliksymab vs placebo	Chaudhari 2001	10 tyg.	1/11 (9,1*)	1/11 (9,1*)	1,00 [0,11; 8,91]	>0,05	-	
		EXPRESS II	10 tyg.	17/314 (5,4*)	24/208 (11,5*)	0,47 [0,26; 0,84]	<0,05	17 [9; 73]	
		Yang 2012	10 tyg.	1/84 (1,2)	1/45 (2,2)	0,54 [0,06; 5,08]	>0,05	-	
		Metaanaliza (Cochran Q=0,30; df=2; p=0,86)					0,49 [0,28; 0,86]	0,01	20 [11; 77]
	Adalimumab vs placebo	REVEAL	16 tyg.	31/814 (3,8)	43/398 (10,8)	0,35 [0,23; 0,55]	<0,05	15 [10; 26]	
		CHAMPION	16 tyg.	4/108 (3,7)	5/53 (9,4)	0,39 [0,12; 1,31]	>0,05	-	
		Metaanaliza (Cochran Q=0,02; df=1; p=0,88)					0,36 [0,23; 0,54]	<0,0001	15 [10; 26]
	Wynik porównania pośredniego infl ksymbab vs adalimumab						1,37 [0,68; 2,78]	>0,05	-
	Ustekinumab vs placebo	Krueger 2007	12 tyg.	7/64 (10,9*)	13/64 (20,3*)	0,54 [0,23; 1,22]	>0,05	-	
		PHOENIX 1	12 tyg.	1/255 (0,4*)	12/255 (4,7*)	0,08 [0,01; 0,49]	<0,05	24 [13; 53]	
		PHOENIX 2	12 tyg.	6/409 (1,5*)	18/410 (4,4*)	0,33 [0,14; 0,81]	<0,05	35 [19; 151]	
		PEARL	12 tyg.	4/61 (6,6*)	5/60 (8,3*)	0,79 [0,24; 2,59]	>0,05	-	
		LOTUS	12 tyg.	3/160 (1,9*)	2/162 (1,2*)	1,52 [0,31; 7,53]	>0,05	-	
		Metaanaliza (Cochran Q=5,96; df=4; p=0,20)					0,42 [0,26; 0,69]	0,0006	33 [21; 73]
	Wynik porównania pośredniego infl ksymbab vs ustekinumab						1,02 [0,48; 2,21]	>0,05	-
	Etanercept vs placebo	CONSORT	12 tyg.	5/196 (2,6*)	15/193 (7,8*)	0,33 [0,13; 0,85]	<0,05	20 [10; 112]	
		Gottlieb 2003	12 tyg.	4/57 (7,0*)	15/55 (27,3*)	0,26 [0,09; 0,68]	<0,05	5 [3; 15]	
		van de Kerkhof 2008	12 tyg.	6/96 (6,3*)	10/46 (21,7*)	0,29 [0,11; 0,72]	<0,05	7 [4; 25]	
		Metaanaliza (Cochran Q=0,11; df=2; p=0,95)					0,29 [0,16; 0,52]	<0,0001	11 [8; 20]
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs etanercept						1,68 [0,75; 3,77]	>0,05	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy wnioskodawcy.

^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo** wiąże się z **istotnie statystycznie ($p=0,01$) mniejszym** odsetkiem pacjentów rezygnujących z leczenia i udziału w badaniu w okresie obserwacji 10-14 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych. Natomiast przeprowadzone porównania pośrednie wykazały, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu, ustekinumabu oraz etanerceptu nie** wiążą się z **istotną statystycznie ($p>0,05$) różnicą** w zakresie odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia i udziału w badaniu w okresie obserwacji 10-16 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych.

Tabela 33. Wyniki analizy skuteczności INF vs – rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności.

Pkt. końcowy	Porównanie	Badanie	Czas obserw.	Grupa badana – n/N (%)	Grupa wspólnego komparatora (PLC) – n/N (%)	RR/Peto OR (95% CI)*	p*	NNT (95% CI)*	
Rezygnacja z leczenia z powodu braku skuteczności	Infliksymab vs placebo	Chaudhari 2001	10 tyg.	0/11 (0*)	1/11 (9,1*)	Peto OR=0,14 [0,003; 6,82]	>0,05	-	
		EXPRESS II	10 tyg.	0/314 (0*)	10/208 (4,8*)	Peto OR=0,08 [0,02; 0,28]	<0,05	21 [12; 39]	
		Metaanaliza (Cochran Q=0,07; df=1; p=0,79)					Peto OR=0,08 [0,02; 0,28]	<0,0001	20 [12; 36]
	Adalimumab vs placebo	REVEAL	16 tyg.	2/814 (0,2*)	17/398 (4,3*)	RR=0,06 [0,01; 0,22]	<0,05	25 [16; 43]	
		CHAMPION	16 tyg.	0/108 (0*)	4/53 (7,5*)	Peto OR=0,05 [0,01; 0,37]	<0,05	14 [6; 34]	
		Metaanaliza (Cochran Q=0,17; df=1; p=0,68)					Peto OR=0,07 [0,03; 0,16]	<0,0001	23 [15; 36]
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs adalimumab						Peto OR=1,21 [0,27; 5,41]	>0,05	-
	Ustekinumab vs placebo	Krueger 2007	12 tyg.	2/64 (3,1*)	6/64 (9,4*)	0,33 [0,08; 1,38]	>0,05	-	
		PHOENIX 1	12 tyg.	0/255 (0*)	3/255 (1,2*)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,30]	>0,05	-	
		PHOENIX 2	12 tyg.	0/409 (0*)	2/410 (0,5*)	Peto OR=0,14 [0,01; 2,17]	>0,05	-	
		PEARL	12 tyg.	1/61 (1,6*)	2/60 (3,3*)	0,49 [0,07; 3,67]	>0,05	-	
		Metaanaliza (Cochran Q=1,00; df=3; p=0,80)					Peto OR=0,27 [0,10; 0,74]	<0,05	79 [41; 315]
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs ustekinumab						Peto OR=0,30 [0,06; 1,44]	>0,05	-
	Etanercept vs placebo	CONSORT	12 tyg.	1/196 (0,5*)	4/193 (2,1*)	0,25 [0,04; 1,62]	>0,05	-	
		Gottlieb 2003	12 tyg.	3/57 (5,3*)	9/55 (16,4*)	0,32 [0,10; 1,03]	>0,05	-	
		van de Kerkhof 2008	12 tyg.	2/96 (2,1*)	4/46 (8,7*)	0,24 [0,05; 1,09]	>0,05	-	
		Metaanaliza (Cochran Q=0,09; df=2; p=0,95)					0,28 [0,11; 0,70]	0,006	25 [14; 81]
	Wynik porównania pośredniego infliksymab vs etanercept						Peto OR=0,30 [0,07; 1,31]	>0,05	-

* Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów analizy wnioskodawcy.

^ Wartości podane w publikacjach referencyjnych.

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo** wiąże się z **istotnie statystycznie ($p<0,0001$) mniejszym** odsetkiem pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu braku skuteczności terapii. Analiza nie wykazała heterogenności danych. Natomiast przeprowadzona analiza wykazała, że **zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu, ustekinumabu oraz etanerceptu nie** wiąże się z **istotną statystycznie ($p>0,05$)**

różnicą w zakresie odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu braku skuteczności leczenia w okresie obserwacji 10-16 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych .

Skuteczność praktyczna

W tabeli poniżej omówiono najważniejsze wyniki i wnioski wynikające z powyższych badań klinicznych o niższej wiarygodności z grupą kontrolną. W niniejszej analizie nie uwzględniono zidentyfikowanych w analizie wnioskodawcy badań bez grupy kontrolnej oraz opisów przypadków (ang. case-studies) z powodu ich niskiej wiarygodności w porównaniu z odnalezionymi badaniami randomizowanymi.

Tabela 34. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną.

Badanie	Skuteczność kliniczna / Profil bezpieczeństwa / Wnioski
Prospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną	
Noda 2011	<p>Infliksymab (N=10) vs adalimumab (N=11)</p> <p>Skuteczność kliniczna:</p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ poprawę względem wartości początkowych ocenianą przy pomocy wskaźnika PASI (%):</u></p> <p>Po 4 tygodniach obserwacji: 70,0% vs 63,6%. Po 8 tygodniach obserwacji: 80,0% vs 81,8%. Po 16 tygodniach obserwacji: 90,0% vs 81,8%. Po 24 tygodniach obserwacji: 80,0% vs 81,8%.</p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości początkowych ocenianą przy pomocy wskaźnika PASI (%):</u></p> <p>Po 4 tygodniach obserwacji: 30,0% vs 36,4%. Po 8 tygodniach obserwacji: 60,0% vs 63,6%. Po 16 tygodniach obserwacji: 60,0% vs 81,8%. Po 24 tygodniach obserwacji: 60,0% vs 81,8%.</p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 90\%$ poprawę względem wartości początkowych ocenianą przy pomocy wskaźnika PASI (%):</u></p> <p>Po 8 tygodniach obserwacji: 40,0% vs 27,3%. Po 16 tygodniach obserwacji: 50,0% vs 63,6%. Po 24 tygodniach obserwacji: 50,0% vs 54,5%.</p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 50\%$ poprawę względem wartości początkowych w odniesieniu do skóry głowy ocenianą przy pomocy wskaźnika PSSI (%):</u></p> <p>Po 4 tygodniach obserwacji: 80,0% vs 36,4,8%. Po 8 tygodniach obserwacji: 90,0,0% vs 54,5%. Po 16 tygodniach obserwacji: 100,0% vs 63,6%. Po 24 tygodniach obserwacji: 90,0% vs 72,7%.</p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 75\%$ poprawę względem wartości początkowych w odniesieniu do skóry głowy ocenianą przy pomocy wskaźnika PSSI (%):</u></p> <p>Po 4 tygodniach obserwacji: 50,0% vs 27,3%. Po 8 tygodniach obserwacji: 70,0% vs 45,5%. Po 16 tygodniach obserwacji: 90,0% vs 54,5%; p=0,15. Po 24 tygodniach obserwacji: 70,0 vs 54,5%.</p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali $\geq 90\%$ poprawę względem wartości początkowych w odniesieniu do skóry głowy ocenianą przy pomocy wskaźnika PSSI (%):</u></p> <p>Po 4 tygodniach obserwacji: 30,0% vs 9,1%. Po 8 tygodniach obserwacji: 60,0% vs 45,5%. Po 16 tygodniach obserwacji: 70,0% vs 45,5%. Po 24 tygodniach obserwacji: 70,0% vs 54,5%.</p> <p>Profil bezpieczeństwa: Nie obserwowano żadnych poważnych działań niepożądanych jak gruźlica czy zapalenie płuc. U pacjentów stosujących adalimumab obserwowano reakcje w miejscu podania, przy czym w grupie stosującej infliksymab nie zostały odnotowane.</p> <p>Wnioski: Zastosowanie adalimumabu lub infliksymabu było skuteczne i dobrze tolerowane przez pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą.</p>

Saraceno 2013	<p>infliksymab (N=20) vs adalimumab (N=20) vs etanercept (N=20)</p> <p>Skuteczność kliniczna: <u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali >75% poprawę względem wartości początkowych ocenianą przy pomocy wskaźnika NAPSİ (n/N [%]):</u> Po 24 tygodniach obserwacji: infliksymab 13/20 (65%); adalimumab 10/20 (50%); etanercept 9/20 (45%). <u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali <75% poprawę względem wartości początkowych ocenianą przy pomocy wskaźnika NAPSİ (n/N [%]):</u> Po 24 tygodniach obserwacji: infliksymab 7/20 (30%); adalimumab 8/20 (40%); etanercept 7/20 (35%). <u>Brak poprawy względem wartości początkowych ocenianą przy pomocy wskaźnika NAPSİ (n/N [%]):</u> Po 24 tygodniach obserwacji: infliksymab 1/20 (5%); adalimumab 2/20 (10%); etanercept 4/20 (20%). <u>Poprawa względem wartości początkowych ocenianą przy pomocy wskaźnika NAPSİ (średnia [SD]):</u> Wartość początkowa: infliksymab 33,3 (±9,76); adalimumab 33,1 (±14,9); etanercept 34,8 (±12,38). Po 14 tygodniach obserwacji: infliksymab 14,9 (±4,20) p<0,001; adalimumab 21,0 (±8,91); etanercept 23,6 (±10,43). Po 24 tygodniach obserwacji: infliksymab 3,1 (±3,27) p<0,00001; adalimumab 11,4 (± 4,60) p<0,0002; etanercept 10,60 (±5,25) p<0,0016.</p> <p>Profil bezpieczeństwa: Leczenie przy zastosowaniu ocenianych substancji było dobrze tolerowane.</p> <p>Wnioski: W grupie stosującej infliksymab obserwowano znaczącą poprawę odnośnie zmniejszenia nasilenia łuszczycy paznokci po 14 tygodniach leczenia, natomiast w grupach adalimumabu i etanerceptu po 24 tygodniach.</p>
Plaserico 2014	<p>N=105</p> <p>Skuteczność kliniczna: <u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥75% poprawę względem wartości początkowych ocenianą przy pomocy wskaźnika PASI (%) osiągnęło po 16 tygodniach obserwacji 29,0% chorych, a po 24 tygodniach 45,6%.</u> Chorzy, którzy zmienili lek z powodu wystąpienia wtórnej utarty skuteczności (zmniejszenie PASI <75%) lub wystąpienia działań niepożądanych/brak tolerancji na lek charakteryzowała większa łatwość osiągnięcia poprawy PASI 75 w porównaniu z chorymi, którzy zmienili lek pomimo braku pierwotnej skuteczności (nigdy nie osiągnęli wskaźnika PASI 75) (HR=2,7 [95% CI: 1,3; 5,5] vs HR=2,0 [95% CI: 1,0, 3,9]). <u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥75% poprawę względem wartości początkowych ocenianą przy pomocy wskaźnika PASI (%):</u> Po 16 tyg. leczenia drugim inhibitorem TNF alfa: infliksymab 26,6%; adalimumab 38,3%; etanercept 14,4% Po 24 tyg. leczenia drugim inhibitorem TNF alfa: infliksymab 40,4%; adalimumab 58,0%; etanercept 29,8%</p> <p>Profil bezpieczeństwa: nie oceniano.</p> <p>Wnioski: Wyniki prospektywnego otwartego badania wykazały, że przejście na drugi inhibitor TNF alfa może być skuteczne w przypadku leczenia niektórych chorych na łuszczycę, w szczególności w przypadku braku wtórnej skuteczności leczenia na uprzednio stosowany inhibitor TNF alfa lub z powodu braku tolerancji na ten lek.</p>

Goedkoop 2004	<p>Do badania włączono 12 pacjentów (6 kobiet i 6 mężczyzn) ze zdiagnozowaną łuszczycą oraz łuszczycowym zapaleniem stawów, u których zdiagnozowano chorobę na minimum 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania. Włączono tylko pacjentów, u których obecne były co najmniej 2 obszary (placki) łuszczycy na skórze.</p> <p>Pacjentów losowo podzielono na 2 grupy sześciuosobowe – jedna grupa otrzymała infliksymab (3 mg/kg), a druga placebo. Przed podaniem infliksymabu oraz 48 godzin po podaniu wykonano punktowe biopsje skóry z obszaru placków łuszczycowych. Fragmenty tkanek poddano analizom immunohistochemicznym aby oszacować liczbę limfocytów T.</p> <p>Skuteczność kliniczna: Zaobserwowano istotną redukcję średniej liczby limfocytów T w zmienionym chorobowo naskórku po zastosowaniu infliksymabu: przed podaniem leku – 37 (11) komórek/mm, 48 godzin po podaniu leku – 26 (11) komórek/mm, (p=0,028). Efektu terapii nie odnotowano w grupie przyjmującej placebo.</p> <p>Profil bezpieczeństwa: nie analizowano.</p> <p>Wnioski: Obniżenie liczby komórek odpornościowych (limfocytów T) w tkankach zmienionych chorobowo u pacjentów z łuszczycą może być spowodowane zmniejszoną migracją komórek w miejsce stanu zapalnego po podaniu infliksymabu. Potwierdza to przeciwzapalne działanie tego leku.</p>
NCT00254982	<p>Pacjentów włączonych do badania podzielono na dwie grupy. Badana grupa I (GI): N=297; 87 kobiet, 210 mężczyzn; wiek 18-83 lat z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy nie wykazali efektów leczenia lub występowały przeciwwskazania do leczenia co najmniej dwoma rodzajami dostępnych terapii systemowych.</p> <p>Badana grupa II (GII): N=296; 101 kobiet, 195 mężczyzn; wiek 18-83 lat z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy przeszli leczenie wstępne za pomocą nie więcej niż jednej z dostępnych terapii systemowych. W obydwóch grupach zastosowano leczenie infliksymabem podawanym dożylnie w dawce 5mg/kg m.c. w 0, 2, 6 i 14 tygodniu.</p> <p>Skuteczność kliniczna: Wykluczenie z badania bez podania przyczyny: GI 2, GII 1; z powodu braku skuteczności: GI 5, GII 3; braku ciągłości w przyjmowaniu leku: GI 5, GII 3; działań niepożądanych: GI 18, GII 16; na prośbę pacjenta: GI 1, GII 1; naruszenia kryteriów włączenia lub wyłączenia: GII 2; odstępstw od protokołu: GI 1, GII 1; zdiagnozowania gruźlicy: GI 1, GII 1; wykrycia nowotworu: GII 2; wystąpienia oportunistycznej infekcji: GI 1; nieprawidłowych wyników badania funkcji wątroby: GI 2, GII 1.</p> <p>Badanie ukończyło 261 pacjentów z grupy I i 265 pacjentów z grupy II. Pacjenci, którzy osiągnęli wynik PASI75 lub lepszy: GI 73,9% GII 69,8%.</p> <p>Profil bezpieczeństwa: Powiększenie węzłów chłonnych: GII 1, dusznica bolesna: GI 1, migotanie przedsionków: GII 1, zaburzenia sercowo-naczyniowe: GI 1, nagła utrata słuchu: GI 1, zawroty głowy: GI 1, ślepotą jednostronna: GII 1, odwarstwienie siatkówki: GI 1, zaburzenia ciała szklistego: GI 1, zapalenie dwunastnicy: GII 1, wrzody żołądka: GII 1, nieżyt żołądka: GII 1, wrzody przełyku: GII 1, wymioty: GI 2, osłabienie: GI 1, dreszcze: GI 1, reakcja na wlew: GI 3 GII 2, obrzęk: GI 2, gorączka: GI 1 GII 1, nagła śmierć sercowa: GI 1, reakcja anafilaktyczna: GII 1, choroba posurowicza: GI 2, zapalenie płuc: GI 1, gruźlica płuc: GI 1, infekcje skóry: GI 1, zapalenie migdałków: GI 1, gruźlica: GII 1, stłuczenia GI 1, złamanie kręgow łędźwiowych: GI 1, krwotok pozabiegowy: GII 1, złamanie mostka: GI 1, uraz kręgow szyjnych: GI 1, nieprawidłowe wyniki testów wątroby: GI 1 GII 1, zwiększony poziom transaminaz: GI 3 GII 1, hipokaliemia: GII 1, bole stawów: GI 1, wypadnięcie dysku: GI 1, osłabienie mięśni: GI 1, bole mięśni: GI 1, bole kończyn: GI 1 GII 1, artropatia łuszczycowa: GI 1, nowotwór złośliwy płuc: GII 1, mikroznosność rakowa naczyń chłonnych: GII 1, złośliwy wysięk: GII 1, nowotwór złośliwy nerki: GII 1, rak jajnika: GII 1, utrata przytomności: GI 1, zatrzymanie moczu: GII 1, zapalenie najądrza: GI 1, kaszel: GI 1, duszność: GI 2, atopowe zapalenie skóry: GII 1, świąd: GI 1, łuszczycy: GI 4, GII 1, pokrzywka: GI 1, usunięcie kaletki maziowej: GI 1, operacja cewki moczowej: GII 1, zapaść: GI 1, nadciśnienie: GII 1, niedociśnienie: GI 1, wstrząs: GII 1, objawy grypopodobne: GI 22 GII 19, zapalenie nosogardzieli: GI 35 GII 17, ból głowy: GI 25 GII 20.</p> <p>Wnioski: Wyniki badania ukazują dużą skuteczność infliksymabu w zakresie redukcji zmian w skali PASI.</p>

Emerit 2011	<p>Do badania włączono pacjentów z przewlekłą postacią łuszczycy plackowatej N=57 (40 ukończyło leczenie: 17 kobiet, 23 mężczyzn; średnia wieku: 55,1±13,8 lat). Natomiast grupę kontrolną stanowili zdrowi ochotnicy N=40 (17 kobiet, 23 mężczyzn; średnia wieku: 54,7±12,3). Pacjenci z grupy badanej byli poddani leczeniu z zastosowaniem terapii: PUVA (N=10), nUVB (N=10), dożylnie wlewy infliksymabu 5mg/kg m.c w 0, 2, 4 tygodniu, następnie co 8 tygodni (N=10) lub z zastosowaniem etanerceptu podawanego podskórnie w dawce 25 mg/ tydzień (N=10). W przypadku leków biologicznych czas trwania badania wynosił 12 miesięcy. Ocena zmian skórnych dokonano w oparciu o skalę PASI.</p> <p>Skuteczność kliniczna: Wykluczenie z badania z powodu braku odpowiedzi klinicznej: N=13 (infliksymab 3, etanercept 3). Rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych: N=4 (etanercept 2). Infliksymab: PASI po 12 tygodniach=2.1±0.7 (w tygodniu 0=22.3±6.5); Etanercept: PASI w 12 tygodniu=3.7±1.2 (w tygodniu 0=21.4±6.1).</p> <p>Profil bezpieczeństwa: brak informacji na temat profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Wnioski: Wyniki badania ukazują większą skuteczność infliksymabu w zakresie redukcji zmian w skali PASI w stosunku do etanerceptu.</p>
Retrospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną	
Sánchez-Regaña 2010	<p>N=84 (27,4% łagodna postać łuszczycy; 53,6% ciężka postać łuszczycy) – n=35 otrzymywało leczenie przy zastosowaniu leków biologicznych (infliksymab N=8, adalimumab N=9, etanercept N=8).</p> <p>Skuteczność kliniczna: <u>Łuszczycza paznokci - zmniejszenie według skali NAPSII (leczenie biologiczne ogółem):</u> Leczenie biologiczne: z 17,5 (wartość wyjściowa) do 11,2 (po 12 tygodniach), 4,7 (po 24 tygodniach), 1,9 (po 48 tygodniach leczenia) <u>Odsetek zmiany w skali NAPSII (% [95%CI]):</u> Po okresie 12 tyg.: infliksymab 50,1% [38,7; 61,4]; adalimumab 36,6% [24,2; 49,0]; etanercept 24,3 [16,4; 32,4] Po okresie 24 tyg.: infliksymab 80,6% [73,2; 88,0]; adalimumab 73,1% [64,7; 81,4]; etanercept 68,2 [60,7; 75,7] Po okresie 48 tyg.: infliksymab 91,5% [86,5; 96,5]; adalimumab 84,2% [75,6; 92,7]; etanercept 86,7 [77,8; 95,6] <u>Łuszczycza skóry – odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥75% poprawę względem wartości początkowych ocenianą przy pomocy wskaźnika PASI (leczenie biologiczne ogółem):</u> Po 12 tygodniach – 22,9% Po 24 tygodniach – 80,0% Po 48 tygodniach leczenia – 94,3% <u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali ≥75% poprawę względem wartości początkowych ocenianą przy pomocy wskaźnika PASI (n/N [%]):</u> Po okresie 12 tygodni: infliksymab 7/8 (87,5%); adalimumab 1/8 (12,5%); etanercept 0/9 (0%) Po okresie 24 tygodni: infliksymab 8/8 (100%); adalimumab 9/9 (100%); etanercept 8/9 (88,9%) Po okresie 48 tygodni: infliksymab 1/8 (12,5%); adalimumab 8/8 (100%); etanercept 8/8 (100%)</p> <p>Profil bezpieczeństwa: nie analizowano.</p> <p>Wnioski: Infliksymab jest skuteczny zarówno w leczeniu łuszczycy paznokci jak i skóry u chorych z umiarkowaną i ciężką postacią.</p>

Esposito 2013	<p>Infliksymab (N=147) vs adalimumab (N=114) vs etanercept (N=389).</p> <p>Skuteczność kliniczna: Ogólne przestrzeganie zaleceń lekarza (<i>adherence</i>) po okresie obserwacji wynoszącym 28,9±15,4 miesiąca wyniosło 72,6%. Analiza jednowymiarowa wykazała tendencję do dłuższego czasu leczenia przy zastosowaniu etanerceptu (średnio 51,4 miesiąca) w porównaniu do stosowania infliksymabu (średnio 36,8 miesiąca) i adalimumabu (średnio 34,7 miesięcy) ($p < 0,0001$).</p> <p>Profil bezpieczeństwa: Przerwanie leczenia z powodu pierwotnej i wtórnej nieskuteczności leczenia obserwowano u 5,2% i 14,5% chorych (odpowiednio – pierwotna: infliksymab 6,1%, adalimumab 7,9%, etanercept 4,1%; wtórna: infliksymab 21,8%, adalimumab 19,3%, etanercept 10,3%), przy czym rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań niepożądanych wystąpiła u 4,5% chorych (29 przypadków) – infliksymab 8,8%, adalimumab 4,4%, etanercept 2,8%). Przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności obserwowano u 14,4% stosujących etanercept, u 27,9% leczonych przy pomocy infliksymabu oraz u 27,2% stosujących adalimumab. Do niezależnych predyktorów wycofania się z udziału w badaniu należały: płeć żeńska (HR=1,386), leczenie adalimumabem i infliksymabem w połączeniu z etanerceptem (odpowiednio: HR=2,715, HR=1,796) oraz jednoczesne stosowanie leczenia systemowego jako terapii ratunkowej w porównaniu do monoterapii (HR=1,962).</p> <p>Wnioski: Etanercept charakteryzował się lepszym przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych w porównaniu do infliksymabu czy adalimumabu.</p>
Gniadecki 2011	<p>Infliksymab (N=144) vs adalimumab (N=427) vs etanercept (N=311).</p> <p>Skuteczność kliniczna: <u>Wskaźnik zastosowania terapii:</u> Infliksymab vs adalimumab: (HR vs infliksymab 3,70 [95%CI=1,99; 6,89]) Infliksymab vs etanercept: (HR vs infliksymab 3,18 [95%CI=1,72; 5,86]) Różnica pomiędzy infliksymabem i etanerceptem lub adalimumabem była istotna statystycznie ($p < 0,0001$), przy czym nie było statystycznej różnicy między etanerceptem i adalimumabem. <u>4-letni wskaźnik przeżycia leku:</u> 4-letnie przeżycie leku obserwowano w zakresie od 40% dla etanerceptu lub adalimumabu w porównaniu z 70% dla infliksymabu. Adalimumab wykazał nieco gorsze wyniki w zakresie przeżywalności leku w porównaniu z infliksymabem i etanerceptem (HR 0,64 [95%CI=0,47; 0,95]).</p> <p>Profil bezpieczeństwa: Profil bezpieczeństwa wszystkich analizowanych substancji był porównywalny. Działania niepożądane odnotowano u 39,8% stosujących adalimumab, 39,2% leczonych przy pomocy etanerceptu oraz u 38,2% leczonych infliksymabem. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym było zakażenie.</p> <p>Wnioski: Ogólna skuteczność analizowanych leków zmniejsza się w czasie. Do głównych powodów związanych z przerwaniem leczenia należała utrata skuteczności oraz działania niepożądane. Stosowanie infliksymabu wiąże się z najlepszą przeżywalnością leku, po 4-latach stosowania 70% chorych wciąż stosuje infliksymab.</p>

Inzinger 2012	<p>Pacjenci (N=172, 61 kobiet i 111 mężczyzn), w wieku powyżej 18 lat, z przewlekłą postacią łuszczycy plackowatej, którzy byli wcześniej leczeni za pomocą PUVA i/lub co najmniej 1 lekiem biologicznym. U pacjentów włączonych do badania były zastosowane następujące schematy leczenia: terapia PUVA: N=64 (8-MOP: N=46; 5-MOP: N=17), terapia lekami biologicznymi: N=96 (jeden lek biologiczny: N=81; dwa lub więcej leków biologicznych: N=15), terapia PUVA+lek biologiczny: N=12 (5-MOP a następnie jeden lek biologiczny: N=2; 8-MOP a następnie jeden lek biologiczny: N=4; 8-MOP a następnie dwa lub więcej leków biologicznych: N=6). Punkt końcowy określano jako całkowity klirens (ang. Complete Clearance, CR) lub osiągnięcie PASI 90, PASI 75 lub PASI 50.</p> <p>Skuteczność kliniczna: Wykluczenie z badania z powodu braku odpowiedzi na leczenie: N=22. Skuteczność kliniczna mierzona po co najmniej 12 tygodniach dla leczenia biologicznego. Adalimumab: CR – 1 (6%); PASI 90 – 4 (22%); PASI 75 – 10 (56%); PASI 50 – 13 (72%); P=0,0034. Etanercept: CR – 2 (6%); PASI 90 – 11 (29%); PASI 75 – 15 (39%); PASI 50 – 32 (84%); P= 0,0000086. Infliksymab: CR – 2 (29%); PASI 90 – 5 (71%); PASI 75 – 7 (100%); PASI 50 – 7 (100%); P= 0,36. Ustekinumab: CR – 1 (6%); PASI 90 – 7 (39%); PASI 75 – 12 (67%); PASI 50 – 16 (89%); P= 0,028.</p> <p>Profil bezpieczeństwa: brak informacji na temat profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Wnioski: Celem badania było porównanie względnej skuteczności terapii PUVA vs leki biologiczne pod względem redukcji współczynnika PASI. Analiza wykazała większą skuteczność PUVA w stosunku do innych leków biologicznych oraz podobną skuteczność w stosunku do infliksymabu.</p>
Kyriakou 2013	<p>Infliksymab (N=14) vs adalimumab (N=16) vs etanercept (N=14).</p> <p>Skuteczność kliniczna: <u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę względem wartości początkowych ocenianą przy pomocy wskaźnika NAPSI (mediana [zakres]):</u> Po 12 tyg.: INF 48,00% [40,20; 66,67]; ADA 35,07% [25,00; 52,63]; ETA 41,72% [39,58; 46,43]; p=0,000*. Po 24 tyg.: INF 80,47% [66,66; 90,20]; ADA 70,29% [66,67; 80,29]; ETA 76,15% [62,50; 85,51]; p=0,001*. Po 48 tyg.: INF 95,11% [89,55; 97,30]; ADA 89,53% [75,00; 94,89]; ETA 92,85% [84,38; 96,05]; p=0,000*. <u>Odsetek pacjentów, którzy uzyskali poprawę względem wartości początkowych ocenianą przy pomocy wskaźnika PASI (mediana [zakres]):</u> Po 12 tyg.: INF 69,23% [48,59; 81,43]; ADA 64,80% [38,19; 73,58]; ETA 66,53% [33,67; 79,43]; p=0,273*. Po 24 tyg.: INF 90,00% [79,66; 94,78]; ADA 87,77% [77,55; 92,34]; ETA 88,88% [76,43; 93,92]; p=0,260*. Po 48 tyg.: INF 98,97% [96,60; 100,00]; ADA 97,87% [96,11; 99,16]; ETA 98,08% [96,71; 100,00]; p=0,054*.</p> <p>Profil bezpieczeństwa: nie analizowano.</p> <p>Wnioski: Wszystkie leki są istotnie statystycznie skuteczne w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali poprawę względem wartości początkowych ocenianą przy pomocy wskaźnika NAPSI.</p>

* test Kruskal-Wallis

[na podstawie AKL wnioskodawcy]

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności potwierdzają skuteczność infliksymabu stosowanego w terapii łuszczycy plackowatej (Saraceno 2013, Noda 2011, NCT00254982, Sánchez-Regaña 2010). Dodatkowo w badaniach o niższej wiarygodności, w których porównywano skuteczność infliksymabu oraz innych leków biologicznych odnotowywano większą skuteczność infliksymabu w odniesieniu do ustekinumabu (Inzinger 2012), etanerceptu czy adalimumabu podczas pierwszych tygodni leczenia (Emerit 2011, Kyriakou 2013, Sánchez-Regaña 2010). Natomiast w badaniu Inzinger 2012, w którym porównywano skuteczność leczenia konwencjonalną metodą PUVA względem terapii różnymi lekami biologicznymi, tylko w przypadku infliksymabu zaobserwowano podobną skuteczność leczenia, podczas gdy pozostałe analizowane leki biologiczne (etanercept, adalimumab, ustekinumab) wykazywały mniejszą skuteczność niż leczenie metodą PUVA.

Dodatkowo w badaniu Gniadecki 2011 stwierdzono, że infliksymab osiągał najwyższą wartość wskaźnika 4-letniego przeżycia leku. Po 4 latach aż 70% pacjentów nadal stosowało infliksymab, podczas gdy dla adalimumabu i etanerceptu wskaźnik ten wynosił około 40%.

Wyniki i wnioski z uwzględnionych w ramach niniejszej analizy klinicznej badań o niższej wiarygodności potwierdzają dobrą tolerancję infliksymabu przez pacjentów leczonych z powodu łuszczycy plackowatej (Saraceno 2013, Noda 2011, NCT00254982, Gniadecki 2011).

Podsumowując, wyniki badań o niższej wiarygodności wskazują, że stosowanie infliksymabu daje korzystne efekty leczenia od umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych, a sama terapia jest zwykle dobrze tolerowana przez pacjentów.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Remsima

W przeprowadzonych badaniach klinicznych, najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych. Występowały one u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymabu należały reaktywacja HBV, CHF, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczeniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją.

Następujące działania niepożądane, wymienione w poniższej tabeli, zostały zebrane z danych z badań klinicznych leku oraz od momentu wprowadzenia do obrotu, obejmujące także przypadki zakończone zgonem. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane uszeregowano według klasyfikacji układów narządowych, używając następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnego danych).

Tabela 35. Zestawienie działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie terapii z zastosowaniem infliksymabu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	Zakażenia wirusowe (np. grypa, zakażenia wirusem herpes).
	Często	Zakażenia bakteryjne (np. posocznica, zapalenie tkanki łącznej, ropień).
	Niezbyt często	Gruźlica, zakażenia grzybicze (np. kandydoza).
	Rzadko	Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia oportunistyczne (takie jak inwazyjne zakażenia grzybicze (pneumocystoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcydioidomykoza, kryptokokoza, blastomykoza), zakażenia bakteryjne (zakażenia atypowymi mykobakteriami, listerioza, salmonelloza) oraz zakażenia wirusowe (wirus cytomegalii), zakażenia pasożytnicze, reaktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rzadko	Chłoniak, chłoniak nieziarnicy, choroba Hodgkina, białaczka, czerniak.
	Częstość nieznaną	Chłoniak T-komórkowy wątrobowo-śledzionowy (szczególnie u młodzieży oraz młodych dorosłych pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), rak z komorek Merkla.
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych.
	Niezbyt często	Małopłytkowość, limfopenia, limfocytoza.
	Rzadko	Agranulocytoza, zakrzepowa plamica małopłytkowa, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, samoistna plamica małopłytkowa.
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Reakcje alergiczne ze strony układu oddechowego.
	Niezbyt często	Reakcje anafilaktyczne, zespół toczniopodobny, choroba posurowicza, objawy przypominające chorobę posurowiczną.
	Rzadko	Wstrząs anafilaktyczny, zapalenie naczyń, reakcja sarkoidopodobna.
Zaburzenia psychiczne	Często	Depresja, bezsenność.
	Niezbyt często	Amnezja, pobudzenie, splątanie, senność, nerwowość.
	Rzadko	Apatia.
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy.
	Często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego i pozabłędniowego, niedoczulica, parestezja.
	Niezbyt często	Napad padaczkowy, neuropatia.
	Rzadko	Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, choroby demielinizacyjne ośrodkowego układu nerwowego (choroba podobna do stwardnienia rozsianego i zapalenie nerwu wzrokowego), choroby demielinizacyjne obwodowego układu nerwowego (takie jak: zespół Guillain-Barre, przewlekła demielinizacyjna polineuropatia zapalna i wieloogniskowa neuropatia ruchowa).
Zaburzenia oka	Często	Zapalenie spojówek.
	Niezbyt często	Zapalenie rogówki, obrzęk okołoczołowy, jęczmień.
	Rzadko	Wewnętrzne zapalenie oka.
	Częstość nieznaną	Przemijająca utrata wzroku występująca w czasie infuzji lub w

		ciągu dwóch godzin po infuzji.
Zaburzenia serca	Często	Tachykardia, kołatania serca.
	Niezbyt często	Niewydolność serca (nowe zachorowania lub nasilenie), arytmia, omdlenia, bradykardia.
	Rzadko	Sinica, wysięk osierdziowy.
	Częstość nieznana	Niedokrwienie mięśnia sercowego/zawał mięśnia sercowego występujące w czasie infuzji lub w ciągu dwóch godzin po infuzji.
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie, nadciśnienie tętnicze, siniaki, uderzenia gorąca, zaczerwienienie twarzy.
	Niezbyt często	Niedokrwienie obwodowe, zakrzepowe zapalenie żył, krwiaki.
	Rzadko	Niewydolność krążenia, wybroczyny, skurcz naczyń.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok.
	Często	Zakażenia dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc), duszność, krwawienie z nosa.
	Niezbyt często	Obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, zapalenie opłucnej, wysięk opłucnowy.
	Rzadko	Śródmiąższowe choroby płuc (w tym choroba gwałtownie postępująca, zwłóknienie płuc oraz zapalenie płuc).
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Bóle brzucha, nudności.
	Często	Krwotoki żołądkowo-jelitowe, biegunka, dyspepsja, refluks żołądkowo-przelykowy, zaparcie.
	Niezbyt często	Perforacja jelit, zwężenie jelit, zapalenie uchyłka, zapalenie trzustki, zapalenie warg.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz.
	Niezbyt często	Zapalenie wątroby, uszkodzenie komórek wątrobowych, zapalenie pęcherzyka żółciowego.
	Rzadko	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, żółtaczka.
	Częstość nieznana	Niewydolność wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nowe zachorowania lub zaostrzenie łuszczycy, w tym łuszczycy krostkowa (pierwotnie dłoni i stopy), pokrzywka, wysypka, świąd, nadmierne pocenie, sucha skóra, grzybica skóry, wyprysk, łysienie.

	Niezbyt często	Wysypka pęcherzowa, grzybica paznokci, łojotok, trądzik różowaty, brodawka skórna, hiperkeratoza, nieprawidłowa pigmentacja skóry.
	Rzadko	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, czyrączność.
	Częstość nieznana	Nasilenie objawów zapalenia skórno-mięśniowego.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zakażenie układu moczowego.
	Niezbyt często	Odmiedniczkowe zapalenie nerek.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zapalenie pochwy.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Reakcje związane z infuzją, ból.
	Często	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, gorączka, reakcje w miejscu podania, dreszcze, obrzęk.
	Niezbyt często	Zaburzenia procesów gojenia.
	Rzadko	Zmiany ziarniniakowe.
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Dodatnie autoprzeciwciała.
	Rzadko	Nieprawidłowy układ dopełniacza.

Specjalnie ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje związane z infuzją i nadwrażliwość

Stosowanie infliksymabu było związane z wystąpieniem ostrych reakcji związanych z infuzją, w tym wstrząsu anafilaktycznego i reakcji nadwrażliwości typu późnego. Ostre reakcje związane z infuzją, w tym wstrząs anafilaktyczny, mogą rozwinąć się w czasie infuzji (w ciągu kilku sekund) lub w ciągu kilku godzin po infuzji. Jeśli wystąpią ostre reakcje związane z infuzją, należy natychmiast przerwać infuzję. Musi być dostępny zestaw reanimacyjny, w skład którego wchodzi: adrenalina, środki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy oraz aparatura do sztucznego oddychania. Aby zapobiec łagodnym i przemijającym reakcjom związanym z infuzją, pacjent może wcześniej otrzymać np. leki przeciwhistaminowe, hydrokortyzon i (lub) paracetamol. Mogące się tworzyć przeciwciała przeciwko infliksymabowi są związane ze wzrostem częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Mała część reakcji związanych z infuzją należała do poważnych reakcji alergicznych. Obserwowano związek między powstawaniem przeciwciał wobec infliksymabu i skróceniem trwania odpowiedzi na leczenie.

Jednoczesne podanie immunomodulatorów było związane ze zmniejszeniem liczby przypadków powstawania przeciwciał wobec infliksymabu i częstości występowania reakcji związanych z infuzją. Działanie jednocześnie stosowanego leczenia immunomodulacyjnego było lepiej wyrażone u epizodycznie leczonych pacjentów niż u pacjentów otrzymujących leczenie podtrzymujące. Pacjenci, którzy przerywają leczenie immunosupresyjne przed lub podczas leczenia infliksymabem, mają zwiększone ryzyko powstawania tych przeciwciał. Przeciwciała wobec infliksymabu nie zawsze są możliwe do wykrycia w próbkach surowicy. Jeśli wystąpią poważne reakcje, należy zastosować leczenie objawowe i nie wolno podawać kolejnych infuzji produktu leczniczego Remsima.

W badaniach klinicznych obserwowano reakcje nadwrażliwości typu późnego. Z dostępnych danych wynika, że ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu późnego zwiększa się wraz z wydłużeniem przerwy pomiędzy kolejnymi podaniami produktu leczniczego Remsima. Należy zalecić pacjentowi, aby w przypadku wystąpienia jakiegokolwiek opóźnionego działania niepożądanego natychmiast

zasięgnął porady lekarskiej. Pacjenci leczeni ponownie po długiej przerwie, muszą być bardzo uważnie obserwowani z uwagi na możliwość wystąpienia objawów nadwrażliwości typu późnego.

Zakażenia

Pacjenci muszą być uważnie monitorowani z uwagi na możliwość wystąpienia zakażeń, w tym zakażeń gruczliczych zarówno przed, podczas, jak i po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Remsima.

Eliminacja infliksymabu może trwać do 6 miesięcy, dlatego bardzo istotna jest obserwacja pacjentów w tym okresie. Leczenie produktem leczniczym Remsima należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy poważnego zakażenia lub posocznicy. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub nawracającymi zakażeniami w wywiadzie, w tym u pacjentów poddanych leczeniu immunosupresyjnemu, należy zachować szczególną ostrożność rozważając podanie produktu leczniczego Remsima. Pacjentom należy doradzić aby, jeśli to możliwe, unikali narażenia na czynniki potencjalnie zwiększające ryzyko zakażenia.

Czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF α - *ang. Tumour Necrosis Factor α*) pośredniczy w zapaleniu i moduluje komórkową odpowiedź immunologiczną. Dane doświadczalne wskazują, że TNF α jest istotny dla wewnątrzkomórkowego zwalczania zakażeń. Badania kliniczne wskazują, że obrona gospodarza przeciw zakażeniom jest zmniejszona u niektórych pacjentów leczonych infliksymabem. Należy zauważyć, że zahamowanie TNF α może maskować objawy zakażenia, takie jak np. gorączkę.

Wczesne rozpoznanie nietypowych objawów klinicznych poważnych zakażeń i rzadkich, typowych objawów klinicznych oraz nietypowych zakażeń ma największy wpływ na skrócenie czasu do postawienia diagnozy i rozpoczęcia leczenia. Pacjenci przyjmujący leki blokujące TNF są bardziej podatni na ciężkie zakażenia.

U pacjentów leczonych infliksymabem obserwowano występowanie gruźlicy, zakażeń bakteryjnych, w tym posocznicy i zapalenia płuc, inwazyjnych zakażeń grzybiczych, wirusowych i innych zakażeń oportunistycznych. Niektóre z tych zakażeń były śmiertelne; najczęściej obserwowano zakażenia oportunistyczne ze współczynnikiem śmiertelności > 5%, w tym pneumocystozę, kandydozę, listeriozę i aspergilozę. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Remsima, u których wystąpiło nowe zakażenie, należy poddać ścisłej obserwacji oraz całościowemu procesowi diagnostycznemu. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężkie zakażenie lub posocznica, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Remsima i rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne lub przeciwgrzybicze do czasu opanowania zakażenia.

Gruźlica

Obserwowano przypadki czynnej gruźlicy u pacjentów przyjmujących infliksymab. Należy zauważyć, że w większości przypadków była to gruźlica z lokalizacją pozapłucną lub gruźlica prosówkowa. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima, każdy pacjent musi być zbadany w kierunku występowania czynnej lub utajonej gruźlicy. Badanie to powinno obejmować szczegółowy wywiad dotyczący przebiegu gruźlicy lub ewentualnych kontaktów z osobami chorymi na gruźlicę i wcześniejszego i (lub) aktualnego leczenia immunosupresyjnego. Należy również przeprowadzić u wszystkich pacjentów (można zastosować miejscowe zalecenia) odpowiednie badania przesiewowe (rentgen klatki piersiowej, próba tuberkulinowa). Zaleca się, aby przeprowadzenie tych badań odnotować w Karcie Specjalnych Ostrzeżeń pacjenta. Należy pamiętać, że może wystąpić fałszywie ujemny wynik próby tuberkulinowej, zwłaszcza u ciężko chorych pacjentów lub pacjentów z upośledzoną odpornością. W przypadku zdiagnozowania czynnej gruźlicy nie można rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Remsima. Jeśli istnieje podejrzenie utajonej gruźlicy, należy to skonsultować z lekarzem posiadającym doświadczenie w leczeniu gruźlicy.

We wszystkich sytuacjach opisanych powyżej, należy bardzo dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko płynące z leczenia produktem leczniczym Remsima. W przypadku zdiagnozowania utajonej gruźlicy przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima musi być podjęte leczenie przeciwegruźlicze utajonej gruźlicy zgodnie z lokalnymi zaleceniami. U pacjentów z kilkoma czynnikami ryzyka gruźlicy lub poważnym czynnikiem ryzyka gruźlicy i ujemnym testem w kierunku gruźlicy utajonej, należy rozważyć leczenie przeciwegruźlicze przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima. Zastosowanie leczenia przeciwegruźliczego przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima należy także rozważyć u pacjentów z wywiadem utajonej lub czynnej gruźlicy w przeszłości, gdy nie można uzyskać potwierdzenia, czy otrzymali oni odpowiednie leczenie.

Wszystkich pacjentów należy informować o konieczności kontaktu z lekarzem w przypadku wystąpienia objawów sugerujących wystąpienie gruźlicy (uporczywy kaszel, wyniszczenie/utrata masy ciała, stany podgorączkowe) podczas leczenia produktem leczniczym Remsima.

Inwazyjne zakażenia grzybicze

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Remsima należy podejrzewać inwazyjne zakażenie grzybicze, takie jak aspergiloza, kandydoza, pneumocystoza, histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, w przypadku wystąpienia ciężkiej choroby układowej. Należy również skonsultować się z lekarzem specjalizującym się w rozpoznawaniu i leczeniu inwazyjnych zakażeń grzybiczych na wczesnym etapie podczas badania tych pacjentów. Inwazyjne zakażenia grzybicze mogą występować w postaci choroby rozsianej, raczej niż umiejscowionej, a u niektórych pacjentów z czynnym zakażeniem badania w kierunku antygenów i przeciwciał mogą dawać wyniki ujemne. Należy wdrożyć odpowiednią przeciwgrzybiczą terapię empiryczną, jednocześnie prowadząc badania diagnostyczne, z uwzględnieniem zarówno ryzyka ciężkiego zakażenia grzybiczego, jak i ryzyka leczenia przeciwgrzybiczego.

U pacjentów, którzy zamieszkiwali lub podróżowali na terenach endemicznego występowania inwazyjnych zakażeń grzybiczych takich jak histoplazmoza, kokcydiodomykoza lub blastomykoza, należy wnikliwie ocenić stosunek korzyści do ryzyka podawania produktu leczniczego Remsima przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem.

Choroba Crohna z przetokami

U pacjentów z chorobą Crohna z przetokami z ostrymi, ropnymi przetokami nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Remsima do czasu wykluczenia obecności źródła możliwego zakażenia, w szczególności ropnia.

Wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B (HBV)

U pacjentów otrzymujących inhibitor TNF, w tym infliksymb, którzy byli długotrwałymi nosicielami wirusa HBV, występowała wznowa wirusowego zapalenia wątroby typu B. W niektórych przypadkach doszło do zgonów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima należy wykonać badania w kierunku zakażenia HBV. U pacjentów z dodatnimi wynikami badań w kierunku HBV zaleca się przeprowadzenie konsultacji z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa zapalenia wątroby typu B, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Remsima, należy ściśle monitorować w celu wykrycia objawów aktywnego zakażenia HBV w czasie leczenia produktem leczniczym Remsima oraz kilka miesięcy po zakończeniu terapii.

Odpowiednie dane dotyczące leczenia pacjentów, którzy są nosicielami wirusa HBV, lekami przeciwwirusowymi w połączeniu z leczeniem inhibitorami TNF w celu zahamowania wznowy HBV nie są dostępne.

U pacjentów, u których doszło do wznowy wirusowego zapalenia wątroby typu B, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Remsima i rozpocząć stosowanie skutecznego leczenia przeciwwirusowego oraz właściwego leczenia wspomagającego.

Przypadki dotyczące wątroby i dróg żółciowych

Po wprowadzeniu infliksymbu na rynek bardzo rzadko obserwowano przypadki żółtaczk i nieinfekcyjnego zapalenia wątroby, niektóre z objawami autoimmunologicznego zapalenia wątroby. W pojedynczych przypadkach w wyniku niewydolności wątroby doszło do przeszczepienia wątroby lub zgonu. Pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi dysfunkcji wątroby należy badać w kierunku uszkodzenia wątroby. Jeśli wystąpi żółtaczka i (lub) aktywność AlAT jest ≥ 5 razy większa niż górna granica normy, należy zaniechać stosowania produktu leczniczego Remsima i wykonać dokładne badania występujących zaburzeń.

Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i anakinry

W badaniach klinicznych równoczesne podanie anakinry i innego związku hamującego TNF α - etanerceptu było związane z ciężkimi zakażeniami i neutropenią bez zwiększenia skuteczności w porównaniu do etanerceptu stosowanego osobno. Ze względu na rodzaj działań niepożądanych obserwowanych po podaniu etanerceptu w skojarzeniu z anakinrą można spodziewać się wystąpienia podobnych działań niepożądanych po podaniu anakinry i innych związków hamujących TNF α . Z tego względu nie zaleca się kojarzenia produktu leczniczego Remsima z anakinrą.

Równoczesne podanie inhibitorów TNF-alfa i abataceptu

W badaniach klinicznych równoczesne podawanie antagonistów TNF i abataceptu było związane ze zwiększonym ryzykiem występowania zakażeń, w tym ciężkich zakażeń, w porównaniu z samymi antagonistami TNF, natomiast nie prowadziło do uzyskania większej korzyści klinicznej. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Remsima w skojarzeniu z abataceptem.

Równoczesne podawanie innych leków biologicznych

Ilość informacji dotyczących podawania infliksymabu równocześnie z innymi produktami leczniczymi biologicznymi stosowanymi w leczeniu takich samych schorzeń, jakie leczy się infliksymabem, jest niewystarczająca. Nie zaleca się podawania infliksymabu równocześnie z tymi lekami biologicznymi ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka zakażenia, a także wystąpienia innych potencjalnych interakcji farmakologicznych.

Zmiana jednego produktu leczniczego biologicznego z grupy DMARDS na inny produkt leczniczy biologiczny z grupy DMARDS

Podczas zmiany jednego produktu leczniczego biologicznego na inny produkt leczniczy biologiczny należy zachować ostrożność, a pacjenci powinni być nadal monitorowani, gdyż nakładanie się na siebie działań leków biologicznych może spowodować dodatkowe zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym zakażenia.

Szczepienia

Brak dostępnych danych dotyczących odpowiedzi na szczepienie i rozwoju wtórnego zakażenia po podaniu szczepionek zawierających żywe drobnoustroje u pacjentów otrzymujących leczenie anty-TNF. Nie zaleca się równoczesnego stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

Zjawiska autoimmunizacyjne

Względny niedobór TNF α wywołany leczeniem anty-TNF może spowodować uruchomienie zjawisk autoimmunizacyjnych. Jeśli u chorego leczonego produktem leczniczym Remsima wystąpią objawy sugerujące zespół toczniopodobny oraz stwierdzone zostaną przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Remsima.

Przypadki neurologiczne

Stosowanie czynników hamujących aktywność TNF, takich jak infliksymab, związane jest z przypadkami pojawienia się lub nasilenia objawów klinicznych i (lub) radiologicznym potwierdzeniem chorób demielinizacyjnych ośrodkowego układu nerwowego, w tym stwardnienia rozsianego, i chorób demielinizacyjnych obwodowego układu nerwowego, w tym zespołu Guillain-Barre. Zaleca się dokładne rozważenie korzyści i ryzyka podawania anty-TNF pacjentom z istniejącymi wcześniej lub ostatnio zaistniałymi objawami zaburzeń demielinizacyjnych przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Remsima. Jeśli rozwiną się te zaburzenia, należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Remsima.

Nowotwory złośliwe i choroby limfoproliferacyjne

W tych badaniach klinicznych czynników hamujących aktywność TNF, które były kontrolowane, stwierdzono większą ilość przypadków nowotworów złośliwych, w tym chłoniaków, u pacjentów otrzymujących związki hamujące aktywność TNF niż u pacjentów grup kontrolnych. W czasie badań klinicznych infliksymabu dla wszystkich zarejestrowanych wskazań częstość występowania chłoniaków u pacjentów leczonych infliksymabem była większa niż oczekiwana w populacji ogólnej, ale chłoniaki występowały rzadko. W okresie rejestracyjnym u pacjentów leczonych antagonistą TNF opisywano przypadki białaczki. U pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, z wieloletnią wysoką aktywnością choroby, stwierdza się zwiększone wyjściowe ryzyko zachorowania na chłoniaka lub białaczkę, co dodatkowo utrudnia ocenę ryzyka.

W eksploracyjnym badaniu klinicznym oceniającym zastosowanie infliksymabu u pacjentów ze średnio nasiloną lub ciężką przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), stwierdzono występowanie większej ilości nowotworów u pacjentów leczonych infliksymabem niż u pacjentów grupy kontrolnej. Wszyscy pacjenci byli nałogowymi palaczami.

U pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia nowotworów złośliwych z powodu nałogowego palenia należy zachować ostrożność rozważając leczenie. Biorąc pod uwagę obecną wiedzę nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka lub innego nowotworu złośliwego u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi aktywność TNF. U pacjentów z nowotworem złośliwym w wywiadzie lub

rozważając kontynuację leczenia u pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy, należy zachować ostrożność rozważając leczenie czynnikami hamującymi aktywność TNF. Należy również zachować ostrożność u pacjentów z łuszczycą, u których stosowano intensywne leczenie immunosupresyjne lub długotrwałe leczenie PUVA.

W okresie porejestracyjnym u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (do 22. roku życia) leczonych antagonistami TNF (początek leczenia w wieku ≤ 18 lat), w tym infliksymabem, opisywano przypadki nowotworów złośliwych, z których część zakończyła się zgonem. W około połowie przypadków były to chłoniaki. Pozostałe przypadki stanowiły różnorodne nowotwory złośliwe, w tym rzadkie nowotwory zwykle związane z immunosupresją. Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju nowotworów złośliwych u pacjentów leczonych antagonistami TNF.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek rzadko obserwowano przypadki chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych czynnikami hamującymi TNF w tym infliksymabem. Ten rzadki rodzaj chłoniaka T-komórkowego ma bardzo szybki przebieg i zwykle kończy się śmiercią. Wszystkie przypadki tej choroby w czasie leczenia infliksymabem wystąpiły u pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i w większości dotyczyły młodzieży i młodych dorosłych mężczyzn. Wszyscy pacjenci otrzymali azatioprynę lub 6-erkaptopurynę jednocześnie z infliksymabem lub bezpośrednio przed przyjęciem infliksymabu. Należy rozważyć potencjalne ryzyko leczenia skojarzonego azatiopryną lub 6-merkaptopuryną z infliksymabem.

Nie można wykluczyć ryzyka rozwoju chłoniaka T-komórkowego wątroby i śledziony u pacjentów leczonych produktem leczniczym Remsima. U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, zgłaszano przypadki występowania czerniaka i raka z komórek Merkla. Zaleca się przeprowadzanie okresowych badań skóry, zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdza się czynniki ryzyka rozwoju raka skóry. Wszystkich pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, którzy mają zwiększone ryzyko wystąpienia dysplazji lub raka jelita grubego (na przykład pacjenci z długotrwałym wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych) oraz pacjentów, którzy wcześniej mieli dysplazję lub raka jelita grubego, należy przed rozpoczęciem leczenia i czasie trwania choroby badać w regularnych odstępach czasu w kierunku dysplazji. Badanie powinno obejmować kolonoskopię i biopsje zgodnie z lokalnymi zaleceniami. Na podstawie obecnie dostępnych danych nie wiadomo, czy infliksymab wpływa na ryzyko rozwoju dysplazji i raka jelita grubego. Ponieważ nie określono prawdopodobieństwa zwiększonego ryzyka rozwoju raka u pacjentów z nowo zdiagnozowaną dysplazją leczonych infliksymabem, ryzyko i korzyść dla każdego pacjenta muszą być dokładnie ocenione i należy rozważyć zaprzestanie leczenia.

Niewydolność serca

Produkt leczniczy Remsima należy ostrożnie podawać pacjentom z łagodną niewydolnością serca (NYHA klasa I/II). Pacjentów należy bardzo uważnie monitorować, a w razie wystąpienia nowych objawów niewydolności serca lub pogarszania się istniejących nie wolno kontynuować leczenia produktem leczniczym Remsima.

Reakcje hematologiczne

U pacjentów przyjmujących leki blokujące aktywność TNF, w tym infliksymab, obserwowano przypadki pancytopenii, leukopenii, neutropenii oraz trombocytopenii. Wszyscy pacjenci powinni zostać poinstruowani o konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej, jeśli wystąpią u nich objawy przedmiotowe lub podmiotowe mogące wskazywać na dyskrazję (np. utrzymująca się gorączka, powstawanie siniaków, krwawienie, bladość). U pacjentów z potwierdzonymi istotnymi zaburzeniami hematologicznymi należy rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Remsima.

Inne

Doświadczenie dotyczące bezpieczeństwa stosowania infliksymabu u pacjentów po operacjach, włączając plastykę stawu, jest ograniczone. W przypadku planowania zabiegu operacyjnego należy wziąć pod uwagę długi okres półtrwania infliksymabu. Pacjenci wymagający przeprowadzenia zabiegu operacyjnego podczas leczenia produktem leczniczym Remsima muszą być bardzo uważnie monitorowani, czy występują u nich ewentualne zakażenia, dlatego należy zastosować odpowiednie środki.

W przypadku choroby Crohna brak odpowiedzi na leczenie może wskazywać na obecność ustalonego zwężenia jelita, która może wymagać leczenia chirurgicznego. Dostępne dane sugerują, że infliksymab nie pogarsza i nie powoduje wystąpienia zwężenia jelita.

Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań RCT

Analiza profilu bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów **w porównaniu do placebo** [porównanie bezpośrednie].

Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych w badaniach Chaudhari, EXPRESS II, Yang 2012 i Torii 2010 w analizowanym wskazaniu, dla okresu obserwacji wynoszącego 10-14 tygodni. W badaniu SPIRIT okres obserwacji wyniósł 30 tygodni, a w badaniu EXPRESS okres obserwacji wyniósł 24 tygodnie.

Tabela 36. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Źródło	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja – infliksymab n/N (%)	Populacja – placebo n/N (%)	RR / Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNT / NNH [95% CI]
Rezygnacja z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych	Chaudhari 2001	10	1/11 (9,1)	0/11 (0)	Peto OR = 7,39 [0,15; 372,38]	>0,05	-
	EXPRESS II	14	16/314 (5,1)	5/208 (2,4)	2,12 [0,82; 5,51]	>0,05	-
	Yang 2012	10	1/84 (1,2)	0/45 (0)	Peto OR = 4,64 [0,08; 283,75]	>0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q=0,54; df=2; p=0,77)				Peto OR = 2,21 [0,94; 5,17]	0,07	-
	SPIRIT	30	3/99 (3,0)	1/51 (2,0)	1,55 [0,23; 10,69]	>0,05	-
	EXPRESS	24	27/298 (9,1)	5/76 (6,6)	1,38 [0,58; 3,40]	>0,05	-
	Torii 2010	14	1/35 (2,9)	1/19 (5,3)	0,54 [0,06; 5,07]	>0,05	-

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy w zakresie ryzyka rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie obserwacji 10-14 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ($p=0,77$).

Ponadto, analiza pojedynczych badań (które nie weszły do metaanalizy) potwierdziła, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy w zakresie ryzyka rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu Torii 2010, 24 tygodni w badaniu EXPRESS i 30 tygodni w badaniu SPIRIT.

Tabela 37. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Źródło	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja – infliksymab n/N (%)	Populacja – placebo n/N (%)	RR / Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNT / NNH [95% CI]
Działania niepożądane	EXPRESS II	14	216/314 (68,8)	116/207 (56,0)	1,23 [1,07; 1,42]	<0,05	8 [5; 24]
	Yang 2012	10	36/84 (42,9)	17/45 (37,8)	1,13 [0,74; 1,81]	>0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q=0,11; df=1; p=0,74)				1,21 [1,06; 1,39]	0,005	10 [6; 37]
	SPIRIT	30	78/99 (78,8)	32/51 (62,7)	1,26 [1,01; 1,46]	<0,05	7 [4; 99]
	EXPRESS	24	244/298	54/76	1,15 [1,01; 1,31]	<0,05	10 [5; 24]

			(81,9)	(71,1)	1,37]		162]
	Torii 2010	14	34/35 (97,1)	11/19 (57,9)	1,68 [1,25; 2,68]	<0,05	3 [2; 6]

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p=0,005$) większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w czasie leczenia, w okresie obserwacji 10-14 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ($p=0,74$). Parametr NNH wyniósł 10, zatem zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego na 10 wystąpią działania niepożądane w czasie leczenia w okresie obserwacji 10-14 tygodni.

Ponadto, analiza pojedynczych badań (które nie weszły do metaanalizy) potwierdziła, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w czasie leczenia w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu Torii 2010, 24 tygodni w badaniu EXPRESS i 30 tygodni w badaniu SPIRIT. Parametr NNH wyniósł 3, 10 i 7, zatem zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego na 3 lub 10 lub 7 wystąpią działania niepożądane w czasie leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 14 tygodni lub 24 tygodnie lub 30 tygodni.

Tabela 38. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Źródło	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja – infliksymab n/N (%)	Populacja – placebo n/N (%)	RR / Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNT / NNH [95% CI]
Działania niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem	Yang 2012	10	28/84 (33,3)	8/45 (17,8)	1,88 [0,97; 3,80]	> 0,05	-

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem w okresie obserwacji 10 tygodni.

Tabela 39. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Źródło	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja – infliksymab n/N (%)	Populacja – placebo n/N (%)	RR / Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNT / NNH [95% CI]
Niepożądane reakcja polekowa	Torii 2010	14	30/35 (85,7)	7/19 (36,8)	2,33 [1,41; 4,53]	< 0,05	3 [2; 5]
Ciężka niepożądane reakcja polekowa			1/35 (2,9)	1/19 (5,3)	0,54 [0,06; 5,07]	> 0,05	-
Niepożądane reakcja polekowa prowadząca do przerwania leczenia			1/35 (2,9)	1/19 (5,3)	0,54 [0,06; 5,07]	> 0,05	-
Niepożądane reakcja polekowa – zakażenia			14/35 (40,0)	4/19 (21,1)	1,90 [0,80; 5,04]	> 0,05	-
Ciężka niepożądane reakcja polekowa - zakażenia			0/35 (0)	1/19 (5,3)	Peto OR = 0,06 [0,001; 3,53]	> 0,05	-
Niepożądane reakcja polekowa			3/35 (8,6)	1/19 (5,3)	1,63 [0,25;	> 0,05	-

- reakcja w miejscu infuzji					11,08]		
Ciężka niepożądana reakcja polekowa – reakcja w miejscu infuzji			1/35 (2,9)	0/19 (0)	Peto OR = 4,68 [0,08; 283,46]	> 0,05	-

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia polekowych działań niepożądanych w okresie obserwacji 14 tygodni. Parametr NNH wyniósł 3, zatem zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego na 3 wystąpią działania niepożądane w czasie leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 14 tygodni.

Ponadto, analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia: ciężkiej niepożądanej reakcji polekowej, niepożądanej reakcji polekowej prowadzącej do przerwania leczenia, niepożądanej reakcji polekowej – zakażenia lub reakcji w miejscu infuzji, ciężkiej niepożądanej reakcji polekowej – zakażenia lub reakcji w miejscu infuzji, w okresie obserwacji 14 tygodni.

Tabela 40. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Źródło	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja – infliksymab n/N (%)	Populacja – placebo n/N (%)	RR / Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNT / NNH [95% CI]
Ciężkie działania niepożądane	Chaudhari 2001	10	0/11 (0)	0/11 (0)	-	-	-
	EXPRESS II	14	9/314 (2,9)	5/207 (2,4)	1,19 [0,42; 3,34]	> 0,05	-
	Yang 2012	10	1/84 (1,2)	0/45 (0)	Peto OR = 4,64 [0,08; 283,75]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 0,42; df = 2; p = 0,81)				Peto OR = 1,26 [0,47; 3,36]	> 0,05	-
	SPIRIT	30	8/99 (8,1)	0/51 (0)	Peto OR = 4,90 [1,10; 21,94]	< 0,05	13 [7; 120]
	EXPRESS	24	17/298 (6)	2/76 (3)	2,17 [0,58; 8,37]	> 0,05	-
	Torii 2010	14	1/35 (2,9)	1/19 (5,3)	0,54 [0,06; 5,07]	> 0,05	-

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w czasie leczenia w okresie obserwacji 10-14 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ($p = 0,81$).

Ponadto, analiza pojedynczych badań (które nie weszły do metaanalizy) potwierdziła, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w czasie leczenia w okresie obserwacji 30 tygodni w badaniu SPIRIT. Parametr NNH wyniósł 13, zatem zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego na 13 wystąpią ciężkie działania niepożądane w czasie leczenia w okresie obserwacji wynoszącym 30 tygodni. Natomiast, w badaniach EXPRESS i Torii 2010 zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w czasie leczenia w okresie obserwacji 24 tygodni i 14 tygodni.

Tabela 41. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Źródło	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja – infliksymab n/N (%)	Populacja – placebo n/N (%)	Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNT / NNH [95% CI]
Ciężkie działania niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem	SPIRIT	30	2/99 (2,0)	0/51 (0)	4,60 [0,24; 86,57]	> 0,05	-
	Torii 2010	14	0/35 (0)	1/19 (5,3)	0,06 [0,001; 3,53]	> 0,05	-
Ciężkie zakażenia	SPIRIT	30	1/99 (1,0)	0/51 (0)	4,55 [0,07; 285,04]	> 0,05	-
	EXPRESS	24	3/298 (1,0)	0/76 (0)	3,53 [0,21; 59,24]	> 0,05	-
	Torii 2010	14	0/35 (0)	1/19 (5,3)	0,06 [0,001; 3,53]	> 0,05	-
Reakcje w miejscu podania	SPIRIT	30	0/99	0/51 (0)	-	-	-
	Torii 2010	14	1/35 (2,9)	0/19 (0)	4,68 [0,08; 283,46]	> 0,05	-

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia:

- ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem w okresie obserwacji 30 tygodni;
- ciężkich zakażeń w okresie obserwacji 14, 24 oraz 30 tygodni;
- ciężkich reakcji w miejscu infuzji w okresie obserwacji 14 oraz 30 tygodni.

Tabela 42. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Źródło	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja – infliksymab n/N (%)	Populacja – placebo n/N (%)	RR / Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNT / NNH [95% CI]
Reakcje w miejscu podania	Chaudhari 2001	10	0/11 (0)	0/11 (0)	-	-	-
	EXPRESS II	14	30/314 (9,6)	12/207 (5,8)	1,65 [0,88; 3,12]	> 0,05	-
	Yang 2010	10	3/84 (3,6)	0/45 (0)	Peto OR = 4,76 [0,43; 52,10]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 0,85; df = 2; p=0,65)				Peto OR = 1,73 [0,94; 3,18]	0,08	-
	SPIRIT	30	22/99 (22,2)	1/51 (2,0)	11,33 [2,08; 65,62]	< 0,05	5 [4; 10]
	EXPRESS II	24	38/298 (1,2)	7/76 (0,9)	1,38 (0,67; 2,97)	> 0,05	-
	Torii 2010	14	3/35 (8,6)	1/19 (5,3)	Peto OR = 1,63 [0,25; 11,08]	> 0,05	-
Reakcje w miejscu podania prowadzące do	Torii 2010	14	1/35	0/19 (0)	Peto OR = 4,68 [0,08; 283,46]	> 0,05	-

przerwania leczenia							
Zakażenia	EXPRESS	24	125/298 (41,9)	30/76 (39,5)	1,06 [0,8; 1,47]	> 0,05	-
	EXPRESS II	14	97/314 (30,9)	62/207 (30,0)	1,03 [0,79; 1,35]	> 0,05	-
	Torii 2010	14	22/35 (62,9)	4/19 (21,1)	2,99 [1,36; 7,60]	<0,05	3 [2; 8]
Zakażenia wymagające leczenia	EXPRESS	24	44/298 (14,7)	11/76 (14,5)	1,02 [0,57; 1,89]	> 0,05	-
Zakażenia prowadzące do przerwania terapii	Torii 2010	14	0/35 (0)	1/19 (5,3)	Peto OR = 0,06 [0,001; 3,53]	> 0,05	-
Zakażenia górnych dróg oddechowych	EXPRESS II	14	42/314 (13,4)	29/207 (14,0)	0,95 [0,62; 1,48]	> 0,05	-
	Yang 2012	10	6/84 (7,1)	0/45 (0)	Peto OR = 4,94 [0,89; 27,41]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 3,28; df = 1; p = 0,07)				Peto OR = 1,08 [0,66; 1,77]	0,74	-
	EXPRESS	24	46/298 (15,4)	12/76 (15,8)	0,98 [0,56; 1,76]	> 0,05	-
Ból głowy	EXPRESS	24	43/298 (14,4)	9/76 (11,8)	1,22 [0,64; 2,39]	> 0,05	-
	EXPRESS II	14	38/314 (12,1)	11/207 (5,3)	2,28 [1,21; 4,33]	<0,05	15 [9; 56]
	Torii 2010	14	1/35 (2,9)	2/19 (10,5)	0,27 [0,04; 1,98]	> 0,05	-
Kaszel	EXPRESS II	14	6/314 (1,9)	3/207 (1,4)	1,32 [0,37; 4,78]	> 0,05	-
Nudności	EXPRESS II	14	12/314 (3,8)	8/207 (3,9)	0,99 [0,42; 2,32]	> 0,05	-
Świąd	EXPRESS	24	22/298 (7,4)	5/76 (6,6)	1,12 [0,46; 2,81]	> 0,05	-
	EXPRESS II	14	9/314 (2,9)	9/207 (4,3)	0,66 [0,27; 1,59]	> 0,05	-
Łuszczycza	EXPRESS II	14	5/314 (1,6)	10/207 (4,8)	0,33 [0,12; 0,91]	<0,05	31 [14; 327]
	EXPRESS	24	9/298 (3,0)	10/76 (13,2)	0,23 [0,10; 0,54]	<0,05	10 [6; 27]
Zapalenie gardła	EXPRESS II	14	16/314 (5,1)	7/207 (3,4)	1,51 [0,65; 3,52]	> 0,05	-
	EXPRESS	24	17/298 (5,7)	6/76 (7,9)	0,72 [0,31; 1,74]	> 0,05	-
	Torii 2010	14	1/35 (2,9)	2/19 (10,5)	0,27 [0,04;	> 0,05	-

					1,98]		
Nieżyt nosa	EXPRESS II	14	9/314 (2,9)	1/207 (0,5)	5,93 [0,99; 36,12]	> 0,05	-
	EXPRESS	24	18/298 (6,0)	1/76 (1,3)	4,59 [0,81; 26,91]	> 0,05	-
Zapalenie zatok	EXPRESS II	14	20/314 (6,4)	3/207 (1,4)	4,39 [1,42; 13,77]	<0,05	21 [12; 64]
	EXPRESS	24	4/298 (1,3)	4/76 (5,3)	0,26 [0,07; 0,92]	<0,05	26 [9; 468]
Oslabienie	Yang 2012	10	6/84 (7,1)	2/45 (4,4)	1,61 [0,39; 6,82]	> 0,05	-
Zmęczenie	EXPRESS	24	25/298 (8,4)	3/76 (3,9)	2,13 [0,72; 6,54]	> 0,05	-
Ból stawów	EXPRESS	24	21/298 (7,0)	3/76 (3,9)	1,79 [0,60; 5,55]	> 0,05	-
Ból	EXPRESS II	14	14/314 (4,5)	9/207 (4,3)	1,03 [0,46; 2,28]	> 0,05	-
	EXPRESS	24	17/298 (5,7)	4/76 (5,3)	1,08 [0,40; 3,03]	> 0,05	-
Nowotwory	EXPRESS	24	3/298 (1,0)	0/76 (0)	Peto OR = 3,53 [0,21; 59,24]	> 0,05	-
Nadciśnienie tętnicze	EXPRESS II	14	7/314 (2,2)	8/207 (3,9)	0,58 [0,22; 1,51]	> 0,05	-
Zapalenie nosogardzieli	Torii 2010	14	10/35 (28,6)	1/19 (5,3)	5,43 [1,05; 32,05]	< 0,05	5 [3; 132]
Ból pleców	Torii 2010	14	1/35 (2,9)	0/19 (0)	Peto OR = 4,68 [0,08; 283,46]	> 0,05	-
Grzybica stóp	Torii 2010	14	2/35 (5,7)	0/19 (0)	Peto OR = 4,82 [0,26; 90,24]	> 0,05	-
Pokrzywka	Torii 2010	14	1/35 (2,9)	0/19 (0)	Peto OR = 4,68 [0,08; 283,46]	> 0,05	-
Próchnica zębów	Torii 2010	14	1/35 (2,9)	0/19 (0)	Peto OR = 4,68 [0,08; 283,46]	> 0,05	-
Niedoczulica	Torii 2010	14	1/35 (2,9)	0/19 (0)	Peto OR = 4,68 [0,08; 283,46]	> 0,05	-
Cukrzyca	Torii 2010	14	1/35 (2,9)	0/19 (0)	Peto OR = 4,68 [0,08; 283,46]	> 0,05	-
Zapalenie żołądka i jelit	Torii 2010	14	2/35 (5,7)	0/19 (0)	Peto OR = 4,82 [0,26; 90,24]	> 0,05	-

Podwyższony poziom ALT i AST	EXPRESS	24	26/298 (8,7)	0/76 (0)	Peto OR = 3,84 [1,43; 10,32]	< 0,05	12 [9; 27]
Zaburzenia czynności wątroby	Torii 2010	14	4/35 (11,4)	2/19 (10,5)	1,09 [0,26; 4,84]	> 0,05	-
Podwyższony poziom ALT	Torii 2010	14	2/35 (5,7)	0/19	Peto OR = 4,82 [0,26; 90,24]	> 0,05	-
Zakażenia wirusem opryszczki pospolitej	EXPRESS	24	10/298 (3,4)	4/76 (5,3)	0,64 [0,22; 1,89]	> 0,05	-
Podwyższony poziom gamma-GTP	Torii 2010	14	2/35 (5,7)	0/19 (0)	Peto OR = 4,82 [0,26; 90,24]	> 0,05	-

Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu infuzji (analiza nie wykazała heterogenności danych, $p = 0,65$) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (analiza wykazała heterogenność danych, $p = 0,07$) w okresie obserwacji 10-14 tygodni.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia łuszczycy w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu EXPRESS II i 24 tygodni w badaniu EXPRESS oraz zapalenia zatok w okresie obserwacji 24 tygodni w badaniu EXPRESS;

- brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu infuzji, reakcje w miejscu infuzji prowadzące do przerwania terapii, zakażenia, zakażenia wymagającego leczenia, zakażenia wymagającego przerwania terapii, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, kaszlu, nudności, świąd, zapalenie gardła, nieżyt nosa, osłabienie, zmęczenie, ból stawów, ból, nowotwory, nadciśnienie tętnicze, ból płaców, grzybica stóp, pokrzywka, próchnica zębów, niedoczulica, cukrzyca, zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia czynności wątroby, podwyższony poziom ALT, zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, podwyższony poziom gamma-GTP, w okresie obserwacji 14-30 tygodni w badaniach SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, oraz Torii 2010;

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia reakcji w miejscu infuzji w okresie obserwacji 30 tygodni (SPIRIT), zakażenia w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu Torii 2010, bólu głowy w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu EXPRESS II, zapalenia zatok w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu EXPRESS II, zapalenia nosogardzieli w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu Torii 2010, podwyższonego poziomu ALT i AST w okresie obserwacji 24 tygodni w badaniu EXPRESS.

Obliczenia parametru NNT wykazały, że zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego na:

- 31 pacjentów nie dojdzie do wystąpienia łuszczycy w okresie obserwacji 14 lub 10 pacjentów w okresie obserwacji 24 tygodni;
- 26 pacjentów nie dojdzie do wystąpienia zapalenia zatok w okresie obserwacji 24 tygodni.

Natomiast, obliczenia parametru NNH wykazały, że zastosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego na:

- 5 pacjentów dojdzie do wystąpienia reakcji w miejscu infuzji w okresie obserwacji 30 tygodni,
- 3 pacjentów dojdzie do wystąpienia zakażenia w okresie obserwacji 14 tygodni,
- 15 pacjentów dojdzie do wystąpienia bólu głowy w okresie obserwacji 14 tygodni,
- 21 pacjentów dojdzie do wystąpienia zapalenia zatok w okresie obserwacji 14 tygodni,

- 5 pacjentów dojdzie do wystąpienia zapalenia nosogardzieli w okresie obserwacji 14 tygodni,
- 12 pacjentów dojdzie do wystąpienia podwyższonego poziomu ALT i AST w okresie obserwacji 24 tygodni.

Tabela 43. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do placebo.

Punkt końcowy	Źródło	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja – infliksymab n/N (%)	Populacja – placebo n/N (%)	RR / Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNH [95% CI]
Obecność przeciwciał przeciwjądrowych	Chaudhari 2001	10	2/11 (18,2)	0/11 (0)	Peto OR = 8,17 [0,48; 139,81]	> 0,05	-
	SPIRIT*	30	20/80 (25)	1/44 (2,3)	RR = 11,00 [2,03; 63,76]	< 0,05	5 [3;10]
	Torii 2010	14	1/35 (2,9)	0/19 (0)	Peto OR = 4,68 [0,08; 283,46]	> 0,05	-
Obecność przeciwciał przeciw dsDNA	Chaudhari 2001	10	2/11 (18,2)	0/11 (0)	Peto OR = 8,17 [0,48; 139,81]	> 0,05	-
	SPIRIT*	30	4/94 (4,3)	1/48 (2,1)	RR = 2,04 [0,32; 13,45]	> 0,05	-
	EXPRESS	24	2/298 (0,7)	0/76 (0)	Peto OR = 3,52 [0,11; 110,75]	> 0,05	-
	Torii 2010	14	24/35 (68,6)	0/19 (0)	Peto OR = 15,27 [5,01; 46,49]	<0,05	2 [2; 3]
Obecność przeciwciał przeciw INF	SPIRIT*	30	17/87 (19,5)	Brak danych	-	-	-

* - nie szacowano dla wszystkich włączonych pacjentów, z tego powodu wyniki te należy traktować z dużą ostrożnością.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem identyfikacji przeciwciał przeciwjądrowych w okresie obserwacji 30 tygodni w badaniu SPIRIT oraz przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu Torii 2010. Obliczenia wykazały, że stosowanie infliksymabu, zamiast placebo, spowoduje że u 1 chorego na 5 pojawią się przeciwciała przeciwjądrowe w okresie obserwacji 30 tygodni oraz u 1 chorego na 2 pojawią się przeciwciała przeciw dwuniciowemu DNA w okresie obserwacji 14 tygodni.

Ponadto, analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka identyfikacji przeciwciał przeciwjądrowych w okresie obserwacji 10 i 14 (Chaudhari 2001 i Torii 2010) tygodni oraz przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA w okresie obserwacji 10, 24 i 30 tygodni (Chaudhari 2001, EXPRESS i SPIRIT).

Analiza profilu bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów w **porównaniu do adalimumabu** [porównanie pośrednie]

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych w badaniach Chaudari 2001, EXPRESS II i Yang 2012 (infliksymab vs placebo) oraz REVEAL, CHAMPION (adalimumab vs placebo) w analizowanym wskazaniu, dla okresu obserwacji wynoszącego 10 -14 tygodni w badaniach z zastosowaniem infliksymabu i 16 tygodni w badaniach z

zastosowaniem adalimumabu. Wyników badań SPIRIT i EXPRESS z zakresu profilu bezpieczeństwa nie uwzględniono w niniejszym porównaniu z powodu dużych różnic w okresach obserwacji – SPIRIT 30 tygodni, EXPRESS 24 tygodnie.

Tabela 44. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.

Punkt końcowy	Źródło	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja – infliksymab n/N (%)	Populacja – placebo n/N (%)	RR / Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNT [95% CI]
Rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych	Chaudhari 2001	10	1/11 (9,1)	0/11 (0)	Peto OR = 7,39 [0,15; 372,38]	> 0,05	-
	EXPRESS II	14	16/314 (5,1)	5/208 (2,4)	RR = 2,12 [0,82; 5,51]	> 0,05	-
	Yang 2012	10	1/84 (1,2)	0/45 (0)	Peto OR = 4,64 [0,08; 283,75]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q=0,54, df = 2, p = 0,77)				Peto OR = 2,21 [0,94; 5,17]	0,07	-
	REVEAL	16	8/814 (1,0)	14/398 (3,5)	0,28 [0,12; 0,64]	< 0,05	40 [21; 115]
	CHAMPION	16	1/107 (0,9)	1/53 (1,9)	0,50 [0,05; 4,71]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 0,15; df = 1; p = 0,77)				0,29 [0,13; 0,67]	0,0034	43 [23; 123]
	Wynik porównania pośredniego				Peto OR = 8,66 [2,59; 28,99]	0,0001 < p < 0,001	-

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, w okresie obserwacji 10 - 16 tygodni. Analiza wykazała heterogenność danych ($p = 0,0005$).

Tabela 45. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.

Punkt końcowy	Źródło	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja – infliksymab n/N (%)	Populacja – placebo n/N (%)	RR [95% CI]	Wartość p	NNH [95% CI]
Działania niepożądane	EXSPRESS II	14	216/314 (68,8)	116/207 (56,0)	1,23 [1,07; 1,42]	< 0,05	8 [5; 24]
	Yang 2012	10	36/84 (42,9)	17/45 (37,8)	1,13 [0,74; 1,81]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 0,11; df = 1; p = 0,74)				1,21 [1,06; 1,39]	0,0052	10 [6; 133]
	REVEAL	16	508/814 (62,2)	221/398 (55,5)	1,12 [1,01; 1,24]	< 0,05	16 [8; 133]
	CHAMPION	16	79/107 (73,8)	42/53 (79,2)	0,93 [0,78; 1,14]	> 0,05	-

	Metaanaliza (Cochran Q = 3,24; df = 1; p = 0,07)	1,04 [0,86; 1,24]	> 0,05	-
	Wynik porównania pośredniego	1,14 [0,97; 1,34]	> 0,05	-

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w czasie leczenia, w okresie obserwacji 10-16 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ($p = 0,11$).

Tabela 46. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.

Punkt końcowy	Źródło	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja – infliksymab n/N (%)	Populacja – placebo n/N (%)	RR / Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNT / NNH [95% CI]
Ciężkie działania niepożądane	Chaudhari 2001	10	0/11 (0)	0/11 (0)	-	-	-
	EXPRESS II	14	9/314 (2,9)	5/207 (2,4)	1,19 [0,42; 3,34]	> 0,05	-
	Yang 2012	10	1/84 (1,2)	0/45 (0)	Peto OR = 4,64 [0,08; 283,75]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 0,42; df = 2; p = 0,81)				Peto OR = 1,26 [0,47; 3,36]	> 0,05	-
	REVEAL	16	1/814 (1,8)	7/398 (1,8)	1,05 [0,44; 2,49]	> 0,05	-
	CHAMPION	16	2/107 (1,9)	1/53 (1,9)	0,99 [0,13; 7,50]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 0,001; df = 1; p = 0,97)				1,04 [0,45; 2,39]	0,93	-
	Wynik porównania pośredniego				Peto OR = 1,21 [0,33; 4,41]	> 0,05	-

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w czasie leczenia w okresie obserwacji 10-16 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ($p = 0,77$).

Tabela 47. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do adalimumabu.

Punkt końcowy	Źródło	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja – infliksymab n/N (%)	Populacja – placebo n/N (%)	RR / Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNT / NNH [95% CI]
Reakcje w miejscu podania	Chaudhari 2001	10	0/11 (0)	0/11 (0)	-	-	-
	EXPRESS II	14	30/314 (9,6)	12/207 (5,8)	1,65 [0,88; 3,12]	> 0,05	-
	Yang 2012	10	3/84 (3,6)	0/45 (0)	Peto OR = 4,76 [0,43; 52,10]	> 0,05	-

	Metaanaliza (Cochran Q = 0,85; df = 2; p = 0,65)				Peto OR = 1,73 [0,94; 3,18]	0,08	-
	REVEAL	16	26/814 (3,2)	7/398 (1,8)	1,82 (0,82; 4,07]	> 0,05	-
	Wynik porównania pośredniego				Peto OR = 1,01 [0,39; 2,62]	> 0,05	-
Zakażenia	EXPRES S II	14	97/314 (30,9)	62/207 (30,0)	1,03 [0,79; 1,35]	> 0,05	-
	REVEAL	16	240/814 (29,5)	93/398 (23,4)	1,26 [1,03; 1,56]	< 0,05	17 [9; 128]
	CHAMPION	16				> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 0,43; df = 1; p = 0,51)				1,23 [1,03; 1,47]	0,03	18 [10; 135]
	Wynik porównania pośredniego				0,85 [0,61; 1,17]	> 0,05	-
Zakażenia górnych dróg oddechowych	EXPRES S II	14	42/314 (13,4)	29/207 (14,0)	0,95 [0,62; 1,48]	> 0,05	-
	Yang 2012	10	6/84 (7,1)	0/45 (0)	Peto OR = 4,94 [0,89; 27,41]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 3,28; df = 1; p = 0,07)				Peto OR = 1,08 [0,66; 1,77]	0,74	-
	REVEAL	16	59/814 (7,2)	14/398 (3,5)	2,06 [1,18; 3,63]	> 0,05	-
	Wynik porównania pośredniego				Peto OR = 0,56 [0,28; 1,13]	> 0,05	-
Ból głowy	EXPRES S II	14	38/314 (12,1)	11/207 (5,3)	2,28 [1,21; 4,33]	< 0,05	15 [9; 56]
	REVEAL	16	40/814 (4,9)	15/398 (3,8)	1,330 [0,74; 2,32]	> 0,05	-
	CHAMPION	16	14/107 (13,1)	5/53 (9,4)	1,39 [0,56; 3,58]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 0,01; df = 1; p = 0,91)				1,32 [0,80; 2,18]	0,27	-
	Wynik porównania pośredniego				1,72 [0,76; 3,89]	> 0,05	-
Nudności	EXPRES S II	14	12/314 (3,8)	8/207 (3,9)	0,99 [0,42; 2,32]	> 0,05	-
	CHAMPION	16	4/107 (3,7)	4/53 (7,5)	0,50 (0,14; 1,76]	> 0,05	-
	Wynik porównania pośredniego				2,00 [0,40;	> 0,05	-

					9,96]		
Świąd	EXPRES S II	14	9/314 (2,9)	9/207 (4,3)	0,66 [0,27; 1,59]	> 0,05	-
	CHAMPI ON	16	4/107 (3,7)	6/53 (11,3)	0,33 [0,10; 1,05]	> 0,05	-
	Wynik porównania pośredniego				2,00 [0,44; 9,14]	> 0,05	-
Nieżyt nosa	EXPRES S II	14	9/314 (2,9)	1/207 (0,5)	5,93 [0,99; 36,12]	> 0,05	-
	CHAMPI ON	16	3/107 (2,8)	4/53 (7,5)	0,37 [0,10; 1,44]	> 0,05	-
	Wynik porównania pośredniego				15,97 [1,28; 199,28]	0,01 < p <0,05	-

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do adalimumabu wiąże się z:

- brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu podania, zakażenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, nudności, świąd,

· istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia nieżyty nosa,

w czasie leczenia w okresie obserwacji 10-16 tygodni.

Analiza nie wykazała heterogenności danych w przypadku działań niepożądanych, takich jak: reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia ($p = 0,99$), zakażeń ($p = 0,31$), zakażeń górnych dróg oddechowych ($p = 0,11$), bólu głowy ($p = 0,19$), nudności ($p = 0,40$) i świądu ($p = 0,37$). Natomiast, analiza nie wykazała heterogenność danych w przypadku nieżyty nosa ($p = 0,03$).

Analiza profilu bezpieczeństwa infliksymabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów **w porównaniu do ustekinumabu** [porównanie pośrednie].

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych w badaniach Chaudhari 2001, EXPRESS II, Yang 2012 (infliksymab vs placebo) i Kruger 2007, PHOENIX 1, PHOENIX 2, PEARL, LOTUS (ustekinumab vs placebo) w analizowanym wskazaniu, dla okresu obserwacji wynoszącego 10-14 tygodni w badaniach z zastosowaniem infliksymabu i 12 tygodni w badaniach z zastosowaniem ustekinumabu.

Tabela 48. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu.

Punkt końcowy	Źródło	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja – infliksymab n/N (%)	Populacja – placebo n/N (%)	RR / Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNT / NNH [95% CI]
Rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych	Chaudhari 2001	10	1/11 (9,1)	0/11 (0)	Peto OR = 7,39 [0,15; 372,38]	> 0,05	-
	EXPRES S II	14	16/314 (5,1)	5/208 (2,4)	RR = 2,12 [0,82; 5,51]	> 0,05	-
	Yang 2012	10	1/84 (1,2)	0/45 (0)	Peto OR = 4,64 [0,08; 283,75]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q=0,54, df = 2, p = 0,77)				Peto OR = 2,21 [0,94; 5,17]	0,07	-

	Kruger 2007	16	5/64 (7,8)	0/64 (0)	Peto OR = 7,89 [1,33; 46,82]	< 0,05	13 [6; 53]
	PHOENIX 1	12	1/255 (0,4)	6/255 (2,4)	0,17 [0,03; 1,04]	> 0,05	-
	PHOENIX 2	12	1/409 (0,2)	8/410 (2,0)	0,13 [0,02; 0,77]	> 0,05	-
	PEARL	12	0/61 (0)	3/60 (5,0)	Peto OR = 0,13 [0,01; 1,26]	> 0,05	-
	LOTUS	12	3/160 (1,9)	2/161 (1,2)	1,51 [0,31; 7,48]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 14,73; df = 4; p = 0,005)				Peto OR = 0,53 [0,26; 1,11]	0,09	-
	Wynik porównania pośredniego				Peto OR = 4,15 [1,35; 12,75]	0,01 < p < 0,05	-

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, w okresie obserwacji 10-16 tygodni. Analiza wykazała heterogenność danych ($p = 0,01$).

Tabela 49. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu.

Punkt końcowy	Źródło	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja – infliksymab n/N (%)	Populacja – placebo n/N (%)	RR / Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNT / NNH [95% CI]
Działania niepożądane	EXSPRESS II	14	216/314 (68,8)	116/207 (56,0)	1,23 [1,07; 1,42]	< 0,05	8 [5; 24]
	Yang 2012	10	36/84 (42,9)	17/45 (37,8)	1,13 [0,74; 1,81]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 0,11; df = 1; p = 0,74)				1,21 [1,06; 1,39]	0,0052	10 [6; 133]
	PHOENIX 1	12	147/255 (57,6)	123/255 (48,2)	1,20 [1,01; 1,41]	< 0,05	11 [6; 136]
	PHOENIX 2	12	217/409 (53,1)	204/410 (49,8)	1,07 [0,93; 1,22]	> 0,05	-
	PEARL	12	40/61 (65,6)	42/60 (70,0)	0,94 [0,73; 1,20]	> 0,05	-
	LOTUS	12	68/160 (42,5)	62/161 (35,5)	1,10 [0,85; 1,44]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 2,79; df = 3; p = 0,43)				1,10 [1,00; 1,20]	0,049	22 [11; 3336]
	Wynik porównania pośredniego				1,12 [0,95; 1,32]	> 0,05	-

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych w czasie leczenia, w okresie obserwacji 10-14 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ($p = 0,17$).

Tabela 50. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu.

Punkt końcowy	Źródło	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja – infliksymab n/N (%)	Populacja – placebo n/N (%)	RR / Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNT / NNH [95% CI]
Ciężkie działania niepożądane	Chaudhari 2001	10	0/11 (0)	0/11 (0)	-	-	-
	EXPRESS II	14	9/314 (2,9)	5/207 (2,4)	1,19 [0,42; 3,34]	> 0,05	-
	Yang 2012	10	1/84 (1,2)	0/45 (0)	Peto OR = 4,64 [0,08; 283,75]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 0,42; df = 2; p = 0,81)				Peto OR = 1,26 [0,47; 3,36]	> 0,05	-
	PHOENIX 1	12	2/255 (0,8)	2/255 (0,8)	1,00 [0,18; 5,63]	> 0,05	-
	PHOENIX 2	12	8/409 (2,0)	8/410 (2,0)	1,00 [0,39; 2,56]	> 0,05	-
	PEARL	12	0/61 (0)	2/60 (3,3)	Peto OR = 0,13 [0,01; 2,12]	> 0,05	-
	LOTUS	12	1/160 (0,6)	1/161 (0,6)	1,01 (0,11; 9,59)	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 1,88; df = 3; p = 0,60)				Peto OR = 0,85 [0,38; 1,89]	0,68	-
	Wynik porównania pośredniego				Peto OR = 1,49 [0,42; 5,31]	> 0,05	-

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w czasie leczenia w okresie obserwacji 10-14 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych ($p = 0,54$).

Tabela 51. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu.

Punkt końcowy	Źródło	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja – infliksymab n/N (%)	Populacja – placebo n/N (%)	RR / Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNT / NNH [95% CI]
Reakcje w miejscu podania	Chaudhari 2001	10	0/11 (0)	0/11 (0)	-	-	-
	EXPRESS II	14	30/314 (9,6)	12/207 (5,8)	1,65 [0,88; 3,12]	> 0,05	-
	Yang 2012	10	3/84 (3,6)	0/45 (0)	Peto OR = 4,76	> 0,05	-

					[0,43; 52,10]		
	Metaanaliza (Cochran Q = 0,85; df = 2; p = 0,65)				Peto OR = 1,73 [0,94; 3,18]	0,08	-
	PHOE NIX 2	12	6/409 (1,5)	1/410 (0,2)	6,01 [0,96; 37,96]	> 0,05	-
	PEARL	12	1/61 (1,6)	3/60 (5,0)	0,33 [0,05; 2,22]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochrane Q = 3,47; df = 1; p = 0,06)				1,44 [0,08; 25,17]	0,80	-
	Wynik porównania pośredniego				Peto OR = 1,00 [0,26; 3,81]	> 0,05	-
Zakażenia	EXPRES II	14	97/314 (30,9)	62/207 (30,0)	1,03 [0,79; 1,35]	> 0,05	-
	PHOE NIX 1	12	80/255 (31,4)	69/255 (27,1)	1,16 [0,89; 1,52]	> 0,05	-
	PHOE NIX 2	12	88/409 (21,5)	84/410 (20,5)	1,05 [0,81; 1,37]	> 0,05	-
	PEARL	12	20/61 (32,8)	15/60 (25,0)	1,31 [0,75; 2,31]	> 0,05	-
	LOTUS	12	41/160 (25,6)	31/161 (19,3)	1,33 [0,89; 2,01]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 1,14 df = 1; p = 0,77)				1,15 [0,98; 1,36]	0,09	-
	Wynik porównania pośredniego				0,89 [0,65; 1,22]	> 0,05	-
Zakażenia górných dróg oddechowych	EXPRES II	14	42/314 (13,4)	29/207 (14,0)	0,95 [0,62; 1,48]	> 0,05	-
	Yang 2012	10	6/84 (7,1)	0/45 (0)	Peto OR = 4,94 [0,89; 27,41]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 3,28; df = 1; p = 0,07)				Peto OR = 1,08 [0,66; 1,77]	0,74	-
	PHOE NIX 1	12	18/255 (7,1)	16/255 (6,3)	1,13 [0,59; 2,13]	> 0,05	-
	PHOE NIX 2	12	18/409 (4,4)	14/410 (3,4)	1,29 [0,66; 2,53]	> 0,05	-
	PEARL	12	7/61 (11,5)	7/60 (11,7)	0,98 [0,38; 2,55]	> 0,05	-
	LOTUS	12	9/160 (5,6)	8/161 (5,0)	1,13 [0,46; 2,78]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 0,21; df = 3; p = 0,07)				1,15 [0,78; 1,70]	0,47	-

	Wynik porównania pośredniego				Peto OR = 0,93 [0,49; 1,76]	> 0,05	-
Ból głowy	EXPRESS II	14	38/314 (12,1)	11/207 (5,3)	2,28 [1,21; 4,33]	< 0,05	15 [9; 56]
	PHOENIX 1	12	14/255 (5,5)	6/255 (2,4)	2,33 [0,94; 5,80]	> 0,05	-
	PHOENIX 2	12	19/409 (4,6)	17/410 (4,1)	1,12 [0,60; 2,10]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 1,60; df = 1; p = 0,21)				1,44 [0,85; 2,42]	0,17	-
	Wynik porównania pośredniego				1,61 [0,70; 3,72]	> 0,05	-
Kaszel	EXPRESS II	14	6/314 (1,9)	3/207 (1,4)	1,32 [0,37; 4,78]	> 0,05	-
	PHOENIX 2	12	3/409 (0,7)	7/410 (1,7)	0,43 [0,12; 1,51]	> 0,05	-
	PEARL	12	4/61 (6,6)	3/60 (5,0)	1,31 [0,34; 5,07]	> 0,05	-
	LOTUS	12	6/160 (3,8)	4/161 (2,5)	1,51 [0,47; 4,91]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 2,06; df = 2; p = 0,36)				0,93 [0,44; 1,95]	0,84	-
	Wynik porównania pośredniego				1,38 [0,28; 6,67]	> 0,05	-
Świąd	EXPRESS II	14	9/314 (2,9)	9/207 (4,3)	0,66 [0,27; 1,59]	> 0,05	-
	PEARL	12	5/61 (8,2)	16/60 (26,7)	0,31 [0,12; 0,75]	< 0,05	31 [14; 327]
	LOTUS	12	5/160 (3,1)	4/161 (2,5)	1,26 [0,37; 4,26]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 2,98; df = 1; p = 0,08)				0,58 [0,40; 4,31]	0,43	-
	Wynik porównania pośredniego				1,32 [0,40; 4,31]	> 0,05	-
Łuszczycyca	EXPRESS II	14	5/314 (1,6)	10/207 (4,8)	0,33 (0,12; 0,91)	> 0,05	31 [14; 327]
	PEARL	12	2/61 (3,3)	6/60 (10,0)	0,33 [0,08; 1,36]	> 0,05	-
	Wynik porównania pośredniego				1,01 [0,15; 6,63]	> 0,05	-
Zapalenie gardła	EXPRESS II	14	16/314 (5,1)	7/207 (3,4)	1,15 [0,65; 3,52]	> 0,05	-
	LOTUS	12	4/160 (2,5)	3/161 (1,9)	1,34 [0,34;	> 0,05	-

				5,29]		
	Wynik porównania pośredniego			1,12 [0,20; 6,26]	> 0,05	-

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymbabu w porównaniu do ustekinumabu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia, zakażenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, kaszel, świąd, łuszczycyca, zapalenie gardła, w czasie leczenia w okresie obserwacji 10-14 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych w odniesieniu do następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia ($p=0,998$), zakażenia ($p=0,49$), zakażenie górnych dróg oddechowych ($p=0,83$), ból głowy ($p=0,26$), kaszel ($p=0,69$), świąd ($p=0,64$), łuszczycyca ($p=0,996$), zapalenie gardła ($p=0,89$).

Analiza profilu bezpieczeństwa infliksymbabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów **w porównaniu do etanerceptu** [porównanie bezpośrednie].

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono na podstawie jedynej zidentyfikowanej publikacji De Vries 2013 – doniesienia konferencyjnego, dla okresu obserwacji wynoszącego 24 tygodnie.

Tabela 52. Skuteczność kliniczna (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymbabu w porównaniu do etanerceptu.

Działania niepożądane	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja – infliksymbab N=25 (%)	Populacja – etanercept N=23 (%)	RR [95% CI]	Wartość p	NNT / NNH [95% CI]
Łagodne	24	19 (76,1)	15 (66,2)	1,17 [0,80; 1,76]	> 0,05	-
Ciężkie		1 (4,0)	1 (4,3)	0,92 [0,10; 8,53]	> 0,05	-
poważne		1 (4,0)	2 (8,7)	0,46 [0,06; 3,32]	> 0,05	-

Przeprowadzona analiza, na podstawie porównania bezpośredniego, wykazała, że zastosowanie infliksymbabu w porównaniu do etanerceptu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych o nasileniu: łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim, w okresie obserwacji 24 tygodni.

Analiza profilu bezpieczeństwa infliksymbabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych pacjentów **w porównaniu do etanerceptu** [porównanie pośrednie].

Dane dotyczące skuteczności klinicznej przedstawiono przede wszystkim na podstawie publikacji pełnotekstowych w badaniach Chaudhari 2001, EXPRESS II, Yang 2012 (infliksymbab vs placebo) i Leonardi 2003, CONSORT, Gottlieb 2003, van de Kerkhof (etanercept vs placebo) w analizowanym wskazaniu, dla okresu obserwacji wynoszącego 10-14 tygodni w badaniach z zastosowaniem infliksymbabu i 12 tygodni w badaniach z zastosowaniem etanerceptu.

Tabela 53. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymbabu w porównaniu do etanerceptu.

Punkt końcowy	Źródło	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja – infliksymbab n/N (%)	Populacja – placebo n/N (%)	RR / Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNT / NNH [95% CI]
Rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych	Chaudhari 2001	10	1/11 (9,1)	0/11 (0)	Peto OR = 7,39 [0,15; 372,38]	> 0,05	-
	EXPRESS II	14	16/314 (5,1)	5/208 (2,4)	RR = 2,12 [0,82;	> 0,05	-

					5,51]		
	Yang 2012	10	1/84 (1,2)	0/45 (0)	Peto OR = 4,64 [0,08; 283,75]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q=0,54, df = 2, p = 0,77)				Peto OR = 2,21 [0,94; 5,17]	0,07	-
	CONS ORT	12	2/196 (1,0)	2/193 (1,0)	0,98 [0,18; 5,54]	> 0,05	-
	Gottlieb 2003	12	1/57 (1,8)	4/55 (7,3)	0,24 [0,04; 1,55]	> 0,05	-
	Van de Kerkhof 2008	12	3/96 (3,1)	3/46 (6,5)	0,48 [0,11; 2,03]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 0,91; df = 2; p = 0,63)				0,48 [0,17; 1,36]	0,17	-
	Wynik porównania pośredniego				Peto OR = 4,70 [1,22; 18,20]	0,01 < p < 0,05	-

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do etanerceptu wiąże się z istotnie statystycznie ($0,01 < p < 0,05$) większym ryzykiem rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych, w okresie obserwacji 10-14 tygodni. Analiza wykazała heterogenność danych ($p=0,02$).

Tabela 54. Profil bezpieczeństwa (dychotomiczne punkty końcowe) infliksymabu w porównaniu do etanerceptu.

Punkt końcowy	Źródło	Okres obserwacji [tyg.]	Populacja – infliksymab n/N (%)	Populacja – placebo n/N (%)	RR / Peto OR [95% CI]	Wartość p	NNT / NNH [95% CI]
Reakcje w miejscu podania	Chaudhari 2001	10	0/11 (0)	0/11 (0)	-	-	-
	EXPRESS II	14	30/314 (9,6)	12/207 (5,8)	1,65 [0,88; 3,12]	> 0,05	-
	Yang 2012	10	3/84 (3,6)	0/45 (0)	Peto OR = 4,76 [0,43; 52,10]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 0,85; df = 2; p = 0,65)				Peto OR = 1,73 [0,94; 3,18]	0,08	-
	Leonardi 2003	12	28/162 (17,3)	12/166 (7,2)	2,39 [1,28; 4,51]	< 0,05	10 [6; 33]
	CONS ORT	12	26/196 (13,3)	11/193 (5,7)	2,33 [1,20; 4,54]	< 0,05	14 [8; 56]
	Metaanaliza (Cochran Q = 0,003; df = 1; p = 0,95)				2,36 [1,48; 3,76]	0,0003	12 [8; 24]
	Wynik porównania pośredniego				Peto OR = 0,70 [0,32; 1,51]	> 0,05	-
Zakażenia górnych dróg	EXPRESS II	14	42/314 (13,4)	29/207 (14,0)	0,95 [0,62;	> 0,05	-

oddechowych					1,48]		
	Yang 2012	10	6/84 (7,1)	0/45 (0)	Peto OR = 4,94 [0,89; 27,41]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 3,28; df = 1; p = 0,07)				Peto OR = 1,08 [0,66; 1,77]	0,74	-
	Leonardi 2003	12	15/162 (9,3)	19/166 (11,4)	0,81 [0,43; 1,52]	> 0,05	-
	CONSORT	12	26/196 (13,3)	25/193 (13,0)	1,02 [0,62; 1,70]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 0,32; df = 1; p = 0,57)				0,93 [0,63; 1,39]	0,73	-
Wynik porównania pośredniego				Peto OR = 1,17 [0,60; 2,29]	> 0,05	-	
Ból głowy	EXPRESS II	14	38/314 (12,1)	11/207 (5,3)	2,28 [1,21; 4,33]	< 0,05	15 [9; 56]
	Leonardi 2003	12	19/162 (11,7)	11/166 (6,6)	1,77 [0,88; 3,56]	> 0,05	-
	CONSORT	12	23/196 (11,7)	15/193 (7,8)	1,51 [0,82; 2,78]	> 0,05	-
	Metaanaliza (Cochran Q = 0,11; df = 1; p = 0,74)				1,62 [1,02; 2,58]	0,043	-
	Wynik porównania pośredniego				1,41 [0,63; 3,13]	> 0,05	-
Nudności	EXPRESS II	14	12/314 (3,8)	8/207 (3,9)	0,99 [0,42; 2,32]	> 0,05	-
	CONSORT	12	4/162 (2,5)	2/166 (1,2)	2,05 [0,45; 9,48]	> 0,05	-
	Wynik porównania pośredniego				0,48 [0,07; 3,22]	> 0,05	-
Zapalenie zatok	EXPRESS II	14	20/314 (6,4)	3/207 (1,4)	4,39 [1,42; 13,77]	< 0,05	21 [12; 64]
	CONSORT	12	0/162 (0)	1/166 (0,6)	Peto OR = 0,14 [0,003; 6,99]	> 0,05	-
	Wynik porównania pośredniego				Peto OR = 23,10 [0,42; 1276,36]	> 0,05	-
Oslabienie	Yang 2012	10	6/84 (7,1)	2/45 (4,4)	1,61 [0,39; 6,82]	> 0,05	-
	CONSORT	12	6/162 (3,7)	5/166 (3,0)	1,23 [0,41; 3,73]	> 0,05	-
	Wynik porównania pośredniego				1,31 [0,19; 9,16]	> 0,05	-

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do etanerceptu wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, nudności, zapalenie zatok, osłabienie, w czasie leczenia w okresie obserwacji 10-14 tygodni. Analiza nie wykazała heterogenności danych w odniesieniu do następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia ($p = 0,36$), zakażenie górnych dróg oddechowych ($p = 0,64$), ból głowy ($p = 0,40$), nudności ($p = 0,45$), zapalenie zatok ($p = 0,13$), osłabienie ($p = 0,79$).

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Dane wnioskodawcy

Ze względu na bardzo dużą ilość danych odnalezionych w celu dodatkowej oceny bezpieczeństwa (74 opracowania wtórne oraz 208 badań pierwotnych, w tym: 10 prospektywnych badań klinicznych z grupą kontrolną, 4 retrospektywne badania kliniczne z grupą kontrolną, 13 prospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej, 10 retrospektywnych badań klinicznych bez grupy kontrolnej oraz 171 opisów przypadków) w AWA przedstawiono jedynie podsumowanie najważniejszych informacji i wniosków płynących z tej oceny, szczegółowe dane przedstawiono w AKL wnioskodawcy (str. 371 – 464).

Wśród najczęściej odnotowywanych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem infliksymabu znalazły się: infekcje, wzrost masy ciała, powstawanie przeciwciał: anty-infliksymab, anty-jądrowych oraz anty-dsDNA, zmiany łuszczycowe, zmiany skórne (najczęściej we wskazaniach innych niż oceniane), zaburzenia pracy i uszkodzenia wątroby i sarkoidoza.

Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Remsima.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi (u >1 osoby na 10 pacjentów) w trakcie stosowania produktu Remsima, były: zakażenia wirusowe (takie jak grypa lub opryszczka), ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych (przeziębienia), zapalenie zatok (stan zapalny zatok), nudności (mdłości), ból brzucha (żołądka), a także reakcje i ból związane z infuzją. Niektóre działania niepożądane, w tym zakażenia, mogą występować częściej u dzieci niż u dorosłych.

Leku Remsima nie wolno stosować u pacjentów, u których w przeszłości występowała nadwrażliwość (alergia) na infliksymab, ani u pacjentów z nadwrażliwością (alergią) na białka mysie lub inne składniki leku Remsima. Leku Remsima nie wolno stosować u pacjentów z gruźlicą, innymi ciężkimi zakażeniami lub niewydolnością serca (niezdolność serca do pompowania wystarczającej ilości krwi) o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim.

Komunikaty bezpieczeństwa

Raporty FDA

Na stronach FDA zidentyfikowano ostrzeżenia dotyczące możliwości wystąpienia chłoniaków oraz innych nowotworów, w tym także nowotworów prowadzących do zgonu, u dzieci i młodzieży leczonych blokerami TNF (w tym preparatem Remicade - infliksymab). Po wprowadzeniu leków będących blokerami TNF do obrotu, odnotowano przypadki wystąpienia ostrej przewlekłej białaczki, podczas leczenia tymi środkami reumatoidalnego zapalenia stawów, a także innych chorób, w których stosuje się blokery TNF. Jednak u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów jak i z chorobą Crohna, ryzyko rozwoju nowotworu może być nawet kilkakrotnie wyższe niż w populacji ogólnej (<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm194136.htm>; <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm250913.htm>; <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm175843.htm>). Autorzy raportów podkreślają, że zarówno w trakcie leczenia blokerami TNF, jak i po jego zakończeniu, pacjenci powinni być dokładnie badani pod kątem ewentualnego rozwoju nowotworu.

W 2004 roku FDA oraz podmiot odpowiedzialny (Centocor) poinformował służby zdrowia o możliwości rozwoju nowotworów podczas stosowania leku Remicade oraz o zmianach, które zostały wprowadzone do informacji o leku Remicade dotyczące ostrzeżeń i działań niepożądanych podczas stosowania tego produktu. W przeprowadzonych kontrolowanych badaniach, odnotowano więcej przypadków wystąpienia chłoniaka u pacjentów przyjmujących blokery TNF niż w grupie kontrolnej

(<http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm174245.pdf>).

Występowanie nowotworów złośliwych obserwowano także w niekontrolowanych badaniach otwartych, gdzie częstość ich występowania była znacznie wyższa niż przewidywano. Ryzyko wystąpienia chłoniaków może być znacznie wyższe wśród pacjentów z chorobą Crohna i reumatoidalnym zapaleniem stawów, a w szczególności u pacjentów z wysoką aktywnością choroby oraz w przypadku długiego leczenia immunosupresyjnego niż ryzyko wystąpienia chłoniaków w populacji ogólnej (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm155493.htm>; <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166900.htm>).

Odnaleziono także ostrzeżenia dotyczące możliwości wystąpienia zakażeń grzybiczych podczas stosowania leków takich jak Humira (adalimumab), Cimzia (certolizumab pegol), Enbrel (etanercept), oraz Remicade (infliksymab). Gdy u pacjenta wystąpi zakażenie grzybicze, leczenie blokerami TNF powinno być natychmiast zawieszono, aż do czasu wyleczenia infekcji. Brak właściwego rozpoznania u pacjentów leczonych blokerami TNF chorób takich jak: płucna, rozsiana postać histoplazmozy, kokcydioidomykoza, drożdżyce, a także inne zakażenia grzybicze było przyczyną wdrożenia odpowiedniego leczenia z opóźnieniem, co w niektórych przypadkach mogło być przyczyną zgonu (<http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm162809.pdf>; <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm163195.htm>).

Zidentyfikowano także ostrzeżenie dotyczące możliwości wystąpienia raka skóry, czerniaka oraz raka neuroendokrynnego skóry u pacjentów leczonych blokerami TNF, w tym preparatem Remicade (infliksymab). Dodatkowo zwrócono uwagę na fakt, że pomimo braku wystarczających danych dotyczących równoczesnego stosowania infliksymabu z innymi lekami biologicznymi, nie jest zalecane stosowanie infliksymabu w połączeniu z innym lekiem biologicznym, ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia infekcji. W przeprowadzonych badaniach klinicznych wykazano, że jednoczesne podawanie infliksymabu i abataceptu było związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia poważnych infekcji, przy braku wyraźnych korzyści klinicznych wynikających z zastosowania terapii łączonej (<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm247032.htm>).

Nie ma także wystarczających danych na temat stosowania żywych szczepionek podczas terapii blokerami TNF, jednak ze względu na ryzyko wystąpienia infekcji, stosowanie żywych szczepionek nie jest zalecane podczas leczenia infliksymabem (<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm377133.htm>).

W październiku 2001 roku FDA oraz podmiot odpowiedzialny (Centocor) poinformował służby zdrowia, że zarówno podczas badań klinicznych jak i po wprowadzeniu leku Remicade do obrotu odnotowano podczas leczenia infliksymabem przypadki wystąpienia gruźlicy oraz innych poważnych zakażeń oportunistycznych w tym histoplazmozy, listeriozy czy pneumocystozy. Z czego niektóre z nich były śmiertelne (<http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm174242.pdf>). Także w październiku 2001 na stronach FDA, opublikowano ostrzeżenie o możliwości wystąpienia działań niepożądanych podczas terapii z wykorzystaniem preparatu Remicade u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. Po przeglądzie wstępnych wyników z badań drugiej fazy, wśród 150 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką zastoinową niewydolnością serca, odnotowano wyższą częstość zgonów oraz hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca u pacjentów otrzymujących Remicade, zwłaszcza w wyższej dawce - 10 mg/kg. Siedmiu ze 101 pacjentów podczas terapii infliksymabem zmarło, natomiast w grupie 49 osób otrzymujących placebo nie odnotowano żadnego zgonu (<http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm174245.pdf>).

W grudniu 2004 FDA oraz podmiot odpowiedzialny (Centocor) poinformował służby zdrowia, że od momentu wprowadzenia preparatu Remicade do obrotu, u pacjentów leczonych infliksymabem odnotowano występowanie ciężkich zaburzeń czynności wątroby takich jak ostra niewydolność wątroby, żółtaczkę, zapalenie wątroby czy cholestazę. Dodatkowo w niektórych przypadkach zdiagnozowano także występowanie autoimmunologicznego zapalenia wątroby

(<http://www.fda.gov/downloads/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm166923.pdf>;
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166901.htm>).

W raporcie FDA z marca 2009 roku przedstawiono ostrzeżenia przed możliwością wystąpienia podczas stosowania infliksymabu takich zdarzeń niepożądanych jak: poważne infekcje, chłoniak T-komórkowy śledzionowo-wątrobowy, reaktywacja HBV, hepatotoksyczność, powikłania u pacjentów z niewydolnością serca, zmiany hematologiczne, nadwrażliwość na lek, zmiany neurologiczne, nowotwory, reakcje autoimmunologiczne. Zgłaszane przez pacjentów zakażenia obejmowały: czynną gruźlicę (w tym reaktywację utajnionej formy gruźlicy), zakażenia grzybicze (w tym histoplazmoza, kandydoza, aspergilozy, blastomykozy, pneumocystozy), a także bakteryjne, wirusowe oraz inne infekcje wywoływane przez patogeny oportunistyczne. Obserwowane u pacjentów leczonych blokerami TNF, przypadki występowania rzadkiego chłoniaka T-komórkowego śledzionowo-wątrobowego miały bardzo agresywny przebieg i prowadziły do śmierci. Wszystkie przypadki wystąpienia tego typu chłoniaka podczas stosowania preparatu Remicade obserwowano u młodych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Jednak wszyscy ci pacjenci otrzymywali infliksymab w skojarzeniu z azatiopryną lub 6-merkaptopuryną. Reaktywacja HBV, podczas stosowania blokerów TNF była obserwowana u pacjentów będących nosicielami wirusa i w niektórych przypadkach prowadziła do śmierci. W większości doniesień dotyczących reaktywacji HBV pacjenci oprócz blokerów TNF otrzymywali także inne leki hamujące aktywność układu odpornościowego, co również mogło przyczynić się do nawrotu choroby. Po wprowadzeniu preparatu Remicade do obrotu stosunkowo rzadko opisywano przypadki wystąpienia u pacjentów ciężkich zaburzeń czynności wątroby takich jak ostra niewydolność wątroby, żółtaczką, zapalenie wątroby oraz zastój żółci. Natomiast autoimmunologiczne zapalenie wątroby zdiagnozowano tylko w nielicznych przypadkach. Wśród pacjentów stosujących Remicade opisano także przypadki leukopenii, neutropenii, trombocytopenii i pancytopenii, z czego niektóre z nich kończyły się zgonem. Stosowanie Remicadu wiązało się u niektórych pacjentów z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości, czasami wymagających hospitalizacji. Większość reakcji nadwrażliwości takich jak duszności, pokrzywka, niedociśnienie tętnicze występowało podczas lub w ciągu 2 godzin od infuzji leku. W rzadkich przypadkach, podczas stosowania blokerów TNF (w tym Remicade), obserwowano u pacjentów wystąpienie zapalenia nerwu wzrokowego czy też wystąpienie lub zaostrzenie objawów zaburzeń demielinizacyjnych w ośrodkowym układzie nerwowym. Dodatkowo autorzy przestrzegają przed możliwością powstawania przeciwciał w trakcie leczenia infliksymabem oraz wystąpienia zespołu toczniopodobnego

(http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/103772s5234lbl.pdf).

Raporty Health Canada

W opublikowanym na stronach Health Canada podsumowaniu decyzji dotyczącej dopuszczenia do stosowania preparatu Remsima przedstawiono zagrożenia związane ze stosowaniem infliksymabu, które znajdują się także w charakterystyce produktu leczniczego. Zidentyfikowane problemy dotyczące bezpieczeństwa obejmują ryzyko wystąpienia: zakażeń (gruźlicy, zakażeń grzybiczych oraz innych zakażeń oportunistycznych), chłoniaka T-komórkowego śledzionowo-wątrobowego oraz chłoniaków i innych nowotworów, które w niektórych przypadkach prowadziły do zgonów (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_remsima_160195-eng.php).

Odnaleziono także raport, w którym zamieszczono podsumowanie wydawanych biuletynów w 2001 roku, wśród których znalazł się także biuletyn dotyczący stosowania infliksymabu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v12n1-eng.php). Z kolei w raporcie Health Canada opublikowanym w 2004 roku, omówiono ryzyko występowania poważnych infekcji w tym także gruźlicy podczas stosowania infliksymabu oraz etanerceptu. Wśród poważnych infekcji odnotowanych w trakcie stosowania infliksymabu wymieniono: ropień, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenia grzybicze, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek oraz zapalenie pęcherza, sepsę, septyczne zapalenie stawów oraz gruźlicę (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v14n4-eng.php).

Raporty Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb

Na stronach Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb odnaleziono raport zawierający opis przypadku kobiety z chorobą Crohna, u której wprowadzono leczenie infliksymabem, przy równoczesnym stosowaniu azatiopryny oraz prednizolonu. Dwa tygodnie po pierwszym podaniu

infliksymabu, u pacjentki zdiagnozowano zapalenie opon mózgowych wywołane przez *Listeria monocytogenes*. W raporcie autorzy wskazują na powiązanie pomiędzy stosowaniem infliksymabu, a możliwością wystąpienia zakażenia *Listeria monocytogenes* (<http://www.lareb.nl/getmedia/ca91bd27-23a9-44c6-b97d-240f7ea1c5c4/KWB2003-1c.pdf>).

Odnaleziono także raporty dotyczące występowania podczas stosowania infliksymabu przypadków gruźlicy. Pomimo zalecenia przez EMA, przeprowadzania przesiewowych badań pod kątem występowania gruźlicy u pacjentów leczonych blokerami TNF wciąż odnotowywane są nowe przypadki gruźlicy (http://www.lareb.nl/getmedia/0c827fc3-fac4-42cd-8908-61be7eb30729/KWB_2005-4c.pdf; http://www.lareb.nl/Signalen/kwb_2004_3_infli).

W kolejnym raporcie Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb opisano trzy przypadki wystąpienia dwustronnej neuropatii nerwu wzrokowego podczas stosowania infliksymabu. Wszyscy pacjenci zgłaszali pierwsze objawy po trzeciej infuzji leku, co może sugerować, że efekt leku może wzrastać wraz z kumulowaniem dawki bądź z upływem czasu (<http://www.bmj.com/content/326/7389/579.1>).

Zidentyfikowano także raport dotyczący oceny ryzyka wystąpienia poważnych wad wrodzonych spontanicznych poronień, przerywania ciąży, wcześniejszych porodów oraz zmniejszonej wagi urodzeniowej po pierwszym tryestrze ciąży podczas stosowania blokerów TNF. Uzyskane w prospektywnym badaniu kohortowym wyniki świadczą o zwiększonym ryzyku wystąpienia poważnych wad wrodzonych podczas stosowania inhibitorów TNF, jednak konieczne jest przeprowadzenie większych badań w celu potwierdzenia tego doniesienia (http://www.lareb.nl/Publicaties/2014_3_abstract_OTIS_ENTIS_meeting_TNF.aspx).

Raporty Uppsala MoniToriin Centre

Na stronach Uppsala MoniToriin Centre odnaleziono raport dotyczący zdobywania wiedzy na temat bezpieczeństwa leku z dostępnych baz danych, po jego wprowadzeniu do obrotu. W raporcie tym odnotowano, że jednym z pierwszych, opisanych na podstawie informacji z baz danych WHO, działań niepożądanych było wystąpienie zapalenia naczyń podczas leczenia infliksymabem (<http://who-umc.org/graphics/24359.pdf>).

Zidentyfikowano także raport nadzoru farmaceutycznego dotyczący występowania białaczki podczas leczenia inhibitorami TNF. Po przeszukaniu baz danych VigiBase (w okresie do listopada 2006 roku) odnaleziono 74 opisy przypadków wystąpienia białaczki, która mogła być związana ze stosowaniem infliksymabu (<http://link.springer.com/article/10.2165/00002018-200831050-00013>).

URPL

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz nie odnaleziono doniesień dotyczących działań niepożądanych występujących po zastosowaniu infliksymabu.

Podsumowując informacje odnalezione w komunikatach bezpieczeństwa pokrywają się z informacjami zawartymi w ChPL Remsima.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono 16 randomizowanych badań porównujących infliksymab lub jeden z aktywnych komparatorów (tj. innych inhibitorami TNF-alfa – adalimumabem, ustekinumabem oraz etanerceptem) z placebo, dla których możliwe było przeprowadzenie metaanalizy oraz porównania pośredniego:

- 5 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu (badania Chaudhari 2001, SPIRIT, EXPRESS, EXPRESS II, Yang 2012)
- 2 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu (badania REVEAL, CHAMPION)
- 5 badań oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ustekinumabu (badania Krueger 2007, PHOENIX 1, PHOENIX 2, PEARL, LOTUS)
- 4 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu (badania Leonardi 2003, CONSORT, Gottlieb 2003, van de Kerckhof 2008)

wszystkie w odniesieniu do placebo. Odnaleziono także 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio infliksymab z etanerceptem (de Vries 2013), jednak zostało ono opublikowane jedynie w formie doniesienia konferencyjnego.

Dla oceny skuteczności infliksymabu w analizowanej populacji brano pod uwagę wyniki jedynie dla dawki infliksymabu wynoszącej 5 mg/kg, która była zgodna z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Remsima. Z powodu braku badań bezpośrednio porównujących infliksymab z adalimumabem i ustekinumabem oraz z faktu, że badanie bezpośrednio porównujące infliksymab z etanerceptem nie zostało opublikowane w formie pełnotekstowej przeprowadzono porównanie pośrednie z wszystkimi komparatorami przez placebo z zastosowaniem metody Büchera. Do wyników porównania pośredniego należy podchodzić z ostrożnością.

Skuteczność kliniczna - wyniki

Metaanaliza badań porównujących infliksymab wykazała, że w populacji pacjentów z umiarkowaną i ciężką łuszczycą jest on **istotnie statystycznie skuteczniejszy od placebo**, w zakresie następujących punktów końcowych:

- (pierwszorzędowy punkt końcowy dla badania Chaudhari 2001) odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie, u których ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0-1, w okresie obserwacji 10 tygodni – RB=17,45 [7,74; 39,31] (metaanaliza wykazała heterogenność danych);
- (pierwszorzędowy punkt końcowy dla większości włączonych badań) odsetka pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (PASI-75) – RB=19,22 [8,11; 45,52], Peto OR=22,65 [17,67; 29,05], OR=134,91 [71,26; 255,61], RD=0,76 [0,73; 0,79] (metaanaliza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametru RB, heterogenności danych nie stwierdzono przy obliczeniach pozostałych parametrów [Peto OR, OR, RD]);
- odsetka pacjentów z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (PASI-50) – RB=6,84 [3,77; 12,41], Peto OR=51,62 [34,38; 76,18], OR=114,57 [59,94; 218,99], RD=0,81 [0,75; 0,86] (metaanaliza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametru RB, heterogenności danych nie stwierdzono przy obliczeniach pozostałych parametrów);
- odsetka pacjentów z $\geq 90\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (PASI-90) – RB=53,74 [19,07; 151,44], Peto OR=9,78 [7,51; 12,73], OR=116,26 [39,94; 339,27], RD=0,53 [0,46; 0,60] (metaanaliza nie wykazała heterogenności danych przy obliczeniach parametrów RB, Peto OR i OR, natomiast metaanaliza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametru RD);
- odsetka pacjentów ze wskaźnikiem PASI równym 0 w okresie obserwacji 10 tygodni – Peto OR=4,82 [2,59; 8,97];
- procentowej poprawy stanu skóry ocenianej za pomocą wskaźnika PASI – WMD=71,36 [68,46; 74,27] (metaanaliza nie wykazała heterogenności danych);
- procentowej poprawy stanu paznokci ocenianą za pomocą wskaźnika NAPSI – 31,9 [19,50; 44,30];
- procentowej poprawy jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI w okresie obserwacji 10 tygodni – MD=-63,5 [-75,08; -51,92];
- poprawy jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI w okresie obserwacji 10 tygodni – WMD=-8,71 [-10,24; -7,18] (metaanaliza wykazała heterogenność danych);
- odsetka pacjentów, u których ocena jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI wyniosła 0 – RB=34,27 [12,82; 91,62] (analiza nie wykazała heterogenności danych);
- procentowej poprawy jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI w grupie chorych, u których stwierdzono 50-75% poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10 tygodni – MD=49,6 [27,07; 72,13];
- procentowej poprawy jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI w odniesieniu do poszczególnych składowych:
 - objawy/odczucia – MD=-59,0 [-71,35; -46,65];
 - codzienna aktywność – MD=-53,6 [-67,27; -39,93];
 - odpoczynek – MD=-63,2 [-79,70; -46,70];

- praca/ szkoła – MD=-61,7 [-80,74; -42,66];
- związki/relacje – MD=-64,6 [-78,95; -50,25];
- leczenie – MD=-69,2 [-84,23; -54,17];
- poprawy oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w odniesieniu do poszczególnych składowych:
 - subskala oceniająca stan fizyczny (PCS) – WMD=4,42 [3,27; 5,58]; subskala oceniająca stan psychiczny (MCS) – WMD=6,05 [4,59; 7,50], (analiza nie wykazała heterogenności danych);
 - funkcjonowanie fizyczne – MD=3,8 [2,22; 5,38], ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego – MD=4,3 [2,33; 6,27], dolegliwości bólowe – MD=7,5 [5,58; 9,42], ogólne poczucie zdrowia – MD=2,0 [0,77; 3,23], witalność – MD=4,6 [3,02; 6,18], funkcjonowanie społeczne – MD=6,8 [4,83; 8,77], ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych – MD=3,5 [1,35; 5,65], poczucie zdrowia psychicznego – MD=6,5 [4,82; 8,18], w okresie obserwacji 10 tygodni.
- odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia i udziału w badaniu w okresie obserwacji 10-14 tygodni – RR=0,49 [0,28; 0,86], (analiza nie wykazała heterogenności danych);
- odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu braku skuteczności terapii – Peto OR=0,08 [0,02; 0,28], (analiza nie wykazała heterogenności danych).

Porównanie badań oceniających skuteczność infliksymabu z aktywnymi komparatorami (adalimumab, ustekinumab, etanerceptu) wykazało, że w populacji pacjentów z umiarkowaną i ciężką łuszczycą infliksymabu jest **istotnie statystycznie skuteczniejszy od aktywnych komparatorów**, w zakresie następujących punktów końcowych:

- odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie, u których ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0-1 (analiza wykazała heterogenność danych) – na korzyść **infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu** – Peto OR=1,77 [1,30; 2,43];
- (pierwszorzędowy punkt końcowy dla większości włączonych badań) odsetka pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (PASI-75):
 - na korzyść **infliksymabu w porównaniu do adalimumabu** – Peto OR=1,80 [1,28; 2,51], OR=3,85 [1,59; 9,30], RD=13,5 [8,5; 18,4], (analiza wykazała heterogenność danych) (brak istotności klinicznej w przypadku parametru RB);
 - na korzyść **infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu** – Peto OR=1,42 [1,04; 1,93]; OR=2,54 [1,23; 5,24]; RD=13,1 [7,0; 19,2], (analiza wykazała heterogenność danych) (brak istotności klinicznej w przypadku parametru RB);
 - na korzyść **infliksymabu w porównaniu do etanerceptu** – Peto OR=3,10 [2,06; 4,65], OR=7,69 [3,28; 18,02], RD=45,4 [39,9; 50,9], (analiza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametrów Peto OR i OR) (brak istotności klinicznej w przypadku parametru RB);
 - na korzyść **infliksymabu w porównaniu bezpośrednim do etanerceptu** – RB=3,50 [1,71; 8,05] (12 tyg.), RB=2,07 [1,18; 3,97] (24 tyg.);
- odsetka pacjentów z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (PASI-50):
 - na korzyść **infliksymabu w porównaniu do adalimumabu** – Peto OR=2,52 [1,12; 5,68], OR=4,19 [1,39; 12,61], RD=16,8 [2,8; 30,9], (analiza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametrów Peto OR i OR) (brak istotności klinicznej w przypadku parametru RB);
 - na korzyść **infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu** – Peto OR=2,83 [1,84; 4,35], OR=2,73 [1,35; 5,51], RD=8,7 [2,6; 14,7], (analiza wykazała heterogenność danych przy obliczaniu parametrów Peto OR i OR) (brak istotności klinicznej w przypadku parametru RB);
 - na korzyść **infliksymabu w porównaniu do etanerceptu** – Peto OR=5,67 [3,55; 9,06], OR=8,02 [3,53; 18,25], RD=27,6 [18,4; 36,8], (analiza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametrów Peto OR i OR) (brak istotności klinicznej w przypadku parametru RB);
- odsetka pacjentów z $\geq 90\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (PASI-90):

- na korzyść **infliksymabu w porównaniu do adalimumabu** – RB=4,35 [1,00; 18,90], Peto OR=1,57 [1,09; 2,26], OR=5,46 [1,37; 21,79], RD=17,2 [9,6; 24,8] (analiza wykazała heterogenność danych przy obliczeniach parametrów RB, Peto OR, OR);
- na korzyść **infliksymabu w porównaniu do etanerceptu** – OR=7,10 [1,55; 32,59], RD=42,0 [34,6; 49,4], (brak istotności klinicznej w przypadku parametru RB i Peto OR) (analiza wykazała heterogenność danych przy obliczaniu parametru RB i OR, ale nie wykazała heterogenności danych przy obliczaniu parametru Peto OR i RD);
- procentowej poprawy stanu skóry ocenianej za pomocą wskaźnika PASI – na korzyść **infliksymabu w porównaniu do etanerceptu** – WMD=40,80 [30,58; 51,02] (analiza wykazała heterogenność danych);
- procentowej poprawy jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI – na korzyść **infliksymabu w porównaniu do etanerceptu** – WMD=24,11 [5,88; 42,35] (analiza wykazała heterogenność danych).

W zakresie wszystkich pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami, co wskazuje na porównywalną skuteczność zestawianych technologii we ocenianym wskazaniu.

Skuteczność praktyczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono także 11 badań o niższej jakości z grupą kontrolną – 6 badań prospektywnych oraz 5 badań retrospektywnych. Wyniki badań o niższej wiarygodności wskazują, że stosowanie infliksymabu daje korzystne efekty leczenia od umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych, a sama terapia jest zwykle dobrze tolerowana przez pacjentów.

Bezpieczeństwo

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy w zakresie ryzyka rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Wykazano, że , że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p=0,005$) większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem, lecz brakiem istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym ryzykiem wystąpienia polekowych działań niepożądanych.

Ponadto, analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia: ciężkiej niepożądanego reakcji polekowej, niepożądanego reakcji polekowej prowadzącej do przerwania leczenia, niepożądanego reakcji polekowej – zakażenia lub reakcji w miejscu infuzji, ciężkiej niepożądanego reakcji polekowej – zakażenia lub reakcji w miejscu infuzji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, jedynie wyniki badania SPIRIT wykazują istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych

Wykazano również, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem, ciężkich zakażeń w okresie obserwacji oraz ciężkich reakcji w miejscu infuzji.

Analiza wykazała, że zastosowanie infliksymabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu infuzji, jedynie wyniki badania SPIRIT wykazują istotnie statystycznie częstsze występowanie tego zdarzenia w grupie infliksymabu.

Wykazano brak istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy odnośnie zakażeń w badaniach EXPRESS i EXPRESS II, jednak w badaniu Torii 2010 wykazano, że zakażenia występują istotnie statystycznie ($p<0,05$) częściej w grupie leczonej infliksymabem.

Wykazano brak istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy w stosunku do bólu głowy w badaniach EXPRESS i Torii 2010, natomiast istotnie statystycznie ($p<0,05$) częstsze występowanie tego punktu końcowego wśród leczonych infliksymbabem w badaniu EXPRESS II

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymbabu w porównaniu do placebo wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p<0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia łuszczycy;
- istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym ryzykiem wystąpienia zapalenia zatok, zapalenia nosogardzieli oraz podwyższonego poziomu ALT i AST;
- brakiem istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu infuzji prowadzące do przerwania terapii, zakażenia wymagającego leczenia, zakażenia wymagającego przerwania terapii, zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszlu, nudności, świąd, zapalenie gardła, nieżyt nosa, osłabienie, zmęczenie, ból stawów, ból, nowotwory, nadciśnienie tętnicze, ból płaców, grzybica stóp, pokrzywka, próchnica zębów, niedoczulica, cukrzyca, zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia czynności wątroby, podwyższony poziom ALT, zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, podwyższony poziom gamma-GTP.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymbabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym ryzykiem identyfikacji przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych w okresie obserwacji 30 tygodni w badaniu SPIRIT oraz przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu Torii 2010. Ponadto, analiza wykazała, że zastosowanie infliksymbabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy w zakresie ryzyka identyfikacji przeciwciał przeciwdrobnoustrojowych w okresie obserwacji 10 i 14 tygodni, odpowiednio w badaniach Chaudhari 2001 i Torii 2010 oraz przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA w okresie obserwacji 10, 24 i 30 tygodni (badania Chaudhari 2001, EXPRESS i SPIRIT).

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymbabu w porównaniu do pozostałych leków biologicznych (adalimumab, ustekinumab oraz etanercept) wiąże się z istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym ryzykiem rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Wykazano również brak istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz ciężkich działań niepożądanych w czasie leczenia.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymbabu w porównaniu do **adalimumabu** wiąże się z:

- brakiem istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu podania, zakażenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, nudności, świąd,
- istotnie statystycznie ($p<0,05$) większym ryzykiem wystąpienia nieżyty nosa.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymbabu w porównaniu do **ustekinumabu** wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia, zakażenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, kaszel, świąd, łuszczycy, zapalenie gardła. W żadnym ocenianym punkcie końcowym nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymbabu w porównaniu do **etanerceptu** wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p>0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, nudności, zapalenie zatok, osłabienie. W żadnym ocenianym punkcie końcowym nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Remsima można stwierdzić, że najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych. Występowały one u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymbab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymbabu należały reaktywacja HBV, CHF, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją.

Informacje odnalezione w komunikatach bezpieczeństwa pokrywają się z informacjami zawartymi w ChPL Remsima.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, autorzy AW przeszukali medyczne bazy danych: Medline (via PubMed), Embase (via embase.com), Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), National Institute for Health and Research Health Technology Assessment programme, the Cost-Effectiveness Analysis Registry, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej, bazę raportów HTA przy DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) oraz strony internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym australijskiej, kanadyjskiej, brytyjskiej, francuskiej, niemieckiej, walijskiej, szwedzkiej, belgijskiej, irlandzkiej i czeskiej. Nie przeszukano bazy ISPOR (International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research), ale zakres źródeł objętych wyszukiwaniem można uznać za bardzo szeroki.

W strategii użyto prawidłowych słów kluczowych oraz operatorów Boole'a. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16 grudnia 2014 r.

Spośród 290 uzyskanych unikatowych rekordów 63 pozycje włączono do weryfikacji pełnych tekstów. W wyniku analizy pełnotekstowej ostatecznie do analizy włączono 24 badania, opisane w 28 publikacjach, w tym 5 abstraktów konferencyjnych, dotyczących opłacalności różnych opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu łuszczycy. W poniższej tabeli opisano **jedynie** publikacje dotyczące rozpatrywanego problemu decyzyjnego, tj. oceny opłacalności finansowania ze środków publicznych **infliksymabu** stosowanego w umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, z wykluczeniem analiz dostępnych tylko w postaci abstraktu konferencyjnego/plakatu. Wszystkie opublikowane analizy ekonomiczne uwzględniały koszt infliksymabu na poziomie kosztu leku oryginalnego, a nie ocenianego leku biopodobnego. Opis pozostałych analiz ekonomicznych znajduje się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 55. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
ERG Report 2009	Wielka Brytania	<p>Infliksymbab w dawce 5 mg/kg dożylnie w tygodniu 0, 2, 6 a następnie co 8 tygodni;</p> <ul style="list-style-type: none"> - vs etanercept – w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu jako leczenie stałe lub w dawce 25-50 mg dwa razy w tygodniu aż do uzyskania remisji; - vs efalizumab w początkowej dawce 0,7 mg/kg a następnie 1 mg/kg co tydzień; - vs leczenie wspomagające (hospitalizacje + kontrola objawów) 	<p>Analiza kosztów-użyteczności Model Markowa Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: 10-letni Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i efektów zdrowotnych</p>	<p>Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, zysk QALY ze stosowania infliksymbabu wynosi 0,205, a dodatkowy koszt jego stosowania £4 562.</p> <p>W porównaniu do etanerceptu stosowanego ciągle wartość współczynnika ICUR oszacowano na £26 095 per QALY, przy progu opłacalności wynoszącym ok. £30 000.</p>
Sizto 2008	Wielka Brytania	<p>Infliksymbab w dawce 5 mg/kg dożylnie w tygodniu 0, 2, 6 a następnie co 8 tygodni;</p> <ul style="list-style-type: none"> - vs etanercept – w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu w systemie stałym oraz przerywanym lub w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu w systemie przerywanym; - vs efalizumab w dawce 1 mg/kg co tydzień; - vs adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co drugi tydzień; - vs cyklosporyna w dawce 3 mg/kg dziennie; - vs metotreksat w dawce 15+25 mg tygodniowo. 	<p>Analiza kosztów-użyteczności Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: roczny Dyskontowanie: nd</p>	<p>W porównaniu z leczeniem wspomagającym największy zysk QALY wiąże się ze stosowaniem infliksymbabu – 0,18 QALY, a następnie adalimumabu – 0,16 QALY. Pod względem kosztów, stosowanie metotreksatu oraz cyklosporyny przynosi oszczędności, ponieważ koszty zaoszczędzone dzięki zmniejszonej liczbie hospitalizacji przewyższają wydatki na te leki. Spośród leków biologicznych najdroższy jest infliksymbab (£7736), co przekłada się na najwyższy ICUR w wysokości £42 000 per QALY, a więc przewyższający próg opłacalności. Współczynnik ICUR dla adalimumabu jest najniższy i wynosi £30 000 per QALY.</p>
Anis 2011	Stany Zjednoczone	<p>Infliksymbab w dawce 5 mg/kg dożylnie w tygodniu 0, 2, 6 a następnie co 8 tygodni;</p> <ul style="list-style-type: none"> - vs etanercept – w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu oraz w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu przez pierwsze 3 miesiące a następnie w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu; - vs efalizumab w dawce 1 mg/kg na tydzień; - vs alefacept w dawce 15 mg na tydzień; - vs adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co drugi tydzień. 	<p>Analiza kosztów-użyteczności Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: roczny Dyskontowanie: nd</p>	<p>Infliksymbab okazał się najskuteczniejszy w porównaniu z brakiem leczenia (zysk QALY w wysokości 0,125 QALY). Najniższe były roczne koszty stosowania etanerceptu w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu. Wartości współczynników ICUR wyliczono w porównaniu do etanerceptu, jako najtańszego dostępnego leczenia. Wartość współczynnika ICUR dla infliksymbabu w porównaniu z etanerceptem wyniosła \$293 283 per QALY co znacznie przewyższa próg opłacalności wynoszący \$50 000 per QALY.</p>

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Spandonaro 2014	Włochy	W momencie rozpoczęcia badania, 59,6% pacjentów zaczęło przyjmować etanercept (50 mg 2 razy w tygodniu przez 12 tygodni, następnie 50 mg raz w tygodniu przez 12 tygodni, następnie co najmniej 3 miesięczna przerwa), 32,0% adalimumab, a 8,4% infliksymb.	Badanie obserwacyjne obejmujące 12 ośrodków we Włoszech, prowadzone przez okres 6 miesięcy i polegające na zbieraniu realnych danych o skuteczności praktycznej, bezpieczeństwie oraz danych kosztowych.	Zaobserwowaną znaczną poprawę w związku ze stosowaniem wszystkich trzech leków biologicznych; różnice pomiędzy nimi nie były istotne statystycznie. W czasie 6 miesięcy obserwacji zanotowano poprawę współczynnika PASI o 14,4 dla etanerceptu, 9,8 dla adalimumabu oraz 10,8 dla infliksymbu. Również jeżeli chodzi o pomiar bólu w skali VAS, zaobserwowano największą korzyść ze stosowania etanerceptu (od 31,5 do 7,7), następnie adalimumabu (od 24,2 do 9,7) i infliksymbu (od 25,5 do 13,5). Zysk QALY był najwyższy dla etanerceptu – 0,23 QALY, następnie adalimumabu i infliksymbu – 0,21 QALY. Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności wynosiły €25 839,8 dla etanerceptu, €29 285,3 dla adalimumabu oraz € 53 525,4 dla infliksymbu.
Ferrandiz 2011	Hiszpania	Infliksymb w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0, 2 i 6 lub 0, 2, 6, 14 i 22; - vs adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co dwa tygodnie w tygodniach 1 do 15; - vs etanercept w dawce: 25 mg 2 razy w tygodniu przez 12 tygodni, 50 mg raz w tygodniu przez 12 tygodni, 25 mg 2 razy w tygodniu przez 24 tygodnie, 50 mg 2 razy w tygodniu przez 12 tygodni; - vs ustekinumab w dawce 45 mg lub 90 mg w tygodniu 0 oraz 4.	Analiza kosztów-efektywności Drzewo decyzyjne Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: zgodny z horyzontem badań klinicznych Dyskontowanie: nd	W porównaniu z placebo największy zysk w odsetku pacjentów uzyskujących odpowiedź PASI 75% przyniósł infliksymb w dawce 5 mg/kg stosowany przez okres 24 tygodni (78,35%), najmniejszy etanercept w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni (31,19%). Inkrementalne wskaźniki kosztów-efektywności (na wynosiły od €8013 (adalimumab) do €17 981 (ustekinumab). Dla infliksymbu w zależności od dawki ICER wynosił €10 523 dla dawki 5 mg/kg stosowanej przez okres 10 tygodni oraz €17 112 dla tej samej dawki stosowanej przez 24 tygodnie.
Liu 2012	Stany Zjednoczone	Infliksymb - vs adalimumab; - vs etanercept; - vs ustekinumab 45 mg oraz 90 mg.	Drzewo decyzyjne Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: 12 tygodni Dyskontowanie: nd	Metaanaliza sieciowa wykazała najwyższy inkrementalny odsetek odpowiedzi w związku ze stosowaniem infliksymbu (74,9%) i ustekinumabu 90 mg (67,9%) . Porównywalne były odsetki odpowiedzi dla adalimumabu (64,4%) oraz ustekinumabu 45 mg (62,7%), a najniższy odsetek uzyskano dla etanerceptu (47%). Najniższy koszt 3-miesięcznego stosowania na dodatkowo odpowiadającego pacjenta wiązał się ze stosowaniem adalimumabu (\$9 756), a następnie infliksymbu (\$12 828).

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Hankin 2010	Stany Zjednoczone	<p>Infliksymbab dożylnie w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0, 2, 6 a następnie co 8 tygodni;</p> <ul style="list-style-type: none"> - vs acytretyna w dawce 25 mg oraz 50 mg oraz cyklosporyna w dawce 1,25 mg i 3 mg/kg codziennie; - vs metotreksat w dawce 7,5 mg oraz 15 mg oraz efalizumab w dawce 1 mg/kg co tydzień; - vs adalimumab w dawce 40 mg co 2 tygodnie; - vs alefacept w dawce 15 mg domięśniowo w dwóch 12-tygodniowych cyklach na rok; - vs efalizumab w dawce 75 mg tygodniowo; - vs etanercept w dawce 25 mg i 50 mg 2 razy w tygodniu przez 12 tygodni, potem raz w tygodniu; - vs UVB 2,5 raza w tygodniu przez 8 tygodni, a następnie 2 razy w tygodniu; - vs PUVA 2,5 raza w tygodniu przez 8 tygodni, a następnie raz w tygodniu. 	<p>Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie przeglądu systematycznego badań klinicznych. Efektywność kosztową określano dzieląc roczne koszty terapii przez efekt zdrowotny, uzyskując koszt osiągnięcia 75% poprawy wskaźnika PASI.</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego</p> <p>Horyzont czasowy: roczny</p> <p>Dyskontowanie: nd</p>	<p>Najniższy koszt osiągnięcia PASI 75 wiąże się ze stosowaniem metotreksatu w dawce 7,5 mg tygodniowo i wynosi \$2 611, najwyższy koszt - \$35 096 – wynika ze stosowania alefaceptu w dawce 15 mg tygodniowo.</p>
Nelson 2008	Stany Zjednoczone	<p>Infliksymbab w dawce 3 mg/kg oraz 5 mg/kg dożylnie, 3 infuzje;</p> <ul style="list-style-type: none"> - vs etanercept – podskórnie w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg 2 razy w tygodniu oraz 50 mg 2 razy w tygodniu; - vs efalizumab w dawce 1 mg/kg oraz 2 mg/kg podskórnie raz na tydzień; - vs alefacept w dawce 15 mg domięśniowo raz na tydzień; - vs adalimumab podskórnie w dawce 40 mg co tydzień oraz 40 mg co drugi tydzień. 	<p>Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie przeglądu systematycznego badań klinicznych. Efektywność kosztową określano dzieląc koszty terapii przez efekt zdrowotny, uzyskując koszt osiągnięcia 75% poprawy wskaźnika PASI oraz koszt osiągnięcia minimalnie istotnej poprawy DLQI.</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego</p> <p>Horyzont czasowy: 12 tygodni</p> <p>Dyskontowanie: nd</p>	<p>Stosowanie infliksymbabu w dawce 3 mg/kg wiąże się z najniższym kosztem uzyskania poprawy współczynnika PASI75 (\$8 797). W przypadku dawki 5 mg/kg jest to \$10 422. Koszt najwyższy za osiągnięcie poprawy PASI75 związany jest ze stosowaniem alefaceptu (\$74 625).</p>

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Nelson 2006	Stany Zjednoczone	<p>Infliksymab w dawce 3 mg/kg, 5 mg/kg oraz 10 mg/kg dożylnie, 3 infuzje;</p> <ul style="list-style-type: none"> - vs etanercept – podskórnie w dawce 25 mg raz w tygodniu, 25 mg 2 razy w tygodniu oraz 50 mg 2 razy w tygodniu przez 12 tygodni a następnie 50 mg raz w tygodniu; - vs efalizumab w dawce 1 mg/kg oraz 2 mg/kg podskórnie raz na tydzień; - vs alefacept w dawce 15 mg domięśniowo raz na tydzień; - vs adalimumab podskórnie w dawce 40 mg co tydzień oraz 40 mg co drugi tydzień. 	<p>Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie przeglądu systematycznego badań klinicznych. Efektywność kosztową określano dzieląc koszty terapii przez efekt zdrowotny, uzyskując koszt osiągnięcia 75% poprawy wskaźnika PASI oraz koszt osiągnięcia minimalnie istotnej poprawy DLQI.</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego</p> <p>Horyzont czasowy: roczny</p> <p>Dyskontowanie: nd</p>	<p>Najniższy koszt za osiągnięcie poprawy współczynnika PASI75 wiąże się ze stosowaniem adalimumabu (\$8 466). W przypadku infliksymbabu jest to \$9 768 dla dawki 3 mg/kg, \$10 896 dla dawki 5 mg/kg oraz \$24 662 dla dawki 10 mg/kg. Koszt najwyższy za osiągnięcie poprawy PASI75 związany jest ze stosowaniem alefaceptu (\$74 625).</p>
Pearce 2006	Stany Zjednoczone	<p>Infliksymab dożylnie w dawce 5 mg/kg, 3 infuzje;</p> <ul style="list-style-type: none"> - vs acytretyna w dawce 25 mg/dzień; - vs metotreksat 15 mg co tydzień; - vs efalizumab w dawce 1 mg/kg co tydzień; - vs alefacept w dawce 15 mg domięśniowo x 12; - vs etanercept 50 mg 2 razy w tygodniu; - vs nUVB – 36 wystąpień; - vs PUVA – metoksalen 40 mg, 36 wystąpień; - vs cyklosporyna w dawce 5 mg/kg dzienne. 	<p>Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie przeglądu systematycznego badań klinicznych. Wykonano analizę kosztów efektywności.</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego</p> <p>Horyzont czasowy: 12 tygodni</p> <p>Dyskontowanie: nd</p>	<p>Interwencją najbardziej kosztowo-efektywną stosowaną w leczeniu łuszczycy jest metotreksat. Lepszy efekt zdrowotny można osiągnąć stosując cyklosporynę lub PUVA, ale przy wyższym koszcie. Infliksymab jest interwencją zdominowaną.</p>

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Hankin 2005	Stany Zjednoczone	<p>Infliksymab dożylnie w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0., 2., 6.;</p> <ul style="list-style-type: none"> - vs acytretyna w dawce 48,2 mg/dzień; - vs metotreksat w dawkach 7,5 mg lub 15 mg co tydzień; - vs efalizumab w dawce 1 mg/kg co tydzień; - vs alefacept w dawce 15 mg na tydzień; - vs etanercept 50 mg 2 razy w tygodniu przez 12 tygodni; - vs cyklosporyna w dawce 3 mg/kg na dzień lub 1,5 mg/kg na dzień; - vs szerokozakresowe UV-B: 3 razy na tydzień przez 12 tygodni, 7 tygodni lub 6 tygodni; - vs wąskozakresowe UV-B: 3 razy w tygodniu przez 6 tygodni; - vs PUVA: 4 razy w tygodniu przez 6 tygodni, a potem 2 razy w tygodniu przez 2 tygodnie lub 3 razy w tygodniu przez 10 tygodni; - vs UV-B + acytretyna: UV-B 7 razy w tygodniu przez 12 tygodni, acytretyna: 25 mg/dzień przez 12 tygodni; - vs PUVA + acytretyna: 40 mg/dzień przez 2 tygodnie, potem 20 mg/dzień plus PUVA 3 razy w tygodniu przez 8 tygodni. 	<p>Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie przeglądu systematycznego badań klinicznych. Efektywność kosztową określano dzieląc roczne koszty terapii przez efekt zdrowotny, uzyskując koszt osiągnięcia 75% oraz 50% poprawy wskaźnika PASI.</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego</p> <p>Horyzont czasowy: roczny Dyskontowanie: nd</p>	<p>Interwencją najbardziej kosztowo-efektywną jest metotreksat. Najwyższy koszt za uzyskanie PASI75 wiąże się ze stosowaniem alefaceptu. Infliksymab jest jedną z droższych opcji – koszt uzyskania PASI75 wynosi \$23 946.</p>

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Chi 2014	Tajwan	<p>Infliksymb dożylnie w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0, 2, 6 a następnie co 8 tygodni;</p> <ul style="list-style-type: none"> - vs adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co dwa tygodnie; - vs etanercept w dawce: 50 mg 2 razy w tygodniu przez pierwsze 12 tygodni, a następnie 50 mg raz w tygodniu lub 25 mg 2 razy w tygodniu; - vs ustekinumab w dawce 45 mg lub 90 mg w tygodniu 0 oraz 4, a następnie co 12 tygodni. 	<p>Efekty zdrowotne oceniono w oparciu o metaanalizę wyników badań RCT zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.</p> <p>Wykonano analizę kosztów efektywności.</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego</p> <p>Horyzont czasowy: 6-miesięczny</p> <p>Dyskontowanie: nd</p>	<p>Opcją najbardziej kosztowo-efektywną jest adalimumab, a następnie ustekinumab. ICER dla infliksymbu wynosi \$27 782.</p>
Ahn 2013	Stany Zjednoczone	<p>Infliksymb w dawce 3 mg/kg oraz 5 mg/kg dożylnie, 3 infuzje;</p> <ul style="list-style-type: none"> - vs etanercept – podskórnie w dawce 25 mg raz w tygodniu, 50 mg raz w tygodniu, 25 mg 2 razy w tygodniu oraz 50 mg 2 razy w tygodniu; - vs alefacept w dawce 0,025 mg/kg/0,075 mg/kg, 0,15 mg/kg, 10 mg, 15 mg domięśniowo raz na tydzień; - vs adalimumab podskórnie w dawce początkowej 80 mg a następnie 40 mg co tydzień lub 40 mg co drugi tydzień, 40 mg co drugi tydzień lub 80 mg co drugi tydzień; - vs ustekinumab w dawce 45 mg lub 90 mg x2. 	<p>Analiza ekonomiczna przeprowadzona na podstawie przeglądu systematycznego badań klinicznych. Wykonano analizę kosztów efektywności.</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego</p> <p>Horyzont czasowy: 12 tygodni</p> <p>Dyskontowanie: nd</p>	<p>Infliksymb jest interwencją najbardziej kosztowo-efektywną, koszt uzyskania poprawy PASI75 wynosi \$27 509 (CER).</p>
Schmitt-Rau 2010	Niemcy	<p>Infliksymb dożylnie w dawce 3 mg/kg lub 5 mg/kg w tygodniu 0, 2, 8;</p> <ul style="list-style-type: none"> - vs adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co dwa tygodnie; - vs etanercept w dawce: 25 mg 2 razy w tygodniu lub 50 mg 2 razy w tygodniu; - vs ustekinumab w dawce 45 mg lub 90 mg w tygodniu 0 oraz 4. 	<p>Efekty zdrowotne oceniono na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego.</p> <p>Wykonano analizę kosztów efektywności.</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego</p> <p>Horyzont czasowy: 12 tygodni</p> <p>Dyskontowanie: nd</p>	<p>Infliksymb 3 mg/kg jest terapią najbardziej kosztowo-efektywną, a następnie adalimumab, ustekinumab 90 mg oraz infliksymb 5 mg/kg (CER= €12 501,29).</p>

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
De Portu 2010	Włochy	<p>24 tygodnie:</p> <p>Infliksymab dożylnie w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0, 2, 6 a następnie co 8 tygodni;</p> <p>- vs etanercept 25 mg 2 razy w tygodniu, 50 mg 2 razy w tygodniu, 50 mg raz w tygodniu, 50 mg dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni a następnie 25 mg 2 razy w tygodniu;</p> <p>- vs adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co dwa tygodnie;</p> <p>48-50 tygodni:</p> <p>infliksymab dożylnie w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0, 2, 6 a następnie co 8 tygodni;</p> <p>- vs etanercept 50 mg 2 razy w tygodniu lub 50 mg dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni a następnie 25 mg 2 razy w tygodniu, miesiąc przerwy, a następnie 25 mg 2 razy w tygodniu przez 24 tygodnie;</p> <p>- vs adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co dwa tygodnie.</p>	<p>Efekty zdrowotne oceniono na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego.</p> <p>Wykonano analizę kosztów efektywności.</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego</p> <p>Horyzont czasowy: 24 tygodnie oraz 48-50 tygodni</p> <p>Dyskontowanie: nd</p>	<p>Infliksymab jest opcją kosztowo-efektywną, w tym dominującą nad etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu w obu rozpatrywanych horyzontach czasowych.</p>
Blasco 2009	Hiszpania	<p>Infliksymab w dawce 5 mg/kg</p> <p>- vs adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co dwa tygodnie;</p> <p>- vs etanercept w dawce 25 mg 2 razy w tygodniu oraz 2 x 50 mg/tydzień;</p> <p>- vs efalizumab w dawce 1 mg/kg/tydzień (początkowa 0,7 mg/kg).</p>	<p>Efekty zdrowotne oceniono na podstawie przeprowadzonego przeglądu systematycznego.</p> <p>Wykonano analizę kosztów efektywności z wykorzystaniem drzewa decyzyjnego.</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego</p> <p>Horyzont czasowy: równy horyzontowi badań klinicznych włączonych do analizy</p> <p>Dyskontowanie: nd</p>	<p>Najlepszy współczynnik kosztowej-efektywności dotyczy adalimumabu (€ 8 013), a najgorszy infliksymbabu (€17 112).</p>

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Riveros 2014	Brazylia	Infliksymb dożylnie w dawce 5 mg/kg w tygodniu 0, 2, 6 a następnie co 8 tygodni; vs adalimumab w dawce początkowej 80 mg, a następnie 40 mg co dwa tygodnie; - vs etanercept w dawce: 50 mg 2 razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie 25 mg raz w tygodniu; - vs ustekinumab w dawce 45 mg lub 90 mg w tygodniu 0 oraz 4, a następnie co 12 tygodni.	Wykonano analizę kosztów efektywności z wykorzystaniem modelu Markowa. Perspektywa: płatnika publicznego Horyzont czasowy: 3-letni Dyskontowanie: 5%	Infliksymb jest interwencją zdominowaną. Lekiem pierwszego wyboru powinien być adalimumab.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analiza została przygotowana w celu oceny zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima (infliksymab) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Technika analityczna

Technika użyteczności kosztów (CUA) dla porównania infliksymabu stosowanego w ramach wnioskowanego programu lekowego z adalimumabem, ustekinumabem oraz etanerceptem stosowanymi w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”.

Technika minimalizacji kosztów (CMA) w celu porównania stosowania produktu Remsima w ramach proponowanego programu lekowego ze stosowaniem infliksymabu w ramach świadczeń szpitalnych 5.53.01.0001436 („Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”) i 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”).

Ze względu na ograniczenia modelowania przeprowadzonego w ramach analizy kosztów-użyteczności, a przede wszystkim ze względu na brak w pełni wiarygodnych danych na temat długoterminowego efektu leków biologicznych stosowanych zgodnie z praktyką kliniczną w Polsce, przeprowadzono również analizę minimalizacji kosztów dla infliksymabu, adalimumabu, ustekinumabu i etanerceptu stosowanych w maksymalnym okresie aktywnego leczenia pacjentów z analizowanej populacji, tj. przez 24, 48 i 96 tygodni aktywnego leczenia.

Interwencja

Produkt biopodobny Remsima (infliksymab) w dawce 5 mg na kg m.c., w infuzji dożylniej trwającej ponad 2 godz. w dniach 0., 14. i 42., a następnie co 8 tygodni (a więc, zgodnie z ChPL). Fiolka leku zawiera 100 mg substancji czynnej, natomiast w opracowaniu nie uwzględniano kosztu niewykorzystanej części fiolki (tzw. *waste*), ponieważ zgodnie z obowiązującymi zasadami rozliczeń świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość leku, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom (koszty niewykorzystanych części opakowań nie obciążają budżetu płatnika publicznego, tym niemniej dla świadczeniodawcy mogą stanowić obciążenie).

Analizowana technologia dostępna jest obecnie w ramach grupy limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksimab”, do której przynależą również produkty Inflectra (infliksymab), 100 mg oraz Remicade (infliksymab), 0,1 g i w której Remsima wyznacza podstawę limitu finansowania. Refundowana jest w ramach programów lekowych **B.35.** „LECZENIE ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)”, **B.33.** „LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW I MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ICD-10 M 05, M 06, M)”, **B.36.** „LECZENIE INHIBITORAMI TNF ALFA ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z CIĘŻKĄ, AKTYWNĄ POSTACIĄ ZESZTYWIAJĄCEGO ZAPALENIA STAWÓW KRĘGOSŁUPA (ZZSK) (ICD-10 M 45)”, **B.32.** „LECZENIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO - CROHNA (chLC) (ICD-10 K 50)” oraz **B.55.** „INDUKCJA REMISJI WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO (WZJG) (ICD-10 K51)”.

Infliksymab jest również dostępny w leczeniu ciężkiej łuszczycy w ramach świadczeń szpitalnych 5.53.01.0001436 („Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”) i 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”). Pomimo, iż nazwa świadczenia sugeruje terapię ciężkiej łuszczycy kryteria kwalifikacji chorych wskazują, że do leczenia kwalifikują się pacjenci z następującą oceną nasilenia procesu łuszczycowego: PASI, BSA, DLQI > 10, co oznacza chorych z łuszczycą umiarkowaną i ciężką. Po zmianach Zarządzenia nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, ze świadczeniem 5.52.01.0001490 można sumować wyłącznie podanie infliksymabu, podczas gdy wcześniej możliwe było rozliczanie w ten sposób również podania etanerceptu. Ze względu na różnicę w sposobie finansowania, stosowanie infliksymabu w ramach ww. świadczeń szpitalnych jest traktowane jako komparator do stosowania leku w ramach wnioskowanego programu lekowego.

Komparatory

CUA: inne inhibitory TNF-alfa (adalimumab, etanercept) oraz inhibitor interleukin: IL-12 i IL-23 (ustekinumab) refundowane w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, u pacjentów u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego **PASI > 18**, DLQI oraz BSA > 10, stosowane w dawkach i na zasadach określonych w programie.

W poniższej tabeli przedstawia się założone przez wnioskodawcę zasady dawkowania i długości stosowania porównywanych technologii lekowych.

Tabela 56. Dane dotyczące dawkowania i długości stosowania porównywanych technologii lekowych

Produkt	Substancja czynna	Dawka jednorazowa	Moment podawania (tydzień)	Maksymalny okres podawania	Moment 1. oceny skuteczności leczenia
Remsima, Inflectra, Remicade	infliksymab	5 mg/kg m.c.	0., 2., 6., 14. i następnie co 8 tyg.	96 tyg.	14. tydzień ± 7 dni
Stelara	ustekinumab	45 mg (≤ 100 kg m.c.) lub 90 mg (> 100 kg m.c.)	0., 2., 14., 26. i następnie co 12 tyg.	48 tyg.	28. tydzień ± 7 dni
Humira	adalimumab	80 mg (1. podanie) i 40 mg (kolejne podania)	0., 1., 3. 5. i następnie co 2 tyg.	48 tyg.	16. tydzień ± 7 dni
Enbrel*	etanercept	50 mg lub 100 mg na tydzień	Jedno- lub dwukrotnie na tydzień	24 tyg.	12 tydzień ± 7 dni

*Dostępne są trzy schematy dawkowania etanerceptu: 1) 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały okres leczenia; 2) 50 mg raz w tygodniu przez cały okres leczenia; 3) 50 mg 2 razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, jeżeli istnieje taka potrzeba, 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu (zgodnie z ChPL)

Komentarz analityka AOTMiT:

Przyjęte przez wnioskodawcę schematy dawkowania, maksymalne okresy podawania oraz momenty 1. oceny skuteczności leczenia są zgodne z zasadami stosowania analizowanych leków w myśl obowiązującego w leczeniu ciężkiej łuszczycy programu lekowego oraz programu wnioskowanego. Zidentyfikowano jedynie niezgodność co do momentów podawania produktu leczniczego Stelara (ustekinumab) – powinno to być w tygodniach 0., 4., 16., 28. i następnie co 12 tyg. zamiast w tygodniach 0., 2., 14., 26. i następnie co 12 tyg. **Założenie przyspieszonego podawania ustekinumabu (większe zużycie leku) w stosunku do obowiązującego programu lekowego zawyża koszty komparatora.** Zidentyfikowany błąd ma umiarkowany wpływ na wyniki. Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej infliksymab jest tańszy, ale **mniej skuteczny** od ustekinumabu – w związku ze stosowaniem produktu Remsima w miejsce ustekinumabu za **utratę jednego QALY** można uzyskać oszczędność w wysokości 2 858 637 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 2 849 929 PLN z perspektywy wspólnej. W rzeczywistości - przy przyjęciu prawidłowego schematu dawkowania ustekinumabu – oszczędność uzyskiwana w związku z utratą jednego QALY jest zgodnie z wyliczeniami analityków AOTMiT o 14% niższa i wynosi 2 469 031 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 2 460 323 PLN z perspektywy wspólnej. Nie zmienia to wnioskowania z analizy.

Co do możliwych schematów dawkowania etanerceptu odsetek wykorzystywania poszczególnych schematów przyjęto w analizie podstawowej na podstawie wyników badania obserwacyjnego 85 pacjentów z Włoch (50 mg raz w tyg. – 4,7%, 50 mg 2 x w tyg. przez 12 tyg. i 25 mg 2 x w tyg. przez kolejne 12 tyg. – 64,7%, 25 mg 2 x w tyg. – 30,6%). Oparcie się na źródle dotyczącym praktyki klinicznej w Włoszech oznacza, że analizowane założenie obarczone jest bardzo dużą niepewnością. Było ono testowane przez wnioskodawcę w analizie wrażliwości z uwzględnieniem średniego wykorzystania poszczególnych schematów wyliczonego na podstawie opinii 4 polskich ekspertów klinicznych. Odpowiedzi polskich ekspertów sugerują stosowanie poszczególnych schematów w zakresie odbiegającym od praktyki włoskiej (50 mg raz w tyg. – [], 50 mg 2 x w tyg. przez 12 tyg. i 25 mg 2 x w tyg. przez kolejne 12 tyg. – [], 25 mg 2 x w tyg. – []), zwracają też uwagę duże

rozbieżności w odpowiedziach pomiędzy poszczególnymi ankietowanymi ekspertami. Przyjęcie odsetka stosowania poszczególnych możliwych schematów dawkowania etanerceptu na podstawie uśrednienia wartości wskazanych przez polskich ekspertów klinicznych powoduje wzrost współczynnika ICUR o **21%**. Wnioskodawca analizował też scenariusze zakładające 100% stosowanie tylko jednego z rozpatrywanych schematów dawkowania etanerceptu.

W analizie nie uwzględniano jako komparatora kolejnych prób stosowania leczenia standardowego (np. PUVA, retinoidy, cyklosporyna, metotreksat), biorąc pod uwagę brak danych klinicznych umożliwiających ocenę efektów zdrowotnych kolejnych prób leczenia standardowego po niepowodzeniu poprzednich (zgodnie z kryteriami kwalifikacji do leczenia biologicznego określonymi w programie lekowym do programu mogą się kwalifikować pacjenci, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej). Takie podejście wydaje się właściwe ze względu na fakt, że proponowanie kolejnych prób leczenia standardowego można zakwalifikować bardziej jako niewłaściwą praktykę lekarską w związku z ograniczoną dostępnością leczenia biologicznego niż rekomendowaną alternatywną technologię medyczną. Leki biologiczne jako komparatory wskazywali również eksperci.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz wspólnej NFZ i pacjenta.

Horyzont czasowy

CUA: dożywotni. Techniczny horyzont czasowy analizy ustalono na 1201 cykli 4-tygodniowych (4804 tygodnie, 92 lata - maksymalny horyzont czasowy dostępny w modelu ekonomicznym, w ramach którego umiera co najmniej 99,99% pacjentów obserwowanych od momentu ukończenia 18. roku życia). W ramach analizy wrażliwości testowano długość horyzontu czasowego analizy na poziomie: 48 tygodni, 96 tygodni (okres maksymalnego stosowania leków biologicznych w programie), 5 lat i 10 lat (średni okres nieprzerwanego stosowania leków biologicznych określony przy uwzględnieniu dostępnych danych na temat ryzyka zaprzestania kontynuacji stosowania leków biologicznych).

CMA: na poziomie długości aktywnego leczenia z wykorzystaniem analizowanych leków biologicznych (z wykluczeniem interwałów pomiędzy kolejnymi cyklami terapii, tj. od zakończenia leczenia w programie do wystąpienia nawrotu choroby i ponownego włączenia do programu). W ramach wspomnianego wariantu jednocześnie rozpatrywano stosowanie leków biologicznych przez 24, 48 i 96 tygodni.

Dyskontowanie

CUA: zgodnie z wytycznymi AOTM przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

CMA: uwzględniono wyłącznie dyskontowanie kosztów dla horyzontu czasowego przekraczającego 1 rok, tj. dla horyzontu czasowego uwzględniającego aktywne podawanie porównywanych substancji czynnych przez 96 tygodni.

Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt stosowania porównywanych leków, koszt podania/wydania pacjentowi leku w ramach programu lekowego, koszt świadczeń diagnostycznych związanych z realizacją programu lekowego, koszt kwalifikacji do programu lekowego oraz koszt opieki wspomagającej.

Koszt leków biologicznych:

Produkt Remsima znajduje się obecnie na wykazie leków refundowanych w części B „Leki dostępne w ramach programu lekowego” i wyznacza podstawę limitu finansowania w grupie „1050.3, blokery TNF – infliksimab”, do której przynależy razem z produktami Inflectra i Remicade, co oznacza, że pozostałe produkty zawierające infliksymab nie mogą być sprzedawane po cenie wyższej niż limit finansowania wyznaczany przez wnioskowany lek. [redacted]

Koszt komparatorów określono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r. (ceny nie uległy zmianie w stosunku do Obwieszczenia obecnie obowiązującego).

Tabela 57. Koszt jednostkowy adalimumabu, etanerceptu i ustekinumabu

Substancja czynna	Produkt, zawartość	Koszt opakowania z perspektywy NFZ [PLN]	Koszt 1 mg substancji czynnej [PLN]
Adalimumab	Humira, 2 jedn. po 40 mg	4 363,63	54,5454
Etanercept	Enbrel, 4 jedn. po 50 mg	4195,80	20,9790
	Enbrel, 4 jedn. po 25 mg	2097,90	
Ustekinumab	Stelara, jedn. 45 mg	14 628,60	325,0800

W analizie wrażliwości uwzględniano „rzeczywisty” koszt komparatorów w ramach dwóch dodatkowych wariantów: na podstawie rzeczywistego kosztu opakowania z perspektywy NFZ w 2013 r. i rzeczywistego kosztu opakowania z perspektywy NFZ w 2014 r. (dane z okresu styczeń-wrzesień). Obecnie dostępne są również dane za okres styczeń-listopad 2014 r. „Rzeczywiste” ceny leków biologicznych wyliczone w oparciu o te źródła zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Rzeczywisty koszt jednostkowy uwzględnionych leków biologicznych

Substancja czynna	Produkt, zawartość	Koszt opakowania z perspektywy NFZ [PLN]	Koszt 1 mg substancji czynnej [PLN]
Koszty jednostkowe z 2013 r.			
Adalimumab	Humira, 2 jedn. po 40 mg	4140,28	51,7536
Etanercept	Enbrel, 4 jedn. po 50 mg	3803,62	19,0181
	Enbrel, 4 jedn. po 25 mg	1956,86	19,5686
Ustekinumab	Stelara, jedn. 45 mg	11 395,76	253,2390
Koszty jednostkowe z okresu styczeń-wrzesień 2014 r.			
Adalimumab	Humira, 2 jedn. po 40 mg	4130,93	51,6366
Etanercept	Enbrel, 4 jedn. po 50 mg	3883,95	19,4198
	Enbrel, 4 jedn. po 25 mg	1942,19	19,4219
Ustekinumab	Stelara, jedn. 45 mg	11 358,72	252,4160
Koszty jednostkowe z okresu styczeń-listopad 2014 r.			
Adalimumab	Humira, 2 jedn. po 40 mg	4130,466	51,63082
Etanercept	Enbrel, 4 jedn. po 50 mg	3866,92	19,33
	Enbrel, 4 jedn. po 25 mg	1937,69	19,38
Ustekinumab	Stelara, jedn. 45 mg	11 355,49	252,34

W ramach analizy wrażliwości uwzględniającej „rzeczywisty” koszt komparatorów, przy ocenie kosztu jednostkowego produktu wnioskowanego uwzględniono również redukcję wynikającą ze sprzedaży leków po cenie niższej niż urzędowa (analogicznie jak dla pozostałych interwencji). Jak twierdzi wnioskodawca, rzeczywisty koszt leków stosowanych w programach lekowych w Polsce może być niższy ze względu na: maksymalny charakter cen i limitów leków z części B Wykazu (producent lub hurtownik ma możliwość sprzedaży leków po cenach niższych niż urzędowe); bezpośrednią sprzedaż producenta do szpitali (jeżeli producent nie posiada hurtowni lub statusu podmiotu prowadzącego obrót hurtowy, sprzedaż bezpośrednia nie będzie uwzględniać marży hurtowej i tym samym koszt refundacji NFZ nie będzie uwzględniał marży hurtowej); obecność porozumień podziału ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) obniżających koszt jednostkowy terapii. Analiza średniego kosztu opakowania Remsima w okresie od stycznia do końca września 2014 r. wskazuje na koszt

opakowania na poziomie 1323,40 PLN przy limicie finansowania wynoszącym 1508,22 PLN. Stąd wnioskodawca wywodzi wniosek, że rzeczywisty koszt produktu Remsima będzie niższy o około [REDAKTED] w odniesieniu do oficjalnego limitu finansowania ([REDAKTED]). Należy zwrócić uwagę, że we wniosku refundacyjnym wnioskodawca **nie proponuje instrumentu podziału ryzyka**, więc założenie o niższej „rzeczywistej” cenie zakłada bezpośrednią sprzedaż producenta do szpitali (ale nieuwzględnianie marży hurtowej prowadzi maksymalnie do obniżki w wysokości 5%), a przede wszystkim sprzedawanie leków do szpitali po cenie niższej niż urzędowa ze względu na maksymalny a nie sztywny charakter cen i limitów leków z części B wykazu.

Ze względu na brak danych na temat wykorzystania poszczególnych preparatów infliksymabu (Remsima, Remicade, Inflectra) w ramach świadczenia 5.53.01.0001436, w ramach analizy wrażliwości koszt infliksymabu stosowanego w ramach tego świadczenia został określony na poziomie średniego kosztu ważonego liczbą zrefundowanych opakowań wszystkich preparatów infliksymabu (2118,87 PLN przy uwzględnieniu danych z 2013 r. – tylko oryginalny Remicade i 1471,94 PLN przy uwzględnieniu danych z okresu styczeń-wrzesień 2014 r. – przy uwzględnieniu wszystkich produktów: Remicade, Inflectra, Remsima). Za okres styczeń-listopad 2014 r. „rzeczywisty” koszt infliksymabu wynosi 1451,06 PLN.

Oceny zużycia świadczeń towarzyszących realizacji programu lekowego dla łuszczycy plackowatej dokonano przy uwzględnieniu wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów klinicznych, a także przy uwzględnieniu częstotliwości podawania porównywanych interwencji.

Na podstawie informacji od ekspertów, oraz przy uwzględnieniu częstotliwości dawkowania porównywanych leków, częstotliwość odbywania wizyt/pobytów w szpitalu w trakcie stosowania porównywanych interwencji została zdefiniowana w następujący sposób:

- „co 4 tygodnie lub przy podaniu dawki jeżeli częstsze” w przypadku infliksymabu;
- „przy każdym podaniu leku” w przypadku adalimumabu;
- „co tydzień” w przypadku etanerceptu;
- „co 12 tygodni lub przy podaniu dawki jeżeli częstsze” w przypadku ustekinumabu.

Odsetek porad ambulatoryjnych (5.08.07.0000004) vs hospitalizacji w trybie jednodniowym (5.08.07.0000003) przyjęto na podstawie opinii ekspertów (odsetek 5.08.07.0000004: Remsima – [REDAKTED], Stelara – [REDAKTED], Humira – [REDAKTED], Enbrel – [REDAKTED]). Należy zauważyć, że w przeciwieństwie do komparatorów podawanych podskórnie, infliksymab wymaga podania dożylnego. Dwóch na czterech ankietowanych ekspertów wskazało, że w przypadku infliksymabu odsetek porad ambulatoryjnych wynosi [REDAKTED], jeden ekspert [REDAKTED], natomiast jeden z ekspertów wskazał, że [REDAKTED] pacjentów przyjmuje infliksymab w trybie ambulatoryjnym. Tak znaczna rozbieżność między ekspertami wskazuje na niepewność związaną z analizowanym parametrem. Był on testowany w ramach analizy wrażliwości (gdzie przyjęto jako wariant minimalny i maksymalny dolną i górną granicę 95% przedziału ufności dla średniej oszacowanej na podstawie opinii ekspertów).

Przy ocenie kosztu wizyty/pobytu w szpitalu uwzględniono odsetek porad ambulatoryjnych (5.08.07.0000004) dla każdej interwencji oraz przyjęto jednodniową hospitalizację w przypadku wizyt rozliczanych inaczej niż w ramach świadczenia 5.08.07.0000004. Koszt dla NFZ świadczenia 5.08.07.0000004: „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” to 104,00 PLN, a świadczenia 5.08.07.0000003: „Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” to 468,00 zł.

W opracowaniu uwzględniono również koszt diagnostyki w programie (5.08.08.0000054; roczny ryczałt na poziomie 748,80 PLN, czyli około 57,40 PLN w cyklu 4-tygodniowym) oraz koszt kwalifikacji do programu ustalony na poziomie 325 PLN (5.08.07.0000011).

Ponadto, założono, że rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych, jak i pozostałe działania niepożądane związane z leczeniem biologicznym nie będą generować dodatkowych kosztów (poza kosztem rutynowych wizyt w programie, kosztami leczenia).

Koszt dodatkowej opieki nad pacjentem z analizowanej populacji określono na podstawie badania kwestionariuszowego. Eksperci kliniczni wskazali wykorzystanie standardowego leczenia ogólnego wśród wszystkich hipotetycznych pacjentów – średnio u [REDAKTED] pacjentów w trakcie leczenia biologicznego, [REDAKTED] po zakończeniu skutecznego leczenia oraz [REDAKTED] pacjentów, u których nie jest możliwe zastosowanie leków biologicznych. Najwyższy udział wśród schematów standardowego leczenia miały: stosowanie metotreksatu (wskazywany średnio u 17% pacjentów w trakcie leczenia biologicznego, 28% po zakończeniu skutecznego leczenia oraz 25% pacjentów, u których nie jest możliwe zastosowanie leków biologicznych), fototerapia (wskazywana średnio u 0% pacjentów w trakcie leczenia biologicznego, 21% po zakończeniu skutecznego leczenia oraz 23% pacjentów, u

których nie jest możliwe zastosowanie leków biologicznych) i stosowanie cyklosporyny A (wskazywanej średnio u 0% pacjentów w trakcie leczenia biologicznego, 6% po zakończeniu skutecznego leczenia oraz 14% pacjentów, u których nie jest możliwe zastosowanie leków biologicznych).

Użyteczności

Na potrzeby CUA wartości użyteczności zaczerpnięto z publikacji Woolacott 2006, zidentyfikowanej w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.

Przegląd zaprojektowano w celu identyfikacji źródeł informacji na temat wag użyteczności pacjentów z łuszczycą, a także wpływu uwzględnionych punktów końcowych badań klinicznych na wysokość tych wag.

Przeprowadzona analiza kliniczna wykazała wpływ terapii infliksymabem na jakość życia mierzoną przede wszystkim specyficznymi dla łuszczycy metodami oceny jakości życia, a także na wagi użyteczności w ramach badań o niższej wiarygodności.

Publikacja Woolacott 2006 dotyczy tzw. modelu York i była przywoływana w analizach wykonywanych dla NICE - ERG Report 2009, a dotyczących stosowania infliksymabu u dorosłych pacjentów z łuszczycą. Sama publikacja Woolacott 2006 określa wagi użyteczności zależne od poziomu redukcji PASI w oparciu o 3 badania dotyczące stosowania etanerceptu wśród pacjentów z łuszczycą oraz bazę HODaR. Na podstawie badań określono średnią zmianę wyniku odnośnie jakości życia wg wskaźnika DLQI w 12 tyg. leczenia w stosunku do wartości początkowej dla pacjentów z różnym poziomem odpowiedzi PASI i o różnych początkowych wynikach oceny jakości życia. Baza HODaR uwzględnia zaś pacjentów, którzy wypełnili zarówno kwestionariusz DLQI jak i EQ-5D. Umożliwiło to przekonwertowanie zmiany DLQI związanej z poszczególnymi poziomami odpowiedzi PASI na wagi użyteczności.

Mając na celu określenie wagi użyteczności każdego ze stanów niezbędna była również ocena wejściowej wagi użyteczności (wagi użyteczności w momencie inicjalizacji leczenia biologicznego). W tym celu przeprowadzono agregację wejściowej wartości DLQI wśród pacjentów rozpoczynających leczenie infliksymabem w ramach badań klinicznych Feldman 2005, Menter 2007, Torii 2010, Yang 2012, Barker 2011. Wyniki agregacji zostały przekonwertowane na indeks EQ-5D z wykorzystaniem algorytmu przedstawionego w ERG Report 2009 dla ustekinumabu w umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy.

Założenia dotyczące wag użyteczności poszczególnych stanów zdrowia były testowane w analizie wrażliwości.

Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego w Excelu modelu Markowa. W modelu wyodrębnione zostały 4 główne stany: „Program lekowy”, „Po skutecznym leczeniu”, „Brak leczenia”, „Zgon”. Każdy ze stanów – poza stanem absorbującym – podzielono w oparciu o stopień redukcji wejściowej wartości PASI: redukcja PASI $\geq 90\%$, $90\% >$ redukcja PASI $\geq 75\%$, $75\% >$ PASI $\geq 50\%$ i redukcja PASI $< 50\%$. Stan „Program lekowy” dodatkowo podzielono na 24 stany pozwalające nadzorować czas jaki upłynął od rozpoczęcia leczenia w programie; stan „Po skutecznym leczeniu” podzielono na 6 stanów umożliwiających nadzorowanie czasu jaki upłynął od zakończenia skutecznego leczenia w programie. Pełny model uwzględniający podawanie leku przez 96 tygodni w trakcie jednego kursu w programie składa się ze 123 stanów.

Pacjent wprowadzany jest do modelu przez pierwszy z podstanów stanu „Program lekowy” nazwany „Nawrót”, uwzględniający również pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby w trakcie obserwacji (przejście ze stanu „Po skutecznym leczeniu”).

Po włączeniu pacjenta do programu, od 2. cyklu 4-tygodniowego założono pojawienie się pierwszych efektów zastosowania leków biologicznych – od 2. cyklu modelowano stopień redukcji wejściowej wartości PASI z podziałem na kategorie: $\geq 90\%$, między 75% a 90% , między 50% a 75% oraz poniżej 50% . Przez pierwsze 4 tygodnie leczenia założono brak dodatkowych efektów zdrowotnych zastosowania leków biologicznych.

Założono stosowanie leków biologicznych wśród wszystkich pacjentów do momentu pierwszej oceny skuteczności (ustekinumab – 28 tydzień; adalimumab – 16 tydzień; infliksymab – 14 tydzień; etanercept – 12 tydzień).

Po zakończonej ocenie skuteczności wyłączano z leczenia wszystkich pacjentów z redukcją PASI poniżej 50% oraz część pacjentów z redukcją PASI między 50% a 75% (odsetek pacjentów ze

spadkiem DLQI o co najmniej 5 punktów określono w analizie podstawowej na podstawie badania kwestionariuszowego wśród wybranych 4 ekspertów klinicznych).

Założono, że część pacjentów z redukcją PASI z zakresu od 75% do 90% oraz pacjentów z redukcją PASI $\geq 90\%$ wyłączanych jest z programu ze względu na sukces terapeutyczny (remisja). Prawdopodobieństwo remisji ustalono na podstawie badania kwestionariuszowego.

Tym samym założono kontynuowanie leczenia do końca maksymalnego okresu leczenia w programie przez większość odpowiadających pacjentów z wykluczeniem tylko tych, u których wystąpiła utrata odpowiedzi. Ryzyko wtórnej utraty odpowiedzi w cyklu 28-dniowym określono na podstawie dostępnych wyników badań klinicznych dla infliksymabu (EXPRESS, EXPRESS II, Torii 2010, Yang 2012, Barker 2011); założono, że jest ono takie samo dla wszystkich leków biologicznych. Model zakłada, że pacjenci, u których wystąpiła wtórna utrata odpowiedzi przechodzą ze stanu „Program lekowy” do stanu „Brak leczenia”, z którego niemożliwe jest ponowne włączenie do programu lekowego umożliwiające stosowanie substancji czynnej, wobec której wykazano brak odpowiedzi.

Założono, że po utracie odpowiedzi na leczenie pacjent jeszcze przez jeden cykl odbywa terapię w programie (okres od utraty odpowiedzi do jej potwierdzenia i podjęcia decyzji o wykluczeniu z programu).

Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie określono na podstawie wyników metaanalizy sieciowej. Uwzględniono różnice w prawdopodobieństwie osiągnięcia poszczególnych stanów redukcji PASI pomiędzy analizowanymi lekami (prawdopodobieństwa malały w kolejności: infliksymab, ustekinumab, adalimumab i etanercept).

Niezależnie od odpowiedzi modelowano również zaprzestanie leczenia w programie z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Ryzyko zaprzestania leczenia w każdym cyklu ustalono na podstawie wyników porównań pośrednich przedstawionych w Analizie klinicznej. Założono tym samym wyższą skuteczność infliksymabu (wyższe prawdopodobieństwo osiągnięcia istotnej redukcji PASI i odpowiedzi) wśród pacjentów kontynuujących terapię, ale przy wyższym ryzyku zaprzestania leczenia (krótszym przeżyciu na terapii).

Założono, że pacjent nieuzyskujący odpowiedzi na leczenie, pacjent tracący tą odpowiedź i pacjent wyłączany z terapii z powodu działań niepożądanych (pacjent ze stanów „Brak leczenia”) nie może zostać ponownie włączony do programu.

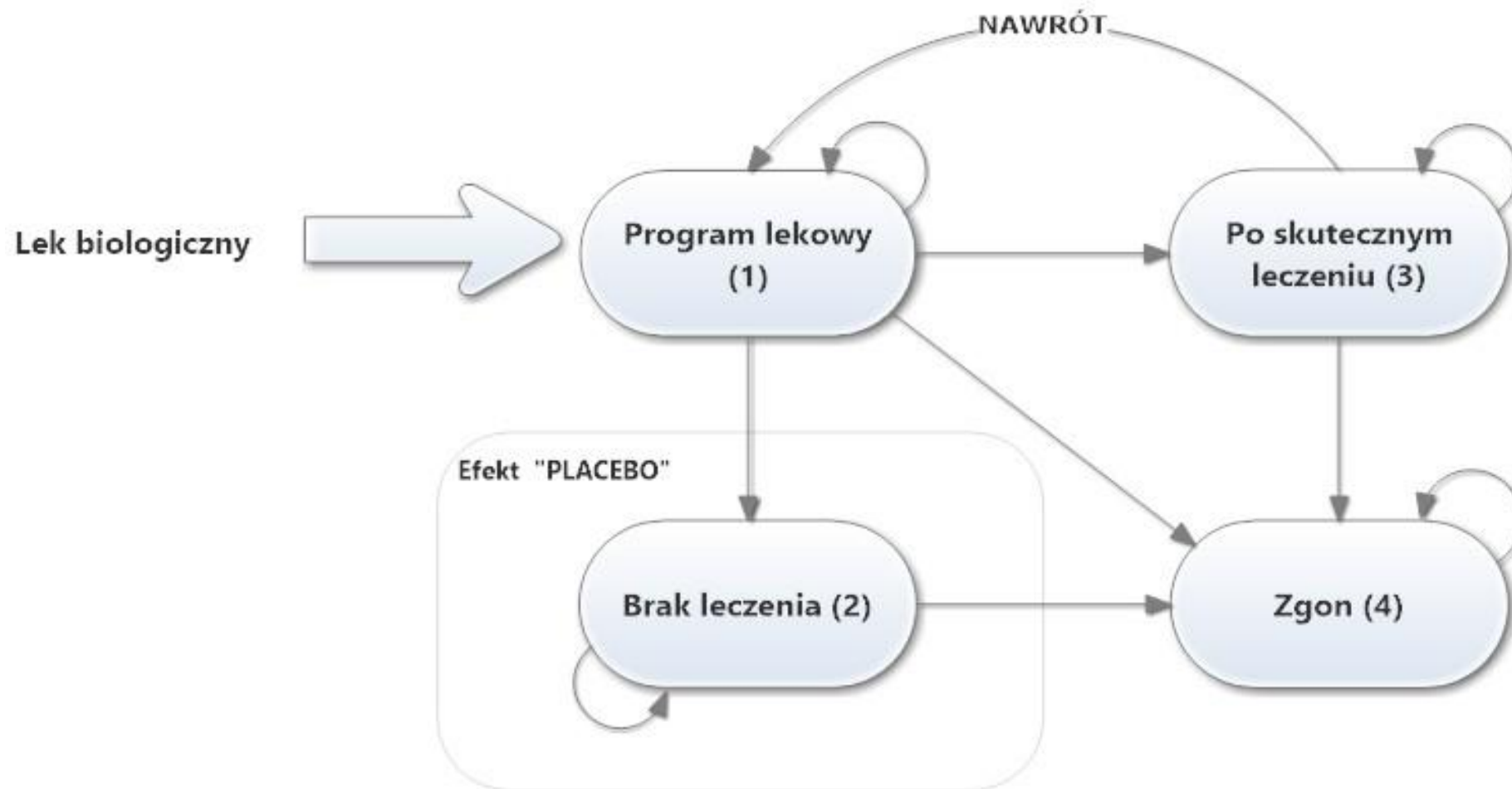
Wśród pacjentów ze stanów „Brak leczenia” założono brak dodatkowego efektu klinicznego nawet w przypadku stosowania standardowego schematu leczenia (kolejne próby terapii ogólnej, w tym stosowanie metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny czy PUVA – efekt na poziomie wyników zdrowotnych grup kontrolnych badań klinicznych – grup placebo).

Ponowne włączenie do programu umożliwiono wyłącznie pacjentom kończącym maksymalny zdefiniowany w programie okres stosowania leków (24, 48 lub 96 tygodni) lub pacjentom, u których w trakcie leczenia wystąpiła remisja (dozwolone przejście ze stanów „Po skutecznym leczeniu” do stanów „Program lekowy”).

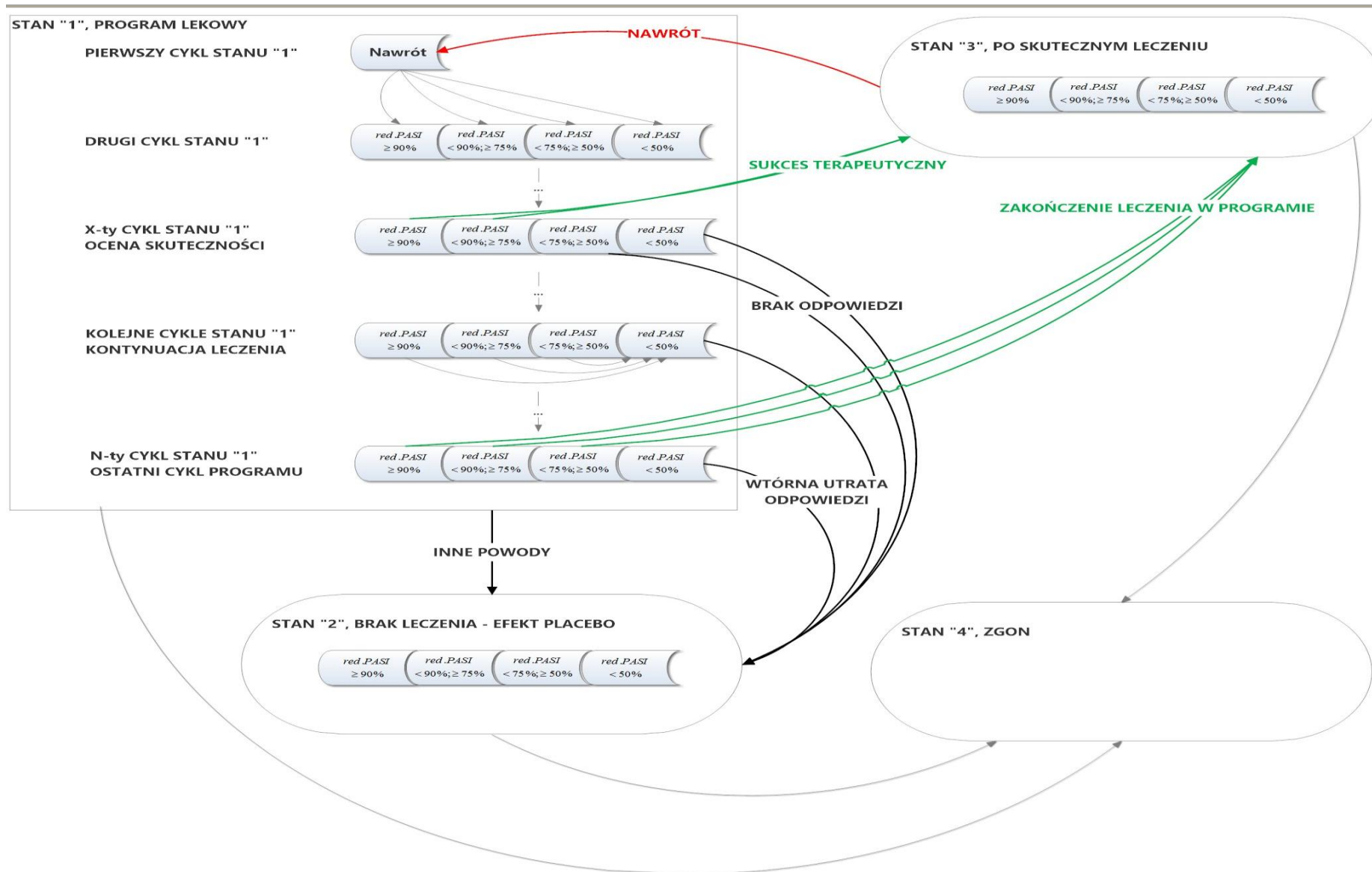
Czas do ponownego włączenia do programu lekowego (czas do nawrotu) określono na podstawie opublikowanych informacji. Na podstawie zestawienia wyników badań klinicznych

Założono, że niezależnie od momentu wystąpienia nawrotu (zaraz po odstawieniu leku lub później) pacjent będzie ponownie włączany do programu i względny efekt leczenia nawrotu choroby będzie podobny jak przy pierwszym stosowaniu danego leku (taki sam odsetek pacjentów osiągających zdefiniowane poziomy redukcji PASI przy pierwszym i kolejnych kursach terapii w programie lekowym).

Poniżej przedstawia się strukturę i podstawowe parametry zaimplementowane w modelu Markowa.






Rysunek 1. Struktura modelu Markowa



Rysunek 2. Dozwolone przejścia między stanami

Tabela 59. Podstawowe parametry modelu

Opis parametry	Bardziej szczegółowy opis	Wartość	Źródło
Charakterystyka populacji wejściowej	Wejściowy wiek pacjenta	43,44	Chaudhari 2001, Gottlieb 2003, Reich 2005, Menter 2007, Torii 2010, Yang 2012
	Odsetek kobiet	32,5%	Chaudhari 2001, Gottlieb 2003, Gottlieb 2004, Feldan 2005, Reich 2005, Menter 2007, Torii 2010, Yang 2012, Barker 2011
	Średnia masa ciała pacjenta	87 kg	Chaudhari 2001, Gottlieb 2003, Menter 2007, Barker 2011
	Odsetek pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg	26,3%	
Stopa dyskontowa	Koszty	5%	Wytyczne AOTM, Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych
	Efekty	3,5%	
Horyzont czasowy analizy	-	dożywni	Wytyczne AOTM
Efektywność kliniczna			
Prawdopodobieństwo redukcji PASI na podstawie wyników metaanalizy sieciowej (warian A)	Adalimumab	PASI90 = 38,10%	Signorovitch 2014
		PASI75 = 66,20%	
		PASI50 = 84,50%	
	Ustekinumab 45 mg	PASI90 = 39,40%	
		PASI75 = 67,50%	
		PASI50 = 85,30%	
	Ustekinumab 90 mg*	PASI90 = 39,40%	
		PASI75 = 67,50%	
		PASI50 = 85,30%	
	Etanercept 50 mg	PASI90 = 15,20%	
		PASI75 = 38,00%	
		PASI50 = 61,50%	
	Etanercept 100 mg	PASI90 = 24,90%	
		PASI75 = 51,90%	
		PASI50 = 74,10%	
Infliksymab	PASI90 = 55,40%		
	PASI75 = 80,50%		
	PASI50 = 92,70%		
Placebo	PASI90 = 0,70%		
	PASI75 = 4,30%		
	PASI50 = 13,10%		
Częściowa odpowiedź na leczenie	Odsetek pacjentów z redukcją PASI 50-75% i poprawą DLQI o ≥ 5 punktów		Badanie kwestionariuszowe wśród 4 ekspertów
Prawdopodobieństwo remisji choroby	Wśród pacjentów z redukcją PASI o 75%-90%		Badanie kwestionariuszowe wśród 4 ekspertów
	wśród pacjentów z redukcją PASI o $\geq 90\%$		

Opis parametry	Bardziej szczegółowy opis	Wartość	Źródło
Prawdopodobieństwo wtórnej utraty odpowiedzi w cyklu wśród pacjentów kontynuujących leczenie w programie	Bez względu na pierwotny stan redukcji PASI	2,53%	Reich 2005, Menter 2007, Torii 2010, Yang 2012, Barker 2011
Prawdopodobieństwo nawrotu w cyklu w przypadku stosowania etanerceptu	-	17,39%	Arcese 2010
Względne ryzyko nawrotu	W przypadku podwojenia długości stosowania leków w odniesieniu do etanerceptu – średni RR vs. etanercept	0,61	Ramirez-Fort 2013, Kamaria 2010
Wzrost śmiertelności pacjentów z łuszczycą w odniesieniu do osób z populacji generalnej	Hazard względny	1,63	Gelfand, 2007, Ogdie 2014
Prawdopodobieństwo zaprzestania stosowania leków z powodu działań niepożądanych	INF (prawdopodobieństwo rezygnacji w cyklu)	1,07%	Chaudhari 2001, Gottlieb 2003, Gottlieb 2004, Feldan 2005, Reich 2005, Menter 2007, Torii 2010, Yang 2012, Barker 2011
	INF vs. UST (OR)	4,15	Analiza kliniczna
	INF vs. ADA (OR)	8,66	
	INF vs. ETA (OR)	4,70	
Użyteczności stanów zdrowia			
Średnia zmiana wagi użyteczności	PASI < 50%	0,05	Woolacott 2006
	50% ≤ PASI < 75%	0,17	
	75% ≤ PASI < 90%	0,19	
	PASI ≥ 90%	0,21	
Waga użyteczności pacjenta w punkcie początkowym analizy	Przeprowadzono agregację wejściowej wartości DLQI wśród pacjentów rozpoczynających leczenie infliksymabem w ramach badań klinicznych. Wyniki agregacji zostały przekonwertowane na indeks EQ-5D z wykorzystaniem algorytmu z raportu ERG dla NICE.	0,64	Feldman 2005, Menter 2007, Torii 2010, Yang 2012, Barker 2011, ERG Report 2009
Koszty			
Koszt jednostkowy porównywanych interwencji za mg [PLN]	Remsima, 100 mg		Dane wnioskodawcy
	Humira, 40 mg	54,5454	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2015 r.
	Enbrel, 50 mg	20,9790	
	Enbrel, 25 mg		
Stelara, 45 mg	325,0800		
Koszt jednostkowy świadczeń towarzyszących realizacji programu lekowego [PLN]	5.08.07.0000004 (porada ambulatoryjna)	104,00	Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy
	5.08.07.0000003	468,00	

Opis parametry	Bardziej szczegółowy opis	Wartość		Źródło
	(hospitalizacja jednodniowa)			zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 2/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1k do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. Katalog ryczałów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 2/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 2 stycznia 2015 r. zmieniający załącznik nr 1l do zarządzenia nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.
	5.08.07.0000011 (kwalifikacja i weryfikacja)	325,00		
	5.08.08.0000054 (ryczał za diagnostykę)	748,80		
28-dniowy koszt opieki dodatkowej nad pacjentem z analizowanej populacji [PLN]	W trakcie stosowania leków biologicznych w programie	Płatnik publiczny		Badanie kwestionariuszowe wśród 4 ekspertów
		Świadczen iobiorca		
	Po zakończeniu skutecznego leczenia biologicznego	Płatnik publiczny		
		Świadczen iobiorca		
	Przy braku stosowania leków biologicznych	Płatnik publiczny		
		Świadczen iobiorca		

*Wnioskodawca założył taką samą skuteczność ustekinumabu w dawce 45 mg oraz 90 mg, którą stosuje się u osób z masą ciała powyżej 100 kg. Argumentował, że założenie takie poczyniono, pomimo że wyniki analizy *post hoc* badań klinicznych sugerują niższy efekt nawet zwiększonej dawki leku wśród otyłych pacjentów. Natomiast w publikacji Signorovitch 2014 dostępne są wyniki dla dawki 90 mg, które sugerują coś przeciwnego – prawdopodobieństwa uzyskania redukcji PASI 90%, 75% oraz 50% oszacowano odpowiednio na 45%, 72,5% oraz 88,4%. Są to wyniki lepsze niż dla dawki 45 mg.

Poziom odpłatności

Produkt leczniczy Remsima (infliksymab) ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta.

Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością, a mogą mieć duży wpływ na końcowe wyniki. Przeprowadzono jedno-, wielokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości badano wpływ następujących parametrów:

- stopa dyskontowa;
- horyzont czasowy analizy;
- moment pierwszej oceny skuteczności adalimumabu;
- maksymalna długość stosowania infliksymabu w programie;
- odsetek wykorzystania danego schematu dawkowania etanerceptu;
- średnia masa ciała pacjenta;
- wejściowy wiek pacjenta;
- odsetek kobiet;

- użyteczności stanów zdrowia;
- skuteczność kliniczna – ocena RD na podstawie wyników adjustowanych porównań pośrednich;
- skuteczność kliniczna – ocena OR Peto na podstawie wyników adjustowanych porównań pośrednich;
- skuteczność kliniczna - ocena OR na podstawie wyników adjustowanych porównań pośrednich;
- prawdopodobieństwo rezygnacji w cyklu w grupie infliksymabu;
- brak różnic w ryzyku dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych;
- OR rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych dla porównania infliksymabu z pozostałymi lekami biologicznymi;
- czas do nawrotu choroby po zastosowaniu etanerceptu (na podstawie opcjonalnych źródeł);
- brak różnic w czasie do nawrotu choroby po zastosowaniu etanerceptu;
- brak możliwości ponownego włączenia pacjenta do programu w okresie 20 tygodni od zakończenia leczenia;
- odsetek pacjentów z PASI z zakresu 50-75% i poprawą jakości życia mierzoną DLQI o co najmniej 5 punktów;
- ryzyko wtórnej utraty odpowiedzi w cyklu;
- odsetek pacjentów z sukcesem terapeutycznym odpowiednio w grupie pacjentów z redukcją PASI o $75\% \leq \text{PASI} < 90\%$ i $\geq 90\%$;
- rzeczywisty koszt jednostkowy uwzględnionych leków biologicznych;
- częstotliwość odbywania wizyt w trakcie zastosowania komparatorów;
- odsetek porad ambulatoryjnych przy podaniu Remsima;
- odsetek porad ambulatoryjnych przy podaniu/wydaniu komparatorów ;
- HR wystąpienia zgonu wśród pacjentów z poważną łuszczycą;
- koszt opieki nad pacjentem w cyklu – perspektywa NFZ;
- koszt opieki nad pacjentem w cyklu – perspektywa świadczeniobiorcy;
- parametry określające prawdopodobieństwo uzyskania zdefiniowanych poziomów redukcji PASI.

Główne ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

„Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat długookresowych wyników zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu (dostępne dane dotyczyły okresu do kilku lat) i przy braku badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze wszystkimi opcjonalnymi technologiami refundowanymi.

Do najważniejszych ograniczeń modelowania należy zaliczyć dostępność informacji na temat efektów stosowania leków biologicznych zgodnie ze schematem dostępnym w Polsce (schemat „przerwywany” leczenia, ścisłe kryteria kontynuacji i ponownego włączenia pacjenta do programu lekowego) i zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji w warunkach praktyki klinicznej w Polsce. Przy braku innych wiarygodnych źródeł informacji w opracowaniu wykorzystano opublikowane źródła, których ograniczenia wymagały przyjęcia pewnych założeń. Dostępne dane poddano walidacji w ramach badania kwestionariuszowego. W przypadku braku opublikowanych informacji uwzględniono opinie ekspertów klinicznych. W analizie podstawowej uwzględniono maksymalne koszty jednostkowe porównywanych interwencji co było uwarunkowane brakiem w pełni wiarygodnych informacji na temat rzeczywistych kosztów terapii w analizowanym programie i charakterem wnioskowanego sposobu refundacji (ceny o charakterze maksymalnym). Uwzględnienie dostępnych informacji na temat średniego kosztu jednostkowego analizowanych leków (dla wszystkich wskazań) nie spowodowało zmiany wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej.

Ograniczeniem wykorzystanego modelu ekonomicznego jest również założenie braku sekwencyjności terapii łuszczycy plackowatej – założono, że po zaprzestaniu leczenia z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych pacjent poddawany jest wyłącznie opiece wspomagającej bez możliwości zastosowania innego leku biologicznego. To założenie, powielane przez większość modeli ekonomicznych dla łuszczycy, jest problematyczne w przypadku uwzględnienia interwencji cechujących się przede wszystkim wysokim

ryzykiem braku odpowiedzi na leczenie – wysokim ryzykiem przejścia do stanu związanego z istotnie niższym kosztem opieki. Może prowadzić do wykazania opłacalności danej interwencji głównie w rezultacie niskiej skuteczności klinicznej. W niniejszym opracowaniu ten aspekt przynajmniej częściowo wpływał na wnioski dotyczące porównania infliksymabu z etanerceptem, o czym świadczą przeciwstawne wyniki analizy minimalizacji kosztów i analizy kosztów-efektywności.”

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 60. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Populacja uwzględniona w analizie jest szersza niż wnioskowana (do programu mogą się jedynie kwalifikować pacjenci po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej). Zidentyfikowane badania kliniczne uwzględniały pacjentów z łuszczycą umiarkowaną i ciężką, przy wartościach współczynnika PASI ≥ 10 lub ≥ 12 . W polskiej praktyce klinicznej leki biologiczne dotychczas refundowane mogą być stosowane tylko w łuszczycy ciężkiej (PASI > 18). Lek wnioskowany ma być stosowany przy PASI > 10.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK/?	W modelu założono, że rezygnacja z leczenia z powodu działań niepożądanych, jak i pozostałe działania niepożądane związane z leczeniem biologicznym nie będą generować dodatkowych kosztów (poza kosztem rutynowych wizyt w programie, kosztami leczenia). Ponadto, w łuszczycy istotną kategorię kosztową stanowią koszty pośrednie, tym niemniej perspektywa społeczna została pominięta ze względu na brak danych o wpływie stosowania leków biologicznych na aktywność zawodową Polaków cierpiących na łuszczycę. Zgodnie z ustawą o refundacji nie ma obowiązku przeprowadzania analizy z perspektywy społecznej.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Nie odnaleziono błędów w strukturze czy danych wejściowych modelu.

Do głównych ograniczeń przeprowadzonego modelowania zdaniem analityków AOTMiT należy zaliczyć następujące aspekty:

- efektywność kliniczną produktu biopodobnego Remsima przyjęto na podstawie badań przeprowadzonych z wykorzystaniem leku oryginalnego;
- badania włączone do analizy klinicznej charakteryzują się znaczną heterogennością pod względem charakterystyki pacjentów uczestniczących w badaniach, między innymi ze względu na stopień zaawansowania choroby. Porównanie infliksymabu z adalimumabem, ustekinumabem i etanerceptem oparto w wariancie A na opublikowanej metaanalizie sieciowej (zastosowanie metaanalizy sieciowej wiąże się z ryzykiem uwzględnienia badań niejednorodnych klinicznie i metodycznie), a w wariancie B na wynikach porównań pośrednich, które zawsze są obciążone pewnym niemożliwym do ominięcia błędem metodycznym w postaci porównania poprzez wspólny komparator dwóch różnych doświadczeń klinicznych;
- zidentyfikowane badania kliniczne uwzględniały populację pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, z tego względu nie było możliwe oddzielne przeprowadzenie porównania infliksymabu z placebo w leczeniu umiarkowanej łuszczycy plackowatej oraz porównania infliksymabu z aktywnymi komparatorami (adalimumabem, ustekinumabem, etanerceptem) w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej (a obowiązujący program lekowy dla komparatorów zakłada ich

stosowanie wyłącznie w ciężkiej łuszczycy). Modelowanie nie odzwierciedla więc rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce gdzie stosowanie leku wnioskowanego miałoby dotyczyć łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej, a komparatorów tylko ciężkiej. *De facto* nie ma jednak merytorycznego uzasadnienia do stosowania infliksymabu w łuszczycy plackowatej umiarkowanej i ciężkiej a innych leków biologicznych wyłącznie w łuszczycy ciężkiej;

- zachodziła konieczność ekstrapolacji wyników efektywności klinicznej znacznie poza horyzont czasowy dostępnych badań klinicznych;
- na podstawie agregacji charakterystyk pacjentów podlegających leczeniu infliksymabem w badaniach klinicznych, średnią masę ciała pacjentów w modelu przyjęto na 87 kg, z odchyleniem standardowym (SD) na poziomie 20,5 kg (przy agregacji pominięto badania w których uczestniczyli Azjaci charakteryzujący się niższą masą ciała). Masa ciała jest istotnym parametrem modelu ponieważ zależna od niej jest dawka infliksymabu oraz ustekinumabu. Dane literaturowe wskazują, że średnia masa ciała pacjentów z łuszczycą jest wyższa w porównaniu z populacją ogólną (badanie kwestionariuszowe przeprowadzone w 5 europejskich krajach – Wielkiej Brytanii, Niemczech, Francji, Włoszech i Hiszpanii – wykazało, że średnia masa ciała pacjentów z łuszczycą umiarkowaną wynosi 78,1 kg, a z łuszczycą ciężką 80,1 kg [Blasco 2009]). W opublikowanych analizach ekonomicznych dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjmowane wartości średniej masy ciała były zróżnicowane – z reguły niższe od wartości podstawowej przyjętej w analizie (w analizie NICE było to 70 kg). Przyjęcie wyższej średniej masy ciała oznacza wyższe koszty infliksymabu (większe zużycie), ale wpływa też na koszt komparatora dla porównania z ustekinumabem, który stosowany jest w dawce 45 mg u pacjentów z masą ciała ≤ 100 kg i 90 mg przy masie ciała > 100 kg.¹⁵ Rozpatrywany parametr był jednak dostatecznie szeroko testowany w analizie wrażliwości;
- nie ma możliwości stwierdzenia zbieżności definicji nawrotu choroby w publikacjach służących za podstawę określenia mediany liczby dni do wystąpienia nawrotu z tą uwzględnioną w ramach proponowanego i istniejącego programu lekowego;
- upraszczająco założono, że prawdopodobieństwo utraty redukcji PASI o wymagany procent jest takie samo dla wszystkich leków biologicznych i nie zależy od pierwotnego poziomu redukcji PASI z grupy stanów „Program lekowy”;
- założono stałe, niezmiennie w czasie ryzyko zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych. Zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych oznacza stałe wykluczenie z terapii – nie ma możliwości tymczasowego odstawienia leku. Pominięto wpływ stosowania leków biologicznych na ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych lub zgonu z ich powodu;
- wśród pacjentów ze stanów „Brak leczenia” założono brak dodatkowego efektu klinicznego nawet w przypadku stosowania standardowego schematu leczenia;
- model nie uwzględnia możliwości sekwencyjnego leczenia lekami biologicznymi;
- część założeń analizy ekonomicznej (częstotliwość wizyt, odsetek porad ambulatoryjnych, struktura leczenia dodatkowego, prawdopodobieństwo częściowej odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwo remisji) opiera się na badaniu kwestionariuszowym przeprowadzonym wśród zaledwie 4 arbitralnie wybranych ekspertów; często też odpowiedzi udzielone przez ekspertów charakteryzowały się znacznym rozrzutem. Występował również brak odpowiedzi.

¹⁵ Na podstawie dystrybucyjności rozkładu normalnego ze średnią wynoszącą 87 i SD 20,5 ustalono, że masą ciała powyżej 100 kg cechuje się około 26,3% pacjentów stosujących infliksymab. W ramach analizy wrażliwości średnią masę ciała testowano w zakresie 95% obustronnego przedziału ufności. Zmiana masy ciała w zdefiniowanym przedziale (od 63,8 do 110,2 kg) przy niezmiennionej wartości SD wpływa również na odsetek pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg – testowano zmianę tego odsetka od 3,9% dla masy ciała na poziomie dolnej granicy 95% CI do 69,1% przy uwzględnieniu masy ciała na poziomie górnej granicy 95% CI, co można uznać za wystarczający zakres testowania parametru niepewnego.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza minimalizacji kosztów

Tabela 61. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

	Remsima	Infliksymbab (5.53.01.0001436)	Ustekinumab	Adalimumab	Etanercept
Koszt stosowania leków (100% adherencja)					
24 tygodnie			55 427,91 PLN	30 545,41 PLN	33 319,59 PLN
48 tygodni			92 379,85 PLN	56 727,19 PLN	66 639,18 PLN
96 tygodni			180 360,65 PLN	110 753,09 PLN	130 105,06 PLN
Wyniki inkrementalne, Remsima vs. komparator					
24 tygodnie	-				
48 tygodni	-				
96 tygodni	-				

Analiza minimalizacji kosztów przeprowadzona w maksymalnym okresie podawania leków biologicznych w programie lekowym, przy pominięciu potencjalnych różnic w efektach i wynikającej z nich różnej długości terapii, wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego wiąże się z:

- niższym całkowitym kosztem w odniesieniu do etanerceptu i ustekinumabu, niezależnie od długości aktywnego leczenia;
- wyższym kosztem w odniesieniu do adalimumabu w horyzoncie 24 tygodni aktywnego leczenia oraz niższym całkowitym kosztem w horyzoncie 48 i 96 tygodni.

Komentarz analityka AOTMiT: Dla zestawienia kosztów stosowania infliksymbabu w ramach dwóch odrębnych narzędzi refundacyjnych – w ramach świadczenia „Leczenie ciężkiej łuszczycy” vs w ramach wnioskowanego programu lekowego, wnioskodawca uwzględnił **wyłącznie** koszt leków gdyż uznał, że należy się spodziewać, że są to **jedynie koszty różniące**.

Można tu zwrócić uwagę, że przy zmianie sposobu finansowania i rozszerzeniu wskazań refundacyjnych dla Remsimy tak, że zostanie ona objęta refundacją w umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego, do czasu ewentualnego objęcia refundacją produktów Inflectra oraz Remicade w tym wskazaniu, ograniczony zostanie wybór lekarzy co do zastosowania konkretnego produktu. Obecnie, w ramach świadczenia 5.53.01.0001436 możliwe jest rozliczenie podania któregośkolwiek z dostępnych produktów infliksymbabu, a przy uwzględnieniu „rzeczywistych” kosztów tych produktów na podstawie

komunikatu DGL za okres styczeń-listopad 2014 r. można zauważyć, że produktem najtańszym jest Inflectra, 100 mg (1 203,88 PLN za opakowanie, podczas gdy koszt opakowania produktu Remsima, 100 mg to 1 302,89 PLN). Komunikat DGL nie uwzględnia jednak rozróżnienia na poszczególne wskazania refundacyjne i stanowi źródło pozwalające tylko w przybliżony sposób określić „rzeczywisty” koszt opakowania leku.

Co najistotniejsze, zdaniem analityków AOTMiT, niezasadne jest przyjęcie założenia, że dla rozpatrywanego porównania można pominąć inne kategorie kosztowe poza kosztem leków jako koszty nieróżnicujące. Co najwyżej można się zgodzić, że bez względu na sposób finansowania infliksymabu (świadczenie 5.53.01.0001436 vs. program lekowy) nie należy się spodziewać istotnych różnic w sumarycznych kosztach badań diagnostycznych i monitorujących efekty leczenia, jeżeli ryczałt za diagnostykę odpowiada średnim kosztom ponoszonym w związku z diagnostyką pacjenta z analizowanej populacji. Za nieróżnicujący można też uznać koszt dodatkowej opieki. Natomiast różnicujący jest występujący tylko przy finansowaniu leczenia w ramach programu lekowego koszt kwalifikacji do programu w wysokości 325,00 PLN za kwalifikację (świadczenie 5.08.07.0000011). Najwyższa różnica w koszcie wynika zaś z różnicy w koszcie podawania infliksymabu. Świadczenie 5.53.01.0001436 „Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia” można sumować wyłącznie ze świadczeniem 5.52.01.0001490 – „Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy” wycenionym na 104,00 PLN (2 pkt x 52 PLN) zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ (Załącznik nr 1b do Zarządzenia Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. z późn. zm.). Koszt podania leku przy dotychczasowym sposobie finansowania infliksymabu wynosi zatem 104,00 PLN, natomiast przy zmianie sposobu finansowania na program lekowy będzie to średnio 347,88 PLN za podanie, przy założeniu z analizy podstawowej, że w przypadku infliksymabu [redacted] podań odbywa się w ramach hospitalizacji jednodniowej (świadczenie 5.08.07.0000003 o wartości 468,00 PLN), a [redacted] podań odbywa się w trybie ambulatoryjnym w ramach porady związanej z realizacją programu (świadczenie 5.08.07.0000004 o wartości 104,00 PLN). Różnica w koszcie podania wynosi zatem 243,88 PLN.

Przy przyjęciu założeń wnioskodawcy (Remsima podawana jest w ramach hospitalizacji w [redacted] przypadków, liczba podań infliksymabu w ciągu roku wynosi 6,74¹⁶), ale przy założeniu, że koszty kwalifikacji do leczenia oraz koszty podania leku są kosztami **różnicującymi**, zgodnie z wyliczeniami analityków AOTMiT, różnica w koszcie na pacjenta w ciągu roku pomiędzy stosowaniem infliksymabu na dotychczasowych zasadach vs w ramach programu lekowego wynosi **1 969,17 PLN**. Jeśli uwzględnić dolną granicę przedziału ufności co do odsetka porad ambulatoryjnych przy podaniu Remsimy (0%, czyli 100% podań odbywa się w ramach hospitalizacji) różnica w koszcie rośnie do 2 778,98 PLN.

Co ciekawe, wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet, przyznaje że istnieje różnica między scenariuszami ze względu na koszt podawania infliksymabu na poziomie świadczenia 5.52.01.0001490, a kosztem podawania Remsima określonym na podstawie świadczeń 5.08.07.0000004, 5.08.07.0000003/5.08.07.0000001.

Analiza kosztów-użyteczności

Tabela 62. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania infliksymabu z ustekinumabem, adalimumabem i etanerceptem w dożywotnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	Remsima	Ustekinumab	Adalimumab	Etanercept
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	12,9134	12,9554	12,8919	12,6949

Tabela 63. Zestawienie kosztów dla porównania infliksymabu z ustekinumabem, adalimumabem i etanerceptem w dożywotnim horyzoncie czasowym

Kategoria kosztów	Remsima	Ustekinumab	Adalimumab	Etanercept
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
Koszt leków biologicznych	[redacted]	226 204,39	105 114,38	57 739,73

¹⁶ Co uwzględnia wyniki dotyczące efektywności leczenia oraz śmiertelność.

Koszt realizacji programu lekowego		5 521,49	9 744,81	6 653,39
Pozostałe kategorie kosztu z perspektywy płatnika publicznego		66 984,44	68 138,02	70 912,42
Koszty łączne [PLN]	178 837,40	298 710,32	182 997,21	135 305,54
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy				
Koszt leków biologicznych		226 204,39	105 114,38	57 739,73
Koszt realizacji programu lekowego		5 521,49	9 744,81	6 653,39
Pozostałe kategorie kosztu z perspektywy płatnika publicznego		66 984,44	68 138,02	70 912,42
Pozostałe kategorie kosztu z perspektywy świadczeniobiorcy		11 705,49	12 082,75	13 006,38
Koszty łączne [PLN]	190 908,05	310 415,81	195 079,96	148 311,92

Tabela 64. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	Ustekinumab	Adalimumab	Etanercept
Różnica wyników zdrowotnych	QALYG: -0,0419	QALYG: 0,0216	QALYG: 0,2185
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Różnica kosztów [PLN]	-119 872,92	-4 159,81	43 531,86
ICUR [PLN/QALYG]	2 858 637	dominacja	199 192
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			
Różnica kosztów [PLN]	-119 507,76	-4 171,91	42 596,13
ICUR [PLN/QALYG]	2 849 929	dominacja	194 910

Wykazano, że w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji stosowanie produktu Remsima, przy objęciu go refundacją w ramach programu lekowego na proponowanych zasadach:

- dominuje (jest tańsze i bardziej skuteczne) nad stosowaniem adalimumabu z obydwu rozpatrywanych perspektyw;
- jest tańsze ale mniej skuteczne w odniesieniu do ustekinumabu z obydwu rozpatrywanych perspektyw, przy czym oszczędność uzyskiwana **za utratę jednego QALY** wynosi **2 858 637 PLN** z perspektywy NFZ oraz **2 849 929 PLN** z perspektywy wspólnej;¹⁷
- nie jest kosztowo-użyteczne w odniesieniu do etanerceptu z obydwu rozpatrywanych perspektyw – wartość ICUR przekracza próg opłacalności i wynosi **199 192 PLN** z perspektywy płatnika publicznego oraz **194 910 PLN** z perspektywy wspólnej.

¹⁷ Odniesienie do progu opłacalności zgodnie z ustawą o refundacji ma miejsce tylko w przypadkach kiedy dochodzi do uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach analizy minimalizacji kosztów wyliczono cenę zbytu netto przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero. Wyliczono w ten sposób ceny zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 65. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy - cena zbytu netto dla zrównania kosztu leków

	Remsima	Infliksymbab (5.53.01.0001436)	Ustekinumab	Adalimumab	Etanercept
Cena zbytu netto dla zrównania kosztu leków [PLN]					
24 tygodnie			2 247,2668	1 238,4318	1 350,9080
48 tygodni			2 340,9029	1 437,4655	1 688,6350
96 tygodni			2 666,0283	1 637,1135	1 923,1677

Cena zbytu netto zrównująca koszty leku wnioskowanego i komparatora jest [redacted] oraz wyższa od ceny wnioskowanej dla porównania z innymi komparatorami niezależnie od długości aktywnego leczenia, z wyjątkiem porównania z adalimumabem dla 24 tygodni leczenia (gdzie cena zbytu netto zrównująca koszt leku i komparatora jest niższa od wnioskowanej i wynosi 1 238,4318 PLN (wnioskowana cena zbytu netto opakowania leku wynosi 1 330, 00 PLN).

W ramach analizy kosztów użyteczności, przy kalkulacji progowych cen zbytu netto wnioskowanej technologii pominięto obecność innych leków infliksymbabu w grupie, tj. określono progowe ceny zbytu netto ocenianego leku również, jeżeli przekraczały one wysokość cen preparatów Remicade i Inflectra. Zestawienie cen progowych zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 66. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy - cena zbytu netto dla zrównania ICUR z progiem opłacalności

	Remsima	Ustekinumab	Adalimumab	Etanercept
Cena zbytu netto dla zrównania ICUR z progiem opłacalności [PLN]				
Perspektywa płatnika publicznego	-	2 858,3289	1 419,6898	1 098,4834
Perspektywa wspólna	-	2 853,4700	1 419,8508	1 110,9344

Progowe ceny zbytu netto wnioskowanej technologii są wyższe od ceny proponowanej dla porównania produktu Remsima z ustekinumabem (cena progowa jest tutaj ceną zbytu netto przy której oszczędność uzyskiwana w związku z utratą jednego QALY jest równa progowi opłacalności w wysokości 119 577 PLN) oraz adalimumabem, natomiast niższe w przypadku porównania z etanerceptem (o 17% z perspektywy płatnika publicznego i 16% z perspektywy wspólnej).

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą** okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne wykazujące w bezpośrednim porównaniu wyższość leku wnioskowanego nad co najmniej jednym refundowanym komparatorem, tj. etanerceptem.

Tym niemniej wnioskodawca przedstawił oszacowania ceny zbytu netto przy której CUR produktu Remsima nie jest wyższy od CUR adalimumabu oraz CUR ustekinumabu, ponieważ dla tych komparatorów brak jest badań RCT dowodzących wyższości infliksymbabu nad tymi komparatorami w bezpośrednim porównaniu.

Jeżeli w rankingu komparatorów dla infliksymabu uwzględnić adalimumab i ustekinumab (etanercept nie jest uwzględniany ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono badanie dowodzące wyższości infliksymabu nad tym refundowanym komparatorem), technologią dotychczas refundowaną o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania jest adalimumab. Cena zbytu netto produktu Remsima przy której CUR produktu Remsima nie jest wyższy od CUR adalimumabu wynosi 1 389,4275 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 1 389,8576 PLN z perspektywy wspólnej, a więc jest wyższa od ceny wnioskowanej. Aby uzyskać cenę urzędową konieczne jest jeszcze doliczenie 8% VAT.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przeprowadzono 66 scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości, z czego zmianę wnioskowania zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej zaobserwowano w ramach:

- żadnego scenariusza (0%) w przypadku porównania bezwzględnych współczynników kosztowej efektywności infliksymabu i ustekinumabu (CER dla wnioskowanej technologii niższy od CER dla ustekinumabu w ramach wszystkich scenariuszy);
- 13 scenariuszy (19,7%) w przypadku porównania bezwzględnych współczynników kosztowej efektywności infliksymabu i adalimumabu (CER dla wnioskowanej technologii niższy od CER dla adalimumabu w ramach 53 scenariuszy; wyższy – w ramach 13 scenariuszy);
- żadnego scenariusza (0%) w przypadku oceny opłacalności stosowania Remsima w miejsce ustekinumabu (opłacalność wnioskowanej technologii w odniesieniu do ustekinumabu wykazana w ramach wszystkich scenariuszy);
- 7 scenariuszy (10,6%) w przypadku oceny opłacalności stosowania Remsima w miejsce adalimumabu (opłacalność wnioskowanej technologii w odniesieniu do adalimumabu wykazana w ramach 59 scenariuszy; brak opłacalności – w ramach 7 scenariuszy);
- 6 scenariuszy (9,1%) w przypadku oceny opłacalności stosowania Remsima w miejsce etanerceptu (brak opłacalności wnioskowanej technologii w odniesieniu do etanerceptu wykazany w ramach 60 scenariuszy; opłacalność – w ramach 6 scenariuszy).

W zakresie wyników analizy inkrementalnej zmianę wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej (opłacalność « brak opłacalności) zaobserwowano wyłącznie w przypadku:

- horyzontu czasowego ustalonego na poziomie maksymalnej długości jednego kursu terapii infliksymabem w programie (**przy uwzględnieniu horyzontu czasowego na poziomie 96 tygodni wykazano brak opłacalności stosowania wnioskowanej technologii w miejsce adalimumabu**);
- masy ciała pacjenta ustalonej na poziomie dolnej i górnej granicy 95% przedziału ufności (**przy uwzględnieniu górnej granicy 95% CI wykazano brak opłacalności stosowania wnioskowanej technologii w miejsce adalimumabu; przy uwzględnieniu dolnej granicy 95% CI wykazano opłacalność stosowania wnioskowanej technologii w miejsce etanerceptu**);
- opcjonalnych zestawów wag użyteczności określonych na podstawie Villacorta 2013, Schmitt 2008 i dwóch z trzech scenariuszy opartych na wynikach badania Zug 1995 (**w przypadku realizacji tych scenariuszy wykazano opłacalność stosowania wnioskowanej technologii w miejsce etanerceptu**);
- wariantu B oceny skuteczności klinicznej porównywanych interwencji opartego na analizie ilorazów szans (**w przypadku realizacji tego scenariusza wykazano brak opłacalności stosowania wnioskowanej technologii w miejsce adalimumabu**);
- pominięcia różnicy w ryzyku dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych (**w przypadku realizacji tego scenariusza wykazano brak opłacalności stosowania wnioskowanej technologii w miejsce adalimumabu**);
- przyjęcia górnej granicy ilorazu szans dyskontynuacji leczenia infliksymabem w odniesieniu do pozostałych leków (**w przypadku realizacji tego scenariusza wykazano opłacalność stosowania wnioskowanej technologii w miejsce etanerceptu**);
- braku możliwości ponownego włączenia do programu pacjentów, u których nawrót choroby wystąpił w trakcie pierwszych 20 tygodni od ostatniej dawki leku w programie (**w przypadku realizacji tego scenariusza wykazano brak opłacalności stosowania wnioskowanej technologii w miejsce adalimumabu**);
- dyskontynuacji leczenia wszystkich pacjentów z redukcją wejściowej wartości PASI z zakresu od 50% do 75% (**w przypadku realizacji tego scenariusza wykazano brak opłacalności stosowania wnioskowanej technologii w miejsce adalimumabu**);
- realizacji skrajnego scenariusza skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii (**w przypadku realizacji tego scenariusza wykazano brak opłacalności stosowania wnioskowanej technologii w miejsce adalimumabu**).

Zaobserwowano, że największy wpływ na wyniki (oceniając na podstawie zmiany progowych cen zbytu netto zarówno dla kryterium bezwzględnego jak i względnego – zmiana o co najmniej 5% wartości określonej w ramach analizy podstawowej) mają założenia dotyczące: horyzontu czasowego, momentu oceny skuteczności i okresu maksymalnego podawania leku w programie, założeń dotyczących wag użyteczności, dyskontynuacji leczenia z powodu działań niepożądanych i braku lub utraty odpowiedzi na leczenie (skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo) oraz kosztu analizowanych leków (wysokość kosztu jednostkowego, schemat dawkowania etanerceptu i masa ciała pacjenta).

Nie zaobserwowano zmiany wniosków w przypadku uwzględnienia „rzeczywistych” cen jednostkowych analizowanych leków.

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że prawdopodobieństwo, że produkt Remsima jest kosztowo-użyteczny wynosi:

- względem adalimumabu 66,5% z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej;
- względem etanerceptu 15,5% z perspektywy płatnika publicznego oraz 16,7% z perspektywy wspólnej.

Oszczędność za utratę jednego QALY w przypadku stosowania infliksymabu w miejsce ustekinumabu w 100% przypadków przekracza próg opłacalności.

Stosowanie Remsima jest bardziej skuteczne:

- względem ustekinumabu w 23,6% przypadków;
- względem adalimumabu w 64,5% przypadków;
- względem etanerceptu w 99,9% przypadków.

Stosowanie Remsima jest tańsze:

- względem ustekinumabu w 100% przypadków;
- względem adalimumabu w 58,9% przypadków;
- względem etanerceptu w 0,6% przypadków.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia własne Agencji w zakresie np. wyników analizy minimalizacji kosztów prezentowane były na bieżąco w ramach poszczególnych rozdziałów.

Poniżej przedstawia się wyniki analizy kosztów-użyteczności przy uwzględnieniu niedostępnych dla wnioskodawcy danych na temat rzeczywistego kosztu opakowania leków biologicznych z perspektywy NFZ w 2014 r. (dane z okresu styczeń-listopad).

Tabela 67. Wyniki analizy ekonomicznej – obliczenia własne Agencji przy uwzględnieniu rzeczywistego kosztu opakowania leków biologicznych z perspektywy NFZ w 2014 r. (dane z okresu styczeń-listopad)

Parametr	Ustekinumab	Adalimumab	Etanercept
Różnica wyników zdrowotnych	QALYG: -0,0419	QALYG: 0,0216	QALYG: 0,2185
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Różnica kosztów [PLN]	-82 868,00	-12 150,92	34 396,10
ICUR [PLN/QALYG]	1 976 172	dominacja	157 389
Perspektywa wspólna: podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy			
Różnica kosztów [PLN]	-82 502,84	-12 163,02	33 460,37
ICUR [PLN/QALYG]	1 967 464	dominacja	153 107

Uwzględnienie rzeczywistych cen jednostkowych analizowanych leków nie zmienia wnioskowania z analizy.

Przy założeniu cen rzeczywistych za okres styczeń-listopad 2014 r. i przy uwzględnieniu prawidłowego schematu podawania ustekinumabu (patrz rozdz. 1.2. *Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy*) wartość współczynnika ICUR dla porównania INF vs UST spada do 1 672 557 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 1 663 849 PLN z perspektywy wspólnej, co oznacza, że zmniejsza się oszczędność

uzyskiwana za stratę jednego QALY. Jeśli dodatkowo uwzględnić skuteczność ustekinumabu dla dawki 90 mg na podstawie publikacji Signorovitch 2014 (a nie na poziomie jak dla dawki 45 mg – patrz rozdz. 1.2. *Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy*) oszczędność za utratę QALY maleje do 1 302 534 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 1 295 048 PLN z perspektywy wspólnej.

Ponadto, jeśli przyjmując, że ze względu na dożylną drogę podawania infliksymabu jego podawanie w 100% przypadków odbywa się w ramach hospitalizacji, dla porównania z ustekinumabem oszczędność za utratę jednego QALY wynosi 1 248 222 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 1 240 735 PLN z perspektywy wspólnej, dla porównania z adalimumabem infliksymbab pozostaje dominujący, a dla porównania z etanerceptem wartość współczynnika ICUR przekracza próg opłacalności i wynosi 171 615 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 167 334 PLN z perspektywy wspólnej. Tym samym ogólne wnioskowanie z AWA nie ulega zmianie.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu oceny zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima (infliksymb) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej w ramach uzgodnionego programu lekowego „Leczenie infliksymbem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

Analizę wykonano z zastosowaniem techniki użyteczności kosztów (CUA) dla porównania infliksymabu stosowanego w ramach wnioskowanego programu lekowego z adalimumabem, ustekinumabem oraz etanerceptem stosowanymi w ramach obowiązującego programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” .

Dodatkowo wykonano analizę minimalizacji kosztów (CMA) w celu porównania stosowania produktu Remsima w ramach proponowanego programu lekowego ze stosowaniem infliksymabu w ramach świadczeń szpitalnych 5.53.01.0001436 („Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”) i 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”).

Ze względu na ograniczenia modelowania przeprowadzonego w ramach analizy kosztów-użyteczności, a przede wszystkim ze względu na brak w pełni wiarygodnych danych na temat długoterminowego efektu leków biologicznych stosowanych zgodnie z praktyką kliniczną w Polsce, przeprowadzono również analizę minimalizacji kosztów dla infliksymabu, adalimumabu, ustekinumabu i etanerceptu stosowanych w maksymalnym okresie aktywnego leczenia pacjentów z analizowanej populacji, tj. przez 24, 48 i 96 tygodni aktywnego leczenia.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz wspólnej NFZ i pacjenta. Analizę kosztów-użyteczności wykonano w dożywnym horyzoncie czasowym, a horyzont czasowy analizy minimalizacji kosztów wyznaczono na poziomie długości aktywnego leczenia z wykorzystaniem analizowanych leków biologicznych (z wykluczeniem interwałów pomiędzy kolejnymi cyklami terapii, tj. od zakończenia leczenia w programie do wystąpienia nawrotu choroby i ponownego włączenia do programu). W ramach wspomnianego wariantu jednocześnie rozpatrywano stosowanie leków biologicznych przez 24, 48 i 96 tygodni.

Produkt Remsima ma być dostępny w ramach programu lekowego, a więc bezpłatnie dla pacjenta. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Analiza minimalizacji kosztów przeprowadzona w maksymalnym okresie podawania leków biologicznych w programie lekowym, przy pominięciu potencjalnych różnic w efektach i wynikającej z nich różnej długości terapii, wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego wiąże się z:

- niższym całkowitym kosztem w odniesieniu do etanerceptu i ustekinumabu, niezależnie od długości aktywnego leczenia;
- wyższym kosztem w odniesieniu do adalimumabu w horyzoncie 24 tygodni aktywnego leczenia oraz niższym całkowitym kosztem względem adalimumabu w horyzoncie 48 i 96 tygodni.

Cena zbytu netto zrównująca koszty leku wnioskowanego i komparatora jest [redacted] oraz wyższa od [redacted]

ceny wnioskowanej dla porównania z innymi komparatorami niezależnie od długości aktywnego leczenia, z wyjątkiem porównania z adalimumabem dla 24 tygodni leczenia (gdzie cena zbytu netto zrównująca koszt leku i komparatora jest niższa od wnioskowanej i wynosi 1 238,4318 PLN [wnioskowana cena zbytu netto opakowania leku wynosi ██████████]).

Komentarz analityka AOTMiT: Dla zestawienia kosztów stosowania infliksymabu w ramach dwóch odrębnych narzędzi refundacyjnych – w ramach świadczenia „Leczenie ciężkiej łuszczycy” vs w ramach wnioskowanego programu lekowego, wnioskodawca uwzględnił **wyłącznie** koszt leków gdyż uznał, że należy się spodziewać, że są to **jedyne koszty różniące**.

Zdaniem analityków AOTMiT, niezasadne jest przyjęcie założenia, że dla rozpatrywanego porównania można pominąć inne kategorie kosztowe poza kosztem leków jako koszty nieróżnicujące. Co najwyżej można się zgodzić, że bez względu na sposób finansowania infliksymabu (świadczenie 5.53.01.0001436 vs. program lekowy) nie należy się spodziewać istotnych różnic w sumarycznych kosztach badań diagnostycznych i monitorujących efekty leczenia, jeżeli ryczałt za diagnostykę odpowiada średnim kosztom ponoszonym w związku z diagnostyką pacjenta z analizowanej populacji. Za nieróżnicujący można też uznać koszt dodatkowej opieki. Natomiast różnicujący jest występujący tylko przy finansowaniu leczenia w ramach programu lekowego koszt kwalifikacji do programu w wysokości 325,00 PLN za kwalifikację (świadczenie 5.08.07.0000011). Najwyższa różnica w koszcie wynika zaś z różnicy w koszcie podawania infliksymabu. Świadczenie 5.53.01.0001436 „Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia” można sumować wyłącznie ze świadczeniem 5.52.01.0001490 – „Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy” wycenionym na 104,00 PLN (2 pkt x 52 PLN). Koszt podania leku przy dotychczasowym sposobie finansowania infliksymabu wynosi zatem 104,00 PLN, natomiast przy zmianie sposobu finansowania na program lekowy będzie to średnio 347,88 PLN za podanie, przy założeniu z analizy podstawowej, że w przypadku infliksymabu ██████████ podań odbywa się w ramach hospitalizacji jednodniowej (świadczenie 5.08.07.0000003 o wartości 468,00 PLN), a ██████████ podań odbywa się w trybie ambulatoryjnym w ramach porady związanej z realizacją programu (świadczenie 5.08.07.0000004 o wartości 104,00 PLN). Różnica w koszcie podania wynosi zatem 243,88 PLN.

Przy przyjęciu założeń wnioskodawcy (Remsima podawana jest w ramach hospitalizacji w ██████████ przypadków, liczba podań infliksymabu w ciągu roku wynosi 6,7418), ale przy założeniu, że koszty kwalifikacji do leczenia oraz koszty podania leku są kosztami różnicującymi, zgodnie z wyliczeniami analityków AOTMiT, różnica w koszcie na pacjenta w ciągu roku pomiędzy stosowaniem infliksymabu na dotychczasowych zasadach vs w ramach programu lekowego wynosi **1 969,17 PLN**. Jeśli uwzględnić dolną granicę przedziału ufności co do odsetka porad ambulatoryjnych przy podaniu Remsimy (0%, czyli 100% podań odbywa się w ramach hospitalizacji) różnica w koszcie rośnie do 2 778,98 PLN.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Wykazano, że w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji stosowanie produktu Remsima, przy objęciu go refundacją w ramach programu lekowego na proponowanych zasadach:

- dominuje (jest tańsze i bardziej skuteczne) nad stosowaniem adalimumabu z obydwu rozpatrywanych perspektyw;
- jest tańsze ale mniej skuteczne w odniesieniu do ustekinumabu z obydwu rozpatrywanych perspektyw, przy czym oszczędność uzyskiwana **za utratę jednego QALY** wynosi **2 858 637 PLN** z perspektywy NFZ oraz **2 849 929 PLN** z perspektywy wspólnej;
- nie jest kosztowo-użyteczne w odniesieniu do etanerceptu z obydwu rozpatrywanych perspektyw – wartość ICUR przekracza próg opłacalności i wynosi **199 192 PLN** z perspektywy płatnika publicznego oraz **194 910 PLN** z perspektywy wspólnej.

Progowe ceny zbytu netto wnioskowanej technologii są wyższe od ceny proponowanej dla porównania produktu Remsima z ustekinumabem (cena progowa jest tutaj ceną zbytu netto przy której oszczędność uzyskiwana w związku z utratą jednego QALY jest równa progowi opłacalności w wysokości 119 577 PLN) oraz adalimumabem, natomiast niższe w przypadku porównania z etanerceptem (o 17% z perspektywy płatnika publicznego i 16% z perspektywy wspólnej).

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą** okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne wykazujące w bezpośrednim porównaniu wyższość leku wnioskowanego nad co najmniej jednym refundowanym komparatorem, tj. etanerceptem.

¹⁸ Co uwzględnia wyniki dotyczące efektywności leczenia oraz śmiertelność.

Tym niemniej wnioskodawca przedstawił oszacowania ceny zbytu netto przy której CUR produktu Remsima nie jest wyższy od CUR adalimumabu oraz CUR ustekinumabu, ponieważ dla tych komparatorów brak jest badań RCT dowodzących wyższości infliksymabu nad tymi komparatorami w bezpośrednim porównaniu. Jeżeli w rankingu komparatorów dla infliksymabu uwzględnic adalimumab i ustekinumab (etanercept nie jest uwzględniany ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono badanie dowodzące wyższości infliksymabu nad tym refundowanym komparatorem), technologią dotychczas refundowaną o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania jest adalimumab. Cena zbytu netto produktu Remsima przy której CUR produktu Remsima nie jest wyższy od CUR adalimumabu wynosi 1 389,4275 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 1 389,8576 PLN z perspektywy wspólnej, a więc jest wyższa od ceny wnioskowanej. Aby uzyskać cenę urzędową konieczne jest jeszcze doliczenie 8% VAT.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na budżet płatnika publicznego podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima (infliksymb) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej, w ramach proponowanego programu lekowego.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej (BSA>10%, DLQI>10 i PASI>10), nieodpowiadający, mający przeciwwskazania lub nietolerujący co najmniej dwóch standardowych metod leczenia łuszczycy i spełniający wszystkie pozostałe kryteria proponowanego programu lekowego. Średnią masę ciała pacjentów przyjęto na poziomie 87 kg, wiek na poziomie 43,44 roku a odsetek kobiet na poziomie 32,5%.

Uwzględniono jedynie pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, więc niższą liczebność populacji docelowej niż wskazywałyby wskaźniki epidemiologiczne związane z łuszczycą.

Na podstawie dostępnych informacji z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynującego do spraw łuszczycy plackowatej określono wielkość populacji pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej leczonych z wykorzystaniem ustekinumabu i adalimumabu. Na podstawie opinii ekspertów klinicznych, przy uwzględnieniu dostępnych danych dotyczących liczby pacjentów z ciężką postacią łuszczycy leczonych etanerceptem lub infliksymbem w ramach świadczenia 5.52.01.0001490 określono liczbę i wzrost ilości pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej wynikający z realizacji programów lekowych dla tych substancji czynnych. Również na podstawie opinii ekspertów określono stopień przekwalifikowania się pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej stosujących ustekinumab i adalimumab na stosowanie etanerceptu, a następnie na stosowanie infliksymabu w przypadku realizacji proponowanego programu lekowego.

Autorzy BIA wnioskodawcy oszacowali na podstawie wyników ankiety wśród 4 ekspertów klinicznych, że chorobowość **umiarkowanej i ciężkiej postaci** łuszczycy plackowatej przy spełnieniu wszystkich kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego wynosi [redacted] chorych rocznie ([redacted]), zaś chorobowość **ciężkiej** postaci łuszczycy plackowatej przy spełnieniu wszystkich kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego wynosi około [redacted] chorych rocznie ([redacted]). Dodatkowo autorzy BIA wnioskodawcy przeprowadzili szacunki na podstawie danych epidemiologicznych (chorobowość – 1,45%; odsetek pacjentów leczonych / wyrażających chęć podjęcia terapii – 75,86%; odsetek chorych z łuszczycą plackowatą – 76,22%; odsetek pacjentów z umiarkowaną i ciężką łuszczycą wymagającą leczenia (odrzucono pacjentów z BSA<3%) – 33,33%; odsetek z PASI >18, a DLQI i BSA >10 – 23,13%; odsetek z PASI, DLQI i BSA >10 – 34,31%; Odsetek braku odpowiedzi na standardową terapię lub nietolerancję/przeciwwskazania – 11,48%). Oszacowano liczbę pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego na **4 084**, w tym **2 753** pacjentów z ciężką postacią łuszczycy. Należy zwrócić uwagę, że powyższe szacunki odnoszą się jedynie do pacjentów leczonych / wyrażających chęć leczenia. Pomijając ten parametr (75,86% pacjentów jest leczonych / wyraża chęć podjęcia terapii) liczbę pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego oszacowano na **5 384**, w tym **3 630** pacjentów z ciężką postacią łuszczycy

Komentarz analityka AOTMiT:

Według szacunków Konsultanta Wojewódzkiego, dr Plomer-Niezgody obecnie w Polsce jest około 800 000 chorych na łuszczycę (wartość ta nie odbiega od szacunków na podstawie danych opublikowanych przez NFZ - Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa NFZ; chorobowość na łuszczycę to ok. 1-3%, więc w Polsce jest około 385 000 – 1 155 000 pacjentów z tym wskazaniem), z czego około 2,5% stosowałoby wnioskowaną technologię w przypadku objęcia jej refundacją, wynika stąd, że produkt leczniczy Remsima stosowałoby około **20 000** pacjentów. Szacunki te jednak wydają się jednak przeszacowane w świetle danych przekazanych przez NFZ, które pokazują, że w latach 2012-2014 rocznie odnotowywano od około 64.000 do 68.000 pacjentów ze wskazaniem ICD-10 L40.0 (łuszczycy pospolita). Uwzględniając liczbę chorych oszacowaną na podstawie danych przekazanych przez NFZ i odsetek podany przez eksperta można oszacować, że infliksymab stosować mogłoby od około **1 600 do 1 800** pacjentów, co jest zbliżone do szacunków Konsultanta Krajowego. Konsultant Krajowy prof. nadzw. dr hab. Joanna Maj oszacowała, że pacjentów potencjalnie leczonych w ramach proponowanego programu lekowego będzie około **1 200 - 1 500** (wartość oszacowana przez wnioskodawcę w ramach wariantu maksymalnego jest bardzo zbliżona do szacunków tego eksperta). Powyższe szacunki odnoszą się do **umiarkowanej oraz ciężkiej** postaci łuszczycy. Odnaleziono również szacunki NFZ (Zarządzenie Nr 3/2013/DGL Prezesa NFZ) mówiące, że pacjentów z **ciężką** postacią łuszczycy objętych leczeniem będzie od **1000 do 1500** (można założyć, że szacunki te odnoszą się jedynie do pacjentów leczonych w ramach istniejącego programu lekowego – ciężka postać łuszczycy; nie uwzględniają pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy, których według ankiety przeprowadzonej przez wnioskodawcę może być drugie tyle; eksperci szacują, że średnio pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy jest około 2 razy więcej niż pacjentów z ciężką postacią). Wynika stąd, że szacunki na podstawie ankiety przeprowadzonej przez wnioskodawcę są wyższe w stosunku do szacunków opisanych powyżej.

Na podstawie danych NFZ (pismo znak DGL.036.29.2015.W.08625.ALA) można stwierdzić, że w roku 2013 w ramach istniejącego programu lekowego leczonych było nie więcej niż **178** pacjentów (4 leczonych etanerceptem, 38 leczonych adalimumabem i 136 leczonych ustekinumabem) a w roku 2014 nie więcej niż **365** pacjentów (2 leczonych etanerceptem, 137 leczonych adalimumabem oraz 225 leczonych ustekinumabem). Co ciekawe z danych NFZ wynika, że sfinansowano ze środków publicznych stosowanie infliksymabu w ramach istniejącego programu lekowego (nie dającego możliwości stosowania tej substancji czynnej) dla jednego pacjenta w roku 2012 oraz jednego pacjenta w roku 2014. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że stosowanie etanerceptu w ramach istniejącego programu lekowego możliwe jest od listopada 2014 roku, a już w roku 2012 i 2013 refundowano w jego ramach tą substancję czynną.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że szacunkowe liczby potencjalnie leczonych pacjentów znacznie przewyższają liczbę rzeczywiście leczonych (NFZ szacował w 2013 roku, że istniejący program lekowy leczenia **ciężkiej** łuszczycy obejmie około 1 000 – 1 500 pacjentów, podczas gdy w 2013 roku leczonych było 178 pacjentów, a w roku 2014 – 365; wnioskodawca oszacował tę populację jeszcze szerzej – około [redacted] pacjentów, na podstawie ankiety). Odnośnie leczenia pacjentów z **umiarkowaną i ciężką postacią** łuszczycy należy zauważyć, że mogli być oni leczeni w programie lekowym lub w ramach świadczenia 5.52.01.0001490. W roku 2013 maksymalna liczba rzeczywiście leczonych pacjentów wyniosła 598 pacjentów (178 w ramach programu lekowego oraz 420 świadczeń 5.52.01.0001490 – na podstawie statystyk JGP - <http://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/>; należy jednak zaznaczyć, że jest to liczba maksymalna ponieważ jednemu pacjentowi można było udzielić kilku świadczeń 5.52.01.0001490). Brak jest danych ze statystyk JGP dla roku 2014.

Z powodu bardzo prawdopodobnego przeszacowania wielkości populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych autorzy BIA wnioskodawcy, w celu oszacowania realnych wydatków płatnika publicznego, oszacowali wielkość populacji chorych z **ciężką postacią łuszczycy** na podstawie danych odnośnie liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” z okresu od czerwca 2013 do czerwca 2014. W celu estymacji wielkości tej populacji na horyzont czasowy analizy wykorzystano regresję liniową. Dodatkowo w związku z możliwością stosowania etanerceptu w ramach powyższego programu lekowego od listopada 2014 roku w ramach niniejszej analizy założono, że wzrost liczby pacjentów z ciężką postacią łuszczycy obserwowany w przypadku realizacji programu lekowego dla etanerceptu będzie obserwowany zarówno w ramach scenariusza istniejącego jak i nowego od 2015 roku, natomiast wzrost liczby pacjentów z ciężką postacią łuszczycy obserwowany w przypadku realizacji proponowanego programu lekowego dla infliksymabu będzie obserwowany wyłącznie w ramach scenariusza nowego. Założono dodatkowo, że wszyscy ww. pacjenci w ramach scenariusza istniejącego leczenia będą w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490, zgodnie z założeniami analizy przyjmującymi, że refundacja kolejnej opcji terapeutycznej (infliksymabu) nie spowoduje napływu dodatkowych, wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej do programu. Oprócz tego poza włączeniem do programu lekowego pacjentów z ciężką

postacią łuszczycy, którzy stosowaliby etanercept i infliksymab w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490, w opracowaniu założono, że zmiana sposobu refundacji leczenia ciężkiej postaci łuszczycy etanerceptem i infliksymabem spowoduje przekwalifikowanie się części pacjentów, którzy stosowaliby ustekinumab lub adalimumab w istniejącym programie lekowym w przypadku braku finansowania etanerceptu i infliksymabu w programie lekowym na stosowanie etanerceptu lub infliksymabu w przypadku realizacji programu lekowego dla tych leków. W związku z faktem włączenia etanerceptu do programu lekowego przyjęto wzrost wielkości populacji pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, natomiast w związku z włączeniem infliksymabu uwzględniono wzrost na poziomie (na podstawie ankiety wśród ekspertów klinicznych). Liczbę pacjentów z ciężką postacią łuszczycy oszacowano na 486 pacjentów w 2015 roku, 695 pacjentów w roku 2016 oraz 904 pacjentów w roku 2017. Szacunki te są zbieżne z estymacją przeprowadzoną na podstawie danych przekazanych Agencji przez NFZ odnośnie realizacji istniejącego programu lekowego dla ciężkiej postaci łuszczycy. W poniższej tabeli przedstawiono wielkość populacji chorych z ciężką postacią łuszczycy (PASI >18, DLQI, BSA >10) oszacowany przez autorów BIA wnioskodawcy, włącznie ze strukturą leków.

Tabela 68. Wielkość populacji chorych z ciężką postacią łuszczycy (PASI >18, DLQI, BSA >10) oszacowany przez autorów BIA wnioskodawcy

	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Wariant najbardziej prawdopodobny						
Ustekinumab w programie lekowym	269	385	501	263	368	467
Adalimumab w programie lekowym	157	225	292	150	205	253
Etanercept w programie lekowym	38	55	71	34	44	50
Remsima w programie lekowym	0	0	0	38	78	133
Infliksymab w ramach 5.53.01.0001436	21	30	39	0	0	0
Suma	486	695	904	486	695	904
Wariant minimalny						
Ustekinumab w programie lekowym	182	257	331	182	257	331
Adalimumab w programie lekowym	182	257	331	179	248	315
Etanercept w programie lekowym	11	16	21	11	15	18
Remsima w programie lekowym	0	0	0	7	15	25
Infliksymab w ramach 5.53.01.0001436	4	5	7	0	0	0
Suma	379	534	690	379	534	690
Wariant maksymalny						
Ustekinumab w programie lekowym	327	472	617	310	425	524
Adalimumab w programie lekowym	109	157	206	102	136	164
Etanercept w programie lekowym	119	173	226	100	115	113
Remsima w programie lekowym	0	0	0	96	202	346
Infliksymab w ramach 5.53.01.0001436	53	76	100	0	0	0
Suma	608	878	1 148	608	878	1 148

Obliczenia wielkości populacji pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej przeprowadzono przy uwzględnieniu wielkości populacji pacjentów z ciężką postacią łuszczycy oraz docelowego stopnia wzrostu wielkości populacji pacjentów w programie w przypadku rozszerzenia docelowej populacji pacjentów włączanych do programu z ciężkiej na ciężką i umiarkowaną postać łuszczycy (dołączenie pacjentów z potwierdzoną umiarkowaną postacią łuszczycy, tj. $18 \geq \text{PASI} > 10$, DLQI , $\text{BSA} > 10$).

Na podstawie publikacji Palota 2010 autorzy BIA wnioskodawcy oszacowali, że wśród pacjentów z łuszczycą odsetek pacjentów z $\text{PASI} > 18$, DLQI , $\text{BSA} > 10$ wynosi około 23,13%, a odsetek pacjentów z PASI , DLQI , $\text{BSA} > 10$ wynosi około 34,31%. Na podstawie danych z powyższego badania oraz wartości oszacowanych dla pacjentów z ciężką postacią łuszczycy oszacowano liczbę pacjentów z chorobą umiarkowaną. Dodatkowo w ramach wariantów skrajnych wykorzystano opinie ekspertów klinicznych. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki szacunków liczebności populacji pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy spełniający kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego.

Tabela 69. Wielkość populacji chorych z umiarkowaną postacią łuszczycy ($18 \geq \text{PASI} > 10$, DLQI , $\text{BSA} > 10$) oszacowany przez autorów BIA wnioskodawcy

	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Wariant najbardziej prawdopodobny						
Średnia liczba pacjentów	235	336	437	235	336	437
Wariant minimalny						
Średnia liczba pacjentów	114	160	207	114	160	207
Wariant maksymalny						
Średnia liczba pacjentów	304	439	574	304	439	574

Według autorów BIA wnioskodawcy na populację pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy składają się pacjenci leczeni w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490, ale przede wszystkim pacjenci, którzy w chwili obecnej nie mają dostępu do leczenia biologicznego.

Liczbę pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej objętych leczeniem biologicznym w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 określono na podstawie wyników ekstrapolacji liczby pacjentów leczonych w ramach ww. świadczeń w 2011 i 2012 roku. Oszacowano, że w 2015 roku będzie to 60 pacjentów, w 2016 roku – 66 pacjentów, natomiast w 2017 roku – 71 pacjentów. Przyjęto, że pozostali pacjenci pozostają bez leczenia biologicznego. Na podstawie opinii ekspertów przyjęto, że odpowiednio w kolejnych latach analizy [redacted] spośród tych pacjentów będzie stosowało wnioskowany lek w ramach proponowanego programu lekowego. W poniższej tabeli przedstawiono wartości przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy odnośnie populacji pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy, włącznie ze strukturą otrzymywanego leczenia.

Tabela 70. Wielkość populacji chorych z umiarkowaną postacią łuszczycy ($18 \geq \text{PASI} > 10$, DLQI , $\text{BSA} > 10$) oszacowany przez autorów BIA wnioskodawcy oraz struktura otrzymywanego leczenia

	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Wariant najbardziej prawdopodobny						
Remsima w programie lekowym	0	0	0	86	137	205
Infliksymab w ramach 5.53.01.0001436	60	66	71	0	0	0
Brak leczenia biologicznego	175	270	366	149	199	232
Suma	235	336	437	235	336	437
Wariant minimalny						
Remsima w programie lekowym	0	0	0	42	47	52
Infliksymab w ramach 5.53.01.0001436	42	46	50	0	0	0
Brak leczenia	71	114	157	71	113	155

biologicznego						
Suma	114	160	207	114	160	207
Wariant maksymalny						
Remsima w programie lekowym	0	0	0	134	216	323
Infliksymab w ramach 5.53.01.0001436	61	67	73	0	0	0
Brak leczenia biologicznego	243	372	501	170	223	251
Suma	304	439	574	304	439	574

W poniższej tabeli przedstawiono łączną liczbę pacjentów z populacji docelowej obejmującą zarówno pacjentów z ciężką jak i umiarkowaną postacią choroby.

Tabela 71. Wielkość populacji docelowej (PASI >10, DLQI, BSA >10) oszacowany przez autorów BIA wnioskodawcy

	Scenariusz istniejący			Scenariusz nowy		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Wariant najbardziej prawdopodobny						
Ustekinumab w programie lekowym	269	385	501	263	368	467
Adalimumab w programie lekowym	157	225	292	150	205	253
Etanercept w programie lekowym	38	55	71	34	44	50
Remsima w programie lekowym	0	0	0	124	215	338
Infliksymab w ramach 5.53.01.0001436	81	96	111	0	0	0
Brak leczenia biologicznego	175	270	366	149	199	232
Suma	720	1 030	1 341	720	1 030	1 341
Wariant minimalny						
Ustekinumab w programie lekowym	182	257	331	182	257	331
Adalimumab w programie lekowym	182	257	331	179	248	315
Etanercept w programie lekowym	11	16	21	11	15	18
Remsima w programie lekowym	0	0	0	50	62	77
Infliksymab w ramach 5.53.01.0001436	46	52	57	0	0	0
Brak leczenia biologicznego	71	114	157	71	113	155
Suma	492	695	897	492	695	897
Wariant maksymalny						
Ustekinumab w programie lekowym	327	472	617	310	425	524
Adalimumab w programie lekowym	109	157	206	102	136	164
Etanercept w programie lekowym	119	173	226	100	115	113
Remsima w programie	0	0	0	231	418	670

lekowym						
Infliksymab w ramach 5.53.01.0001436	114	143	172	0	0	0
Brak leczenia biologicznego	243	372	501	170	223	251
Suma	912	1 317	1 722	912	1 317	1 722

Przyjmując, że w Polsce może żyć około 4 084 pacjentów (szacunki na podstawie danych epidemiologicznych) z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego autorzy BIA wnioskodawcy określili stopień realizacji leczenia biologicznego wśród pacjentów z analizowanej populacji. Odsetek ten oszacowano w latach 2015, 2016 i 2017 dla scenariusza istniejącego odpowiednio na 13,4%, 18,6% oraz 23,9%, natomiast dla scenariusza nowego odpowiednio na 14%, 20,4% oraz 27,1% (szacunki dla wariantu podstawowego).

Pomijając odsetek pacjentów leczonych / wyrażających chęć podjęcia terapii liczbę pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego oszacowano na **5 384**, więc stopień realizacji leczenia biologicznego może być w Polsce jeszcze niższy.

Udziały w rynku

Autorzy BIA wnioskodawcy założyli, że ustekinumab w ramach programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)” stanowi 63,15% rynku, natomiast adalimumab stanowi 36,85% (oszacowano na podstawie danych sprzedażowych). Na podstawie danych przekazanych Agencji przez NFZ można oszacować, że w 2014 roku odsetek pacjentów stosujących ustekinumab w ramach istniejącego programu lekowego wynosił 62,2%, natomiast odsetek stosujących adalimumab wynosił 37,8%. Założenia przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy zgodne są z danymi przedstawionymi przez NFZ, potwierdzają je również wyniki ankiety przeprowadzonej przez wnioskodawcę wśród 4 ekspertów klinicznych – [redacted]. Powyższe procenty odnoszą się do stosunku ustekinumabu do adalimumabu.

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy jednak zauważyć, że z danych NFZ wynika, że udziały adalimumabu rosną w czasie – w roku 2013 udziały ustekinumabu wynosiły 78,2% natomiast udziały adalimumabu stanowiły 21,8%. Uwzględniając dalszy spadek udziałów ustekinumabu w stosunku do adalimumabu należy spodziewać się wzrostu kosztów inkrementalnych. Analitycy AOTMiT oszacowali, że zakładając równe udziały w rynku ustekinumabu i adalimumabu (po 50%) w ostatnim roku analizy, przyjmując liniową zmianę tego parametru i wychodząc od wartości przyjętych przez autorów BIA wnioskodawcy wzrost wydatków inkrementalnych z perspektywy NFZ wynosi około 2,2% w roku 2016 i około 4,8% w roku 2017 w stosunku do wariantu podstawowego analizy wnioskodawcy. Wpływ tego parametru nie jest kluczowy dla wyników analizy, lecz ma niewątpliwą wpływ na oszacowane koszty inkrementalne.

Na podstawie opinii ekspertów założono, że od 2015 roku etanercept będzie przejmował średnio [redacted] udziałów ustekinumabu oraz adalimumabu (założenie to dotyczy zarówno scenariusza istniejącego jak i nowego).

Stopień przekwalifikowania się pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej ze stosowania ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu na stosowanie infliksymabu w ramach proponowanego programu lekowego (wyłącznie w ramach scenariusza nowego) oszacowano na podstawie ankiety wśród ekspertów klinicznych. Szacunki dla wariantu podstawowego uwzględniają stopień przekwalifikowania się pacjentów w programie określony na podstawie odpowiedzi ekspertów na dodatkowe pytania zadane w związku ze zmianą projektu programu lekowego dla wnioskowanej technologii (przedłużenie maksymalnego okresu stosowania infliksymabu w programie do 96 tygodni) – wariant oparto na wskazanym przez ekspertów odsetku przekwalifikowania się pacjentów na stosowanie infliksymabu w ramach proponowanego programu lekowego. W poniższej tabeli przedstawiono wartości przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy dla trzeciego roku analizy, przy czym założono stopniowe, liniowe przejmowanie rynku przez infliksymab.

Tabela 72. Docelowe (w 3-cim roku horyzontu czasowego) przejęcie rynku przez infliksymab uwzględnione przez autorów BIA wnioskodawcy.

	Wariant najbardziej prawdopodobny	Wariant minimalny	Wariant maksymalny
Ustekinumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Adalimumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Etanercept			
-------------------	--	--	--

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz niezależnie z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym (2015 - 2017).

Kluczowe założenia

Rozpatrywano następujące scenariusze:

- Scenariusz istniejący – infliksymab dostępny w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490.
- Scenariusz nowy – infliksymab dostępny w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”.

Założono, że produkt leczniczy Remsima w proponowanym programie lekowym będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab”, w której stanowi on podstawę limitu finansowania. Lek będzie dostępny dla pacjenta bezpłatnie, jako stosowany w ramach programu lekowego.

Uwzględniono podawanie infliksymabu w dawce 5 mg na kg masy ciała pacjenta, w infuzji dożylniej w dniach 0., 14. i 42., a następnie co 8 tygodni (zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego). Maksymalny czas stosowania infliksymabu przyjęto na 96 tygodni, założono, że ocena skuteczności następuje po 14 tygodniach terapii.

Jako technologie opcjonalne uwzględniono:

- stosowanie infliksymabu (Remsima, Inflectra, Remicade) w ramach świadczeń szpitalnych 5.53.01.0001436 („Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia”) i 5.52.01.0001490 („Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy”) wśród pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej (PASI, DLQI, BSA >10);
- stosowanie leków aktualnie finansowanych ze środków publicznych w ramach programu „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)” wśród pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej definiowaną jako: PASI>18, DLQI, BSA >10, tj. stosowanie ustekinumabu (Stelara), adalimumabu (Humira) oraz etanerceptu (Enbrel), który do 1 lutego 2015 roku również mógł być stosowany w ramach świadczenia 5.53.01.0001436 wśród pacjentów z umiarkowaną łuszczycą.

Stosowanie komparatorów przyjęto zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”, wartości przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 73. Założenia odnośnie technologii opcjonalnych przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy

Substancja czynna	Dawka	Schemat dawkowania	Maksymalny czas podawania	Ocena skuteczności
Ustekinumab	45 mg (≤100 kg m. c.) lub 90 mg (>100 kg m. c.)	0., 2. i następnie co 12 tyg.	48 tyg.	28 tydzień
Adalimumab	80 mg (pierwsze podanie), 40 mg (pozostałe dawki)	0., 1. i następnie co 2 tyg.	48 tyg.	16 tydzień
Etanercept*	50 mg lub 100 mg	Jedno- lub dwa podania w tyg.	24 tyg.	12 tydzień

* - w ramach wariantu podstawowego przyjęto, że [] pacjentów stosuje 50 mg raz w tygodniu, [] stosuje 50mg dwa razy w tygodniu i 30,6%, parametr ten obarczony jest dużą niepewnością (patrz analiza ekonomiczna „Komparatory”), testowano go w ramach analizy wrażliwości. Przyjmując następujące odsetki, odpowiednio: [] oraz [] koszty inkrementalne rosną od 1,8% do 2,4% w kolejnych latach horyzontu czasowego.

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z zapisami funkcjonującego programu lekowego ustekinumab podawany jest w tygodniach 0., 4., a następnie co 12 tygodni. Autorzy BIA wnioskodawcy założyli stosowanie w tygodniach 0., 2., a następnie co 12 tygodni. Wpływ tego założenia na wyniki analizy jest niewielki. Przyjmując pozostałe założenia analizy bez mian, a uwzględniając harmonogram dawkowania ustekinumabu zgodnie z zapisami funkcjonującego programu lekowego wzrost wydatków inkrementalnych wynosi od około 2,8% do około 3,8% w kolejnych latach analizy.

W opracowaniu uwzględniono wpływ zmiany sposobu refundacji infliksymabu stosowanego w leczeniu łuszczycy plackowatej na:

- wielkość populacji pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej stosujących pozostałe opcje terapeutyczne, przy braku zmiany całkowitej liczby pacjentów poddawanych leczeniu biologicznemu (przekwalifikowanie się części pacjentów z ciężką łuszczycą stosujących infliksymab w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 na stosowanie produktu leczniczego Remsima w ramach proponowanego programu lekowego oraz przekwalifikowanie się części pacjentów z ciężką łuszczycą poddawanych leczeniu z wykorzystaniem ustekinumabu, adalimumabu lub etanerceptu w ramach istniejącego programu na stosowanie produktu leczniczego Remsima w ramach proponowanego programu lekowego);
- wielkość populacji pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej stosujących infliksymab w ramach programu lekowego (przekwalifikowanie się części pacjentów z umiarkowaną łuszczycą stosujących infliksymab w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 na stosowanie produktu leczniczego Remsima w ramach proponowanego programu lekowego oraz napływ dodatkowych, nie poddawanych leczeniu w scenariuszu istniejącym pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej do proponowanego programu lekowego).

Założono tym samym, że przy dostępie do 3 opcjonalnych technologii lekowych (ustekinumab, adalimumab, etanercept) nie jest spodziewany wzrost wielkości populacji leczonych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy wynikający z refundacji wnioskowanej technologii. Natomiast ze względu na potencjalne różnice w dostępności leczenia biologicznego finansowanego w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 i w ramach programu lekowego, w opracowaniu założono wzrost wielkości populacji leczonych pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy w wyniku realizacji proponowanego programu lekowego.

W poniższej tabeli zestawiono założenia porównywanych scenariuszy.

Tabela 74. Zestawienie założeń porównywanych scenariuszy

Założenie	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy
Stosowanie infliksymabu w analizowanym wskazaniu	U pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 (wszystkie preparaty infliksymabu)	U pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy w ramach proponowanego programu lekowego (tylko Remsima)
Wielkość populacji pacjentów z ciężką postacią łuszczycy poddawanych leczeniu biologicznemu	Taka sama w ramach scenariusza nowego jak w przypadku scenariusza istniejącego	
Struktura populacji pacjentów z ciężką postacią łuszczycy poddawanych leczeniu biologicznemu	Uwzględniono zmiany dotyczące przekwalifikowania się pacjentów z ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu na stosowanie Remsima oraz zmianę sposobu finansowania leczenia infliksymabem u części pacjentów (5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 na Remsima w programie lekowym)	
Wielkość populacji pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy poddawanych leczeniu biologicznemu	Uwzględniono wzrost w ramach scenariusza nowego ze względu na prawdopodobny wzrost dostępności leczenia (napływ dodatkowych pacjentów z umiarkowaną łuszczycą, nieleczonych w scenariuszu istniejącym)	
Struktura populacji pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy poddawanych leczeniu biologicznemu	Uwzględniono zmiany dotyczące napływu dodatkowych pacjentów do programu umożliwiającego stosowanie Remsima oraz zmianę sposobu finansowania leczenia infliksymabem u części pacjentów (5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490 na Remsima w programie lekowym)	
Stopień nasilenia choroby wśród pacjentów leczonych w programach lekowych	Ciężka postać łuszczycy (PASI >18, DLQI, BSA >10) – ustekinumab, adalimumab, etanercept;	Ciężka postać łuszczycy (PASI >18, DLQI, BSA >10) – ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliksymab; Umiarkowana postać łuszczycy (18 ≥ PASI >10, DLQI, BSA >10) – infliksymab;
Dostępne opcje terapeutyczne w ramach programów lekowych	Ustekinumab, adalimumab, etanercept	Ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliksymab (Remsima)
Dostępne opcje terapeutyczne w ramach 5.53.01.0001436	Infliksymab (Remsima, Remicade, Inflectra)	Brak

Inne różnice pomiędzy scenariuszami	Koszt podawania infliksymabu na poziomie świadczenia 5.52.01.0001490 przy pominięciu świadczeń diagnostycznych	Koszt podawania Remsima określony na podstawie świadczeń 5.08.07.0000004, 5.08.07.0000003 / 5.08.07.0000001, przy uwzględnieniu kosztu świadczeń diagnostycznych.
--	--	---

W niniejszej analizie uwzględniono efekty zdrowotne poszczególnych terapii bazując na wynikach modelowania z analizy ekonomicznej. Podczas szacowania kosztów w analizie ekonomicznej brano pod uwagę m in. skuteczność porównywanych technologii czy śmiertelność pacjentów.

Koszty

W opracowaniu uwzględniono analogiczne założenia i dane kosztowe jak w analizie ekonomicznej (patrz Analiza ekonomiczna „Koszty”). W poniższych tabelach przedstawiono dane kosztowe wykorzystane przez autorów BIA wnioskodawcy.

Tabela 75. Koszty leków biologicznych uwzględnione przez autorów BIA wnioskodawcy

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Koszt opakowanie z perspektywy NFZ*	Koszt 1 mg z perspektywy NFZ*
Ceny na podstawie Obwieszczenia MZ			
Adalimumab	Humira, 2 jedn. po 40 mg	4 363,63 PLN	54,55 PLN
Etanercept**	Enbrel, 4 jedn. po 50 mg	4 195,80 PLN	20,98 PLN
	Enbrel, 4 jedn. po 25 mg	2 097,90 PLN	20,98 PLN
Ustekinumab	Stelara, jedn. z 45 mg	14 628,60 PLN	325,08 PLN
Infliksymab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Wszystkie leki, jedn.100 mg***	1 508,22 PLN	15,08 PLN
Ceny na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń - wrzesień 2014			
Adalimumab	Humira, 2 jedn. po 40 mg	4 130,93 PLN	51,64 PLN
Etanercept**	Enbrel, 4 jedn. po 50 mg	3 883,95 PLN	19,42 PLN
	Enbrel, 4 jedn. po 25 mg	1 942,19 PLN	19,42 PLN
Ustekinumab	Stelara, jedn. z 45 mg	11 358,72 PLN	252,42 PLN
Infliksymab	Remsima, jedn. 100mg	1 323,40 PLN	13,23 PLN
	Wszystkie leki, jedn.100 mg***	1 471,94 PLN	14,72 PLN
Ceny na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń - listopad 2014 (oszacowane przez analityków AOTMiT)			
Adalimumab	Humira, 2 jedn. po 40 mg	4 130,47 PLN	51,63 PLN
Etanercept**	Enbrel, 4 jedn. po 50 mg	3 866,92 PLN	19,33 PLN
	Enbrel, 4 jedn. po 25 mg	1 937,69 PLN	19,38 PLN
Ustekinumab	Stelara, jedn. z 45 mg	11 355,49 PLN	252,34 PLN
Infliksymab	Remsima, jedn. 100mg	1 302,89 PLN	13,03 PLN
	Wszystkie leki, jedn.100 mg***	1 451,49 PLN	14,51 PLN

* - jako, że leki stosowane są w ramach programu lekowego świadczeniobiorca nie ponosi żadnych kosztów.

** - koszty ważone liczbą zrefundowanych opakowań.

*** - uwzględniono produkty lecznicze Remsima, Remicade oraz Inflectra, ważono liczbą zrefundowanych opakowań.

Tabela 76. Średni roczny koszt lub zużycie zasobów przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy (na podstawie modelowania z analizy ekonomicznej – wariant podstawowy)

Terapia	Liczba mg leku	Koszt wizyt [PLN]	Koszt diagnostyki [PLN]	Koszt kwalifikacji [PLN]	Pozostałe koszty z perspektywy NFZ [PLN]	Pozostałe koszty z perspektywy świadczeniobiorcy [PLN]
---------	----------------	-------------------	-------------------------	--------------------------	--	--

Infliksymab	2 932,66	3 853,01*	576,55	335,34	2 922,07	333,50
Ustekinumab	267,10	1 194,39	592,03	333,55	2 842,97	305,11
Adalimumab	822,46	3 292,16	530,67	336,74	3 034,31	361,97
Etanercept	1 693,46	3 288,42	337,21	448,02	3 526,95	490,83

* - koszt wizyt uwzględnia zarówno koszty związane z podaniem laku jak i koszty dodatkowych wizyt; w ramach analizy ekonomicznej przyjęto, na podstawie ankiety wśród ekspertów klinicznych, założenie, że wizyt będzie miało charakter hospitalizacji, natomiast wizyty ambulatoryjne.

Z powodu braku precyzyjnych danych na temat struktury populacji pacjentów uwzględnionych w niniejszej analizie (np. odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie, odsetek pacjentów kontynuujących leczenie, odsetek pacjentów kończących jeden kurs terapii w programie) jako średni roczny koszt uwzględniono wyniki modelowania z analizy ekonomicznej dotyczące pierwszego roku terapii (uwzględniając wszystkie założenia analizy ekonomicznej w wariancie podstawowym), co jest założeniem konserwatywnym (m.in. uwzględnione koszty kwalifikacji). Przy ocenie średniego rocznego kosztu opieki nad pacjentem nie mającym dostępu do leczenia biologicznego przyjęto założenia analogiczne z tymi w analizie ekonomicznej. Przyjęto, że roczny koszt opieki nad pacjentem niemającym dostępu do leczenia biologicznego wynosi 4812,68 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 906,02 PLN z perspektywy świadczeniobiorcy (koszty te oszacowano w oparciu o opinie ekspertów klinicznych). W ramach wariantu podstawowego analizy uwzględniono ceny leków z Obwieszczenia MZ.

Szacując powyższe koszty uwzględniono następujące aspekty:

- nietolerancja stosowanej substancji czynnej (wystąpienia nadwrażliwości i/albo nieakceptowanych działań niepożądanych);
- brak odpowiedzi na leczenie (leczenie jest kontynuowane wyłącznie u pacjentów, u których stwierdza się odpowiedź na zastosowane leczenie);
- wtórna utrata odpowiedzi na leczenie;
- remisja choroby.

W opracowaniu uwzględniono wyłącznie koszt substancji czynnej zużywanej w leczeniu pacjenta, bez kosztu niewykorzystanej części fiołki, zgodnie z zasadami rozliczeń substancji czynnych stosowanych w programach lekowych.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Zgodnie z BIA wnioskodawcy:

„W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Ograniczeniem związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do ekstrapolacji wielkości analizowanej populacji pacjentów na horyzont analizy wpływu na budżet.

Wykorzystano opublikowane informacje, a w przypadku ich braku – informacje uzyskane w ramach badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 4 ekspertów z Polski.

Zastosowana metoda oceny wielkości populacji wiąże się z pewnymi ograniczeniami, które wdrożono ze względu na brak precyzyjnych danych dotyczących poszczególnych pacjentów leczonych w warunkach polskich.”

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 77. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK / ?	Brak jest precyzyjnych danych, które mogą posłużyć do oszacowania wielkości populacji docelowej, dlatego autorzy BIA wnioskodawcy opierali się na ankiecie przeprowadzonej wśród

		<p>ekspertów klinicznych.</p> <p>W celu oszacowania liczby leczonych z ciężką postacią łuszczycy oparto się na rzeczywistych danych odnośnie pacjentów leczonych w ramach istniejącego programu lekowego, więc szacunki te nie odpowiadają zapotrzebowaniu na leczenie w Polsce lecz rzeczywistej praktyce.</p> <p>Szacując liczbę pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy bazowano na liczbie rzeczywiste leczonych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy i rozkładzie ciężkości choroby w populacji chorych z łuszczycą. Można, więc założyć, że wartość oszacowana przez wnioskodawcę powinna odpowiadać liczbie pacjentów z umiarkowaną łuszczycą leczonych lekami biologicznymi.</p>
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Udziały w rynku leków określono na podstawie opinii ekspertów, w związku z tym parametr ten jest stosunkowo niepewny. Należy jednak podkreślić, że autorzy analizy wnioskodawcy szeroko testowali jego wpływ na wyniki analizy.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK / ?	<p>Szacunki wnioskodawcy odnośnie liczby pacjentów z ciężką postacią łuszczycy są zgodne z danymi przedstawionymi przez NFZ. Również udziały ustekinumabu oraz adalimumabu są zgodne z danymi przedstawionymi Agencji przez NFZ.</p> <p>Nieemożliwa jest weryfikacja założeń dotyczących udziałów w rynku leków oraz zmian tych parametrów w horyzoncie czasowym analizy.</p> <p>Nieemożliwa jest również weryfikacja założeń odnośnie pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy.</p>
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono.

Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono.
---	------------	------------------

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 78. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	14 384*
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	4 084
Pacjenci (osobolata terapii), u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	77**
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)***	Rok 1: 81 Rok 2: 96 Rok 3: 111
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)***	Rok 1: 124 Rok 2: 215 Rok 3: 338

* - wartość ta uwzględnia wszystkie zarejestrowane wskazania produktu leczniczego Remsima;

** - oszacowano na podstawie danych sprzedażowych z komunikatu DGL za okres styczeń-listopad;

*** - szacunki dla wariantu najbardziej prawdopodobnego, dotyczące jedynie wnioskowanego wskazania.

Tabela 79. Wyniki analizy wpływu na budżet, wariant najbardziej prawdopodobny, perspektywa NFZ, scenariusz istniejący oraz nowy

Kategoria kosztów	Sc. istniejący [PLN]			Sc. nowy [PLN]		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Wydatki całkowite						
Ustekinumab w programie lekowym						
Adalimumab w programie lekowym						
Etanercept w programie lekowym						
Remsima w programie lekowym						
Inflixymab (5.53.01.0001436)						
Brak leczenia biologicznego						
Suma	39 251 056	55 272 647	71 294 238	40 610 637	58 432 643	76 885 783
Koszty leków biologicznych						
Ustekinumab w programie lekowym						
Adalimumab w programie lekowym						
Etanercept w programie lekowym						
Remsima w programie lekowym						
Inflixymab (5.53.01.0001436)						
Brak leczenia biologicznego						
Suma						

Koszt realizacji programu lekowego i świadczenia 5.52.01.0001490						
Ustekinumab w programie lekowym						
Adalimumab w programie lekowym						
Etanercept w programie lekowym						
Remsima w programie lekowym						
Inflixymab (5.53.01.0001436)						
Brak leczenia biologicznego						
Suma						
Dodatkowy koszt opieki nad pacjentami						
Ustekinumab w programie lekowym						
Adalimumab w programie lekowym						
Etanercept w programie lekowym						
Remsima w programie lekowym						
Inflixymab (5.53.01.0001436)						
Brak leczenia biologicznego						
Suma						

Tabela 80. Wyniki analizy wpływu na budżet, wariant najbardziej prawdopodobny, perspektywa świadczeniobiorców, scenariusz istniejący oraz nowy

Kategoria kosztów	Sc. istniejący [PLN]			Sc. nowy [PLN]		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Wydatki całkowite						
Ustekinumab w programie lekowym	82 108	117 449	152 789	80 283	112 229	142 603
Adalimumab w programie lekowym	56 853	81 323	105 794	54 326	74 095	91 688
Etanercept w programie lekowym	18 732	26 794	34 856	16 858	21 435	24 399
Remsima w programie lekowym	0	0	0	41 420	71 761	112 643
Inflixymab (5.53.01.0001436)	27 077	31 970	36 862	0	0	0
Brak leczenia biologicznego	158 425	244 983	331 541	134 661	180 369	210 529
Suma	343 194	502 519	661 843	327 549	459 889	581 862

Tabela 81. Wyniki analizy wpływu na budżet, wariant najbardziej prawdopodobny, perspektywa NFZ, koszty inkrementalne

Kategoria kosztów	2015 [PLN]	2016 [PLN]	2017 [PLN]
Wydatki całkowite			
Ustekinumab w programie lekowym	- 548 940	- 1 570 424	- 3 064 453
Adalimumab w programie lekowym	- 363 380	- 1 039 570	- 2 028 569
Etanercept w programie lekowym	- 164 589	- 470 861	- 918 817
Remsima w programie lekowym	6 448 006	11 171 385	17 535 526
Inflixymab (5.53.01.0001436)	- 3 885 286	- 4 587 309	- 5 289 333
Brak leczenia biologicznego	- 126 231	- 343 225	- 642 808
Suma	1 359 581	3 159 995	5 591 546
Koszty leków biologicznych			
Ustekinumab w programie	-519 260	- 1 485 515	- 2 898 765

lekowym			
Adalimumab w programie lekowym	- 313 162	- 895 904	- 1 748 226
Etanercept w programie lekowym	- 135 583	- 387 879	- 756 890
Remsima w programie lekowym	5 493 314	9 517 350	14 939 215
Infliksymab (5.53.01.0001436)	- 3 591 117	- 4 239 988	- 4 888 858
Brak leczenia biologicznego	0	0	0
Suma	934 192	2 508 064	4 646 475
Koszt realizacji programu lekowego i świadczenia 5.52.01.0001490			
Ustekinumab w programie lekowym	- 12 678	- 36 270	- 70 775
Adalimumab w programie lekowym	- 29 037	- 83 069	- 162 097
Etanercept w programie lekowym	- 15 546	- 44 475	- 86 787
Remsima w programie lekowym	591 782	1 025 282	1 609 367
Infliksymab (5.53.01.0001436)	- 56 926	- 67 211	- 77 497
Brak leczenia biologicznego	0	0	0
Suma	477 595	794 257	1 212 211
Dodatkowy koszt opieki nad pacjentami			
Ustekinumab w programie lekowym	- 17 002	- 48 639	- 94 913
Adalimumab w programie lekowym	- 21 182	- 60 597	- 118 246
Etanercept w programie lekowym	- 13 460	- 38 507	- 75 140
Remsima w programie lekowym	362 910	628 754	986 943
Infliksymab (5.53.01.0001436)	- 237 243	- 280 110	- 322 977
Brak leczenia biologicznego	- 126 231	- 343 225	- 642 808
Suma	- 52 207	-142 325	- 267 141

Na podstawie oszacowań autorów BIA wnioskodawcy, w wariantcie **najbardziej prawdopodobnym**, można zakładać, że wydatki **płatnika publicznego** w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego **wzrosną** w latach 2015-2017 odpowiednio o **1,36 mln PLN, 3,16 mln PLN i 5,59 mln PLN**.

Tabela 82. Wyniki analizy wpływu na budżet, wariant najbardziej prawdopodobny, perspektywa świadczeniobiorców, koszty inkrementalne

Kategoria kosztów	2015 [PLN]	2016 [PLN]	2017 [PLN]
Wydatki całkowite			
Ustekinumab w programie lekowym	- 1 825	- 5 220	- 10 186
Adalimumab w programie lekowym	- 2 527	- 7 229	- 14 106
Etanercept w programie lekowym	- 1 873	- 5 359	- 10 457
Remsima w programie lekowym	41 420	71 761	112 643
Infliksymab (5.53.01.0001436)	- 27 077	- 31 970	- 36 862
Brak leczenia biologicznego	- 23 764	- 64 614	- 121 013
Suma	- 15 646	- 42 630	- 79 981

Na podstawie oszacowań autorów BIA wnioskodawcy, w wariantcie **najbardziej prawdopodobnym**, można zakładać, że wydatki **świadczeniobiorców** w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego **spadną** w latach 2015-2017 odpowiednio o **15,6 tys. PLN, 42,6 tys. PLN i 80 tys. PLN**.

Tabela 83. Wyniki analizy wpływu na budżet, warianty skrajne wielkości populacji docelowej, perspektywa NFZ, całkowite koszty inkrementalne

Kategoria kosztów	2015 [PLN]	2016 [PLN]	2017 [PLN]
Wariant minimalny			
Ustekinumab w programie lekowym	0	0	0
Adalimumab w programie lekowym	- 157 863	- 445 465	- 862 807
Etanercept w programie lekowym	- 16 180	- 45 658	- 88 433
Remsima w programie lekowym	2 570 544	3 203 843	4 004 754
Infliksymab (5.53.01.0001436)	- 2 206 264	- 2 465 625	- 2 724 987
Brak leczenia biologicznego	0	- 2 742	- 7 543
Suma	190 237	244 352	320 984
Wariant maksymalny			
Ustekinumab w programie lekowym	- 1 499 647	- 4 330 515	- 8 492 603
Adalimumab w programie lekowym	- 377 980	- 1 091 487	- 2 140 524
Etanercept w programie lekowym	- 858 901	- 2 480 239	- 4 864 014
Remsima w programie lekowym	11 968 350	21 690 012	34 759 378
Infliksymab (5.53.01.0001436)	- 5 465 215	- 6 859 388	- 8 253 560
Brak leczenia biologicznego	- 350 387	- 716 035	- 1 206 110
Suma	3 416 220	6 212 347	9 802 566

Na podstawie oszacowań autorów BIA wnioskodawcy, w wariantcie **minimalnym** wielkości populacji, można zakładać, że wydatki **płatnika publicznego** w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego **wzrosną** w latach 2015-2017 odpowiednio o **190 tys. PLN, 244 tys. PLN i 320 tys. PLN**.

Na podstawie oszacowań autorów BIA wnioskodawcy, w wariantcie **maksymalnym** wielkości populacji, można zakładać, że wydatki **płatnika publicznego** w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego **wzrosną** w latach 2015-2017 odpowiednio o **3,42 mln PLN, 6,21 mln PLN i 9,80 mln PLN**.

Tabela 84. Wyniki analizy wpływu na budżet, warianty skrajne wielkości populacji docelowej, perspektywa świadczeniobiorców, całkowite koszty inkrementalne

Kategoria kosztów	2015 [PLN]	2016 [PLN]	2017 [PLN]
Wariant minimalny			
Ustekinumab w programie lekowym	0	0	0
Adalimumab w programie lekowym	- 1 098	- 3 098	- 6 000
Etanercept w programie lekowym	- 184	- 520	- 1 006
Remsima w programie lekowym	16 512	20 580	25 725
Infliksymab (5.53.01.0001436)	- 15 376	- 17 183	- 18 991
Brak leczenia biologicznego	0	- 516	- 1 420
Suma	- 145	- 736	- 1 692
Wariant maksymalny			
Ustekinumab w programie	- 4 985	- 14 394	- 28 229

lekowym			
Adalimumab w programie lekowym	- 2 628	- 7 590	- 14 884
Etanercept w programie lekowym	- 9 775	- 28 227	- 55 357
Remsima w programie lekowym	76 881	139 330	223 283
Infliksymb (5.53.01.0001436)	- 38 088	- 47 804	- 57 520
Brak leczenia biologicznego	- 65 962	- 134 798	- 227 058
Suma	- 44 558	- 93 484	- 159 765

Na podstawie oszacowań autorów BIA wnioskodawcy, w wariantcie **minimalnym** wielkości populacji, można zakładać, że wydatki **świadczeniobiorców** w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego **spadną** w latach 2015-2017 odpowiednio o **145 PLN, 736 PLN i 1 692. PLN.**

Na podstawie oszacowań autorów BIA wnioskodawcy, w wariantcie **maksymalnym** wielkości populacji, można zakładać, że wydatki **świadczeniobiorców** w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego **spadną** w latach 2015-2017 odpowiednio o **44,6 tys. PLN, 93,5 tys. PLN i 160,8 tys. PLN.**

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Analitycy AOTMiT przeprowadzili obliczenia własne modyfikując część z założeń autorów BIA wnioskodawcy. Przyjęto ceny leków biologicznych na podstawie danych z komunikatu DGL za okres styczeń – listopad 2014 r., uwzględniono prawidłowy schemat dawkowania ustekinumabu, skuteczność ustekinumabu dla dawki 90 mg przyjęto na podstawie publikacji Signorovitch 2014 (a nie na poziomie jak dla dawki 45 mg), założono, że 100% podań infliksymbu będzie odbywało się w trybie szpitalnym. Pozostałe założenia analizy przyjęto jak w analizie podstawowej wnioskodawcy. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki obliczeń z perspektywy NFZ, na podstawie opisanych powyżej założeń.

Tabela 85. Wyniki obliczeń własnych AOTMiT, perspektywa NFZ, koszty inkrementalne

Kategoria kosztów	2015 [PLN]	2016 [PLN]	2017 [PLN]
Wydatki całkowite			
Ustekinumab w programie lekowym	- 496 718	- 1 421 026	- 2 772 924
Adalimumab w programie lekowym	- 212 438	- 607 751	- 1 185 937
Etanercept w programie lekowym	- 154 098	- 440 849	- 860 253
Remsima w programie lekowym	5 801 556	9 979 383	15 594 777
Infliksymb (5.53.01.0001436)	- 3 396 389	- 4 010 075	- 4 623 761
Brak leczenia biologicznego	- 126 231	- 343 225	- 642 808
Suma	1 415 682	3 156 458	5 509 096

Na podstawie oszacowań analityków AOTMiT można zakładać, że wydatki płatnika publicznego w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego **wzrosną** w latach 2015-2017 odpowiednio o **1,42 mln PLN, 3,16 mln PLN i 5,51 mln PLN**. Łączna zmiana opisanych powyżej założeń ma pomijalny wpływ na wyniki analizy.

Dodatkowo analitycy oszacowali wariant, w którym wszyscy pacjenci z umiarkowaną postacią łuszczycy nie leczeni lekami biologicznymi otrzymują to leczenie (Remsima) w ostatnim roku horyzontu czasowego analizy. Założono, że proces ten będzie przebiegał liniowo, więc w każdym roku analizy 33,3% pacjentów nie leczonych będzie włączanych do programu lekowego, do poziomu 100% w ostatnim roku horyzontu czasowego analizy. Wariant taki oszacowano z tego powodu, że liczba pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy oszacowana została w oparciu o liczbę rzeczywiście leczonych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy. Zakładając zatem podobną chęć podjęcia terapii przez pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby wariant taki wydaje się prawdopodobny (ograniczeniem może być oczywiście dostępność do leczenia). Pozostałe założenia przyjęto jak w obliczeniach opisanych powyżej.

Tabela 86. Wyniki obliczeń własnych AOTMiT, wariant zakładający brak pacjentów nie leczonych biologicznie, perspektywa NFZ, koszty inkrementalne

Kategoria kosztów	2015 [PLN]	2016 [PLN]	2017 [PLN]
Wydatki całkowite			
Ustekinumab w programie lekowym	- 496 718	- 1 421 026	- 2 772 942
Adalimumab w programie lekowym	- 212 438	- 607 751	- 1 185 937
Etanercept w programie lekowym	- 154 098	- 440 849	-860 253
Remsima w programie lekowym	7 312 766	15 125 007	26 568 713
Infliksymab (5.53.01.0001436)	- 3 396 389	- 4 010 075	- 4 623 761
Brak leczenia biologicznego	- 280 232	- 867 595	- 1 761 118
Suma	2 772 891	7 777 712	15 364 772

Na podstawie oszacowań analityków AOTMiT, w wariantcie zakładającym, że wszyscy pacjenci z umiarkowaną postacią łuszczycy nie leczeni lekami biologicznymi otrzymują to leczenie (Remsima) w ostatnim roku horyzontu czasowego analizy można zakładać, że wydatki płatnika publicznego w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego **wzrosną** w latach 2015-2017 odpowiednio o **2,77 mln PLN, 7,78 mln PLN oraz o 15,36 mln PLN**. Założenie to ma bardzo znaczny wpływ na wyniki analizy, szacunki te obarczone są jednak dużą niepewnością.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy była ocena wpływu na budżet płatnika publicznego podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Remsima (infliksymb) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej, w ramach proponowanego programu lekowego.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej (BSA>10%, DLQI>10 i PASI>10), nieodpowiadający, mający przeciwwskazania lub nietolerujący co najmniej dwóch standardowych metod leczenia łuszczycy i spełniający wszystkie pozostałe kryteria proponowanego programu lekowego. Średnią masę ciała pacjentów przyjęto na poziomie 87 kg, wiek na poziomie 43,44 roku a odsetek kobiet na poziomie 32,5%.

Uwzględniono jedynie pacjentów spełniających kryteria włączenia do proponowanego programu lekowego, więc niższą liczebność populacji docelowej niż wskazywałyby wskaźniki epidemiologiczne związane z łuszczycą. Szacunki oparto na danych odnośnie rzeczywiście leczonych pacjentów w ramach istniejącego programu lekowego dla pacjentów z ciężką postacią łuszczycy. Z względu na brak precyzyjnych danych szacowanie populacji obarczone jest pewną niepewnością, jednak szacunki odnośnie liczby pacjentów z ciężką postacią łuszczycy są zbieżne z danymi NFZ. Weryfikacja liczby pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy nie była możliwa. Należy mieć na uwadze, że szacunki odnoszą się do liczby rzeczywiście leczonych pacjentów nie zaś do potrzeb zdrowotnych (szacunki epidemiologiczne wskazują na większą liczbę potencjalnych pacjentów, więc populacja docelowa może być niedoszacowana. Należy jednak zaznaczyć, że wielkość populacji docelowej jest zbliżona do szacunków Konsultanta Krajowego prof. nadzw.

dr hab. Joanny Maj). Założenia odnośnie przyszłych udziałów w rynku leków są niepewne, ze względu na brak innych danych przyjęto je na podstawie wyników ankiety wśród ekspertów klinicznych.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz niezależnie z perspektywy świadczeniobiorcy (pacjenta) w 3-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty leków, koszty podania leków, koszty diagnostyki, monitorowania i kwalifikacji do programu lekowego oraz koszty dodatkowej opieki na chorymi z rozpatrywanym wskazaniem.

Rozpatrywano następujące scenariusze:

- Scenariusz istniejący – infliksymab dostępny w ramach świadczeń 5.53.01.0001436 i 5.52.01.0001490.
- Scenariusz nowy – infliksymab dostępny w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”.

Założono, że produkt leczniczy Remsima w proponowanym programie lekowym będzie finansowany w ramach istniejącej grupy limitowej „1050.3, blokery TNF – infliksymab”, w której stanowi on podstawę limitu finansowania. Lek będzie dostępny dla pacjenta bezpłatnie, jako stosowany w ramach programu lekowego.

Wyniki:

Na podstawie oszacowań autorów BIA wnioskodawcy, w wariantcie **najbardziej prawdopodobnym**, można zakładać, że wydatki **płatnika publicznego** w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego **wzrosną** w latach 2015-2017 odpowiednio o **1,36 mln PLN, 3,16 mln PLN i 5,59 mln PLN**.

Na podstawie oszacowań autorów BIA wnioskodawcy, w wariantcie **najbardziej prawdopodobnym**, można zakładać, że wydatki **świadczeniobiorców** w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego **spadną** w latach 2015-2017 odpowiednio o **15,6 tys. PLN, 42,6 tys. PLN i 80 tys. PLN**.

Na podstawie oszacowań autorów BIA wnioskodawcy, w wariantcie **minimalnym** wielkości populacji, można zakładać, że wydatki **płatnika publicznego** w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego **wzrosną** w latach 2015-2017 odpowiednio o **190 tys. PLN, 244 tys. PLN i 320 tys. PLN**.

Na podstawie oszacowań autorów BIA wnioskodawcy, w wariantcie **maksymalnym** wielkości populacji, można zakładać, że wydatki **płatnika publicznego** w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego **wzrosną** w latach 2015-2017 odpowiednio o **3,42 mln PLN, 6,21 mln PLN i 9,80 mln PLN**.

Na podstawie oszacowań autorów BIA wnioskodawcy, w wariantcie **minimalnym** wielkości populacji, można zakładać, że wydatki **świadczeniobiorców** w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego **spadną** w latach 2015-2017 odpowiednio o **145 PLN, 736 PLN i 1 692. PLN**.

Na podstawie oszacowań autorów BIA wnioskodawcy, w wariantcie **maksymalnym** wielkości populacji, można zakładać, że wydatki **świadczeniobiorców** w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego **spadną** w latach 2015-2017 odpowiednio o **44,6 tys. PLN, 93,5 tys. PLN i 160,8 tys. PLN**.

Obliczenia własne AOTMiT:

Analitycy AOTMiT przeprowadzili obliczenia własne modyfikując część z założeń autorów BIA wnioskodawcy. Przyjęto ceny leków biologicznych na podstawie danych z komunikatu DGL za okres styczeń – listopad 2014 r., uwzględniono prawidłowy schemat dawkowania ustekinumabu, skuteczność ustekinumabu dla dawki 90 mg przyjęto na podstawie publikacji Signorovitch 2014 (a nie na poziomie jak dla dawki 45 mg), założono, że 100% podań infliksymabu będzie odbywało się w trybie szpitalnym. Pozostałe założenia analizy przyjęto jak w analizie podstawowej wnioskodawcy. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki obliczeń z perspektywy NFZ, na podstawie opisanych powyżej założeń.

Na podstawie oszacowań analityków AOTMiT można zakładać, że wydatki płatnika publicznego w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego **wzrosną** w latach 2015-2017 odpowiednio o **1,42 mln PLN, 3,16 mln PLN i 5,51 mln PLN**. Łączna zmiana opisanych powyżej założeń ma pomijalny wpływ na wyniki analizy.

Dodatkowo analitycy oszacowali wariant, w którym wszyscy pacjenci z umiarkowaną postacią łuszczycy nie leczeni lekami biologicznymi otrzymują to leczenie (Remsima) w ostatnim roku horyzontu czasowego analizy. Założono, że proces ten będzie przebiegał liniowo, więc w każdym roku analizy 33,3% pacjentów

nie leczonych będzie włączanych do programu lekowego, do poziomu 100% w ostatnim roku horyzontu czasowego analizy. Wariant taki oszacowano z tego powodu, że liczba pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy oszacowana została w oparciu o liczbę rzeczywiście leczonych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy. Zakładając zatem podobną chęć podjęcia terapii przez pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby wariant taki wydaje się prawdopodobny (ograniczeniem może być oczywiście dostępność do leczenia). Pozostałe założenia przyjęto jak w obliczeniach opisanych powyżej.

Na podstawie oszacowań analityków AOTMiT, w wariacie zakładającym, że wszyscy pacjenci z umiarkowaną postacią łuszczycy nie leczeni lekami biologicznymi otrzymują to leczenie (Remsima) w ostatnim roku horyzontu czasowego analizy można zakładać, że wydatki płatnika publicznego w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego **wzrosną** w latach 2015-2017 odpowiednio o **2,77 mln PLN, 7,78 mln PLN oraz o 15,36 mln PLN**. Założenie to ma bardzo znaczny wpływ na wyniki analizy, szacunki te obarczone są jednak dużą niepewnością.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Do programu obowiązującego włączani są tylko pacjenci z **PASI >18**, **BSA >10%** i **DLQI >10**. Program proponowany zakłada kwalifikację pacjentów z PASI większym niż **10**.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

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

Wnioskodawca przedstawił propozycję pozwalającą uwolnić środki finansowe płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków z budżetu płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianej technologii lekowej ze środków publicznych polegające na objęciu refundacją pierwszego odpowiednika infliksymabu w ramach proponowanego programu lekowego (pozytywna decyzja Ministra Zdrowia w zakresie realizacji proponowanego programu lekowego „Leczenie” spowoduje, że produkt Remsima będzie jedynym odpowiednikiem refundowanym w leczeniu łuszczycy plackowatej; umożliwienie stosowania kolejnego leku infliksymabu w programie będzie wymagało zastosowania zapisów ustawy refundacyjnej dotyczących pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, tj. art. 13 ust. 6 pkt. 1 i art. 15 ust. 7 ustawy o refundacji).

Proponowane rozwiązanie polega na zachęceniu przez Ministerstwo Zdrowia podmiotu odpowiedzialnego za inne leki refundowane infliksymabu (Inflectra - Hospira UK Ltd lub Remicade - Centocor B.V.) do złożenia wniosku refundacyjnego dla stosowania swojego leku infliksymabu w proponowanym programie lekowym „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40.0)”.

Rozszerzenie zakresu wskazań objętych refundacją o umiarkowaną i ciężką postać łuszczycy dla innych leków infliksymabu (Remicade lub Inflectra), będzie wiązało się z zastosowaniem art. 13 ust. 6 pkt. 1 i art. 15 ust. 7 ustawy o refundacji. Pierwszy odpowiednik infliksymabu refundowany we wnioskowanym wskazaniu będzie musiał obniżyć cenę zbytu netto do poziomu co najwyżej 75% wysokości aktualnej ceny zbytu netto produktu Remsima, zapewniając automatyczną redukcję limitu finansowania w grupie „1050.3, blokery TNF – infliksymab” do poziomu niższego o co najmniej 25% niż obecnie (1131,17 PLN w miejsce aktualnego limitu wynoszącego 1508,22 PLN). Cena zbytu netto pierwszego odpowiednika nie powinna przekraczać w ww. warunkach 997,50 PLN za opakowanie leku zawierającego 100 mg infliksymabu.

Komentarz analityka AOTMiT:

Należy zauważyć, że w aktualnej sytuacji wszystkie 3 leki, o których mowa powyżej są już refundowane w ramach rzeczony grupy limitowej w ramach następujących programów lekowych: **B.32** – LECZENIE CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO - CROHNA (chLC) (ICD-10 K 50), **B.33** – LECZENIE REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW I MŁODZIEŃCZEGO IDIOPATYCZNEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ICD-10 M 05, M 06, M 08), **B.35** – LECZENIE ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW O PRZEBIEGU AGRESYWNYM (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3), **B.36** – LECZENIE INHIBITORAMI TNF ALFA ŚWIADCZENIOBIORCÓW Z CIĘŻKĄ, AKTYWNĄ POSTACIĄ ZESZTYWIAJĄCEGO ZAPALENIA STAWÓW KRĘGOSŁUPA (ZZSK) (ICD-10 M 45), **B.55** – INDUKCJA

REMISJI WRZODZIEJĄCEGO ZAPALENIA JELITA GRUBEGO (WZJG) (ICD-10 K51). Wprowadzenie odpowiednika we wskazaniu łuszczycy plackowata nie będzie więc równoznaczne z wprowadzeniem odpowiednika w pozostałych wskazaniach, w których wszystkie rzeczony leki są już finansowane ze środków publicznych. Istnieje więc jedynie potencjalne prawdopodobieństwo, że oszczędności generowane przez zaproponowany mechanizm pojawiają się dla analizowanego wskazania.

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

Tabela 87. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 3lat) [mln PLN]		
	2015	2016	2017
objęciu refundacją pierwszego odpowiednika infliksymabu w ramach proponowanego programu lekowego	2,46	7,09	8,43
ŁĄCZNIE	17,98 mln PLN		

Autorzy AR wnioskodawcy oszacowali, że realizacja proponowanego rozwiązania pozwoli uzyskać oszczędności dla Narodowego Funduszu Zdrowia w wysokości: 2,46 mln PLN w 2015 roku, 7,09 mln PLN w 2016 roku oraz 8,43 mln PLN w 2017 roku, tj. 17,98 mln PLN w horyzoncie analizy wpływu na budżet. Wynika stąd, że uzyskane oszczędności towarzyszące realizacji proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych przekraczają wysokość dodatkowych nakładów finansowych płatnika publicznego towarzyszących finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych, które zostały ustalone na poziomie (w ramach wariantu najbardziej prawdopodobnego): 1,36 mln PLN w 2015 roku, 3,16 mln PLN w 2016 roku, 5,59 mln PLN w 2017 roku.

Komentarz analityka AOTMiT:

Obliczenia autorów BIA wnioskodawcy budzą wątpliwości, autorzy AR wnioskodawcy szacują wyniki analizy racjonalizacyjnej przyjmując założenie, że wprowadzenie odpowiednika w rozpatrywanym wskazaniu będzie skutkowało obniżeniem limitu finansowania w całej grupie limitowej 1050.3, więc we wszystkich wskazaniach objętych refundacją. Wyniki uwzględniające jedynie omawiane wskazanie pokazują, że potencjalne oszczędności wyniosą odpowiednio w kolejnych latach analizy 0,9 mln PLN, 2,4 mln PLN i 3,7 mln PLN (7,02 mln PLN w horyzoncie 3 lat). Oszczędności te nie pokryją więc w pełni wzrostu kosztów związanych z wprowadzeniem ocenianej technologii do refundacji w rozpatrywanym wskazaniu.

Również sama idea rozwiązania budzi pewne wątpliwości ponieważ uzależnia możliwość zaistnienia zaproponowanego mechanizmu od podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanego leku.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W tabeli poniżej zebrano odnalezione rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania infliksymabu w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy.

Tabela 88. Rekomendacje kliniczne

	Autorzy rekomendacji	Rekomendacja	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Wielka Brytania	National Institute of Health and Clinical Excellence, NICE 2008-2013	Pozytywna	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 infliksymbem w przypadku braku poprawy po 10 tygodniach leczenia.

	Autorzy rekomendacji	Rekomendacja	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
	British Association of Dermatologists, BAD 2009	Pozytywna	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 dawki 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.
Polska	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne, PTD 2010-2014	Pozytywna	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. Należy podkreślić, że wytyczne zalecają zastosowanie leczenia biologicznego w przypadku łuszczycy zwyczajnej o średnim lub dużym nasileniu choroby (PASI > 10 i BSA $> 10\%$), 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. <u>Jednocześnie PTD negatywnie ocenia podwyższenie kryterium kwalifikującego do leczenia biologicznego finansowanego ze środków publicznych w Polsce do PASI ≥ 18. jako nieuzasadnione ani względami naukowymi, ani medycznymi.</u>
Niemcy	Berufsverb and Deutscher Dermatologen, BVDD ; Deutsche Dermatologische Gesellschaft, DDG 2012	Pozytywna	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.
Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 2010	Pozytywna	Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej (adalimumab, infliksymab , etanercept, ustekinumab) w przypadku ciężkiej łuszczycy, gdy brak odpowiedzi na inne formy leczenia lub występują przeciwwskazania do stosowania innych leków.
Hiszpania	Spanish Psoriasis Group – El Grupo Español de Psoriasis, GEP 2013	Pozytywna	Wytyczne rekomendują stosowanie adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu w przypadku ciężkiej łuszczycy, gdy brak odpowiedzi na inne formy leczenia lub występują przeciwwskazania do stosowania innych leków.
Europa	European Dermatology Forum, EDF 2009	Pozytywna	Wytyczne rekomendują zastosowanie terapii biologicznej (m.in. infliksymab) 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
USA	American Academy of Dermatology, AAD 2009	Pozytywna	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.
Kanada	National Psoriasis Foundation, NPF 2012	Pozytywna	Wytyczne zalecają stosowanie infliksymabu w drugiej lub trzeciej linii leczenia.

[opracowanie własne AOTMiT]

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 89. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Rekomendacja	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Scottish Medicines Consortium, SMC 2015	Pozytywna	SMC rekomenduje finansowanie infliksymabu (produkt leczniczy Remsima) w przypadku braku odpowiedzi na inne formy leczenia lub gdy występują przeciwwskazania do stosowania innych leków.
Haute Autorité de Santé, HAS 2015	Pozytywna	Stosowanie produktu Remsima jest finansowane u pacjentów po niepowodzeniu co najmniej dwóch prób leczenia standardowego lub nieodpowiadających na leczenie standardowe/nietolerujących tego leczenia.
All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG 2014	Pozytywna	AWMSG rekomenduje finansowanie leku Remsima we wszystkich jego zarejestrowanych wskazaniach.

[opracowanie własne AOTMiT]

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 90. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące stosowania leku Remsima (infliksymab) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy – podsumowanie

Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
		Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne					
Wielka Brytania	NICE 2008-2013		+		PASI ≥20, a DLQI>18 oraz gdy brak odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe lub występują przeciwwskazania do stosowania innych leków
	BAD 2009	+			PASI ≥10, a DLQI >10 oraz gdy brak odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe przez okres 6 miesięcy lub występują przeciwwskazania do stosowania innych leków
Polska	PTD 2010-2014	+			PASI > 10 i BSA > 10% oraz gdy brak poprawy po leczeniu innymi preparatami przez około 3 miesiące lub występują przeciwwskazania do stosowania innych leków
Niemcy	BVDD, DDG 2012	+			
Szkocja	SIGN 2010	+			
Hiszpania	GEP 2013	+			
Europa	EDF 2009	+			
USA	AAD 2009	+			
Kanada	NPF 2012	+			Wytyczne zalecają stosowanie infliksymabu w drugiej lub trzeciej linii leczenia.
Rekomendacje refundacyjne					
Szkocja	SMC 2015	+			
Francja	HAS 2015	+			
Walia	AWMSG 2014	+			

[opracowanie własne AOTMiT]

Odnaleziono wytyczne 9 agencji HTA oraz organizacji i towarzystw zajmujących się problemami dermatologicznymi (brytyjskie **NICE** i **BAD**; polskie **PTD**, niemieckie **BVDD** i **DDG**, szkockie **SIGN**, hiszpańskie **GEP**, europejskie **EDF**, amerykańskie **AAD** oraz kanadyjskie **NPF**). Wszystkie wytyczne odnoszą się pozytywnie do stosowania infliksymabu w leczeniu łuszczycy w przypadku braku odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe lub przy występowaniu przeciwwskazań do stosowania innych leków.

Wytyczne różnią się pod względem rekomendowanej wielkości współczynnika PASI od której zalecane jest stosowanie infliksymabu – BAD, EDF i PTD zalecają PASI ≥ 10 , DLQI > 10 , BSA > 10 , natomiast NICE – PASI ≥ 20 , DLQI > 18 .

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania leku Remsima (infliksymab). Wszystkie rekomendacje odnoszą się pozytywnie do stosowania leku Remsima w leczeniu łuszczycy w przypadku braku odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe lub przy występowaniu przeciwwskazań do stosowania innych leków (francuska/**HAS**, szkocka/**SMC**, walijska/**AWMSG**).

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 91. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	Nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Bułgaria	Tak	75%	z ograniczeniami	nie
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Czechy	Tak	100%	z ograniczeniami	nie
Dania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Holandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Irlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	Nie	nie refundowany	nie dotyczy	nie
Luksemburg	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Łotwa	Tak	100%	z ograniczeniami	nie
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Niemcy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Norwegia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Rumunia	Tak	100%	z ograniczeniami	nie
Słowacja	Tak	100%	z ograniczeniami	nie
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Szwajcaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Szwecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Węgry	Tak	0%	z ograniczeniami	nie
Wielka Brytania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Włochy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy

[Źródło: wnioski refundacyjne – stan na 14/01/2015 r.]

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Remsima jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). W większości krajów, w których produkt leczniczy Remsima jest refundowany – lek jest finansowany w 100% (jedynie w Bułgarii refundowany jest w 75%, a na Węgrzech w 0%). W żadnym kraju, gdzie występuje refundacja produktu leczniczego nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Rozpatrywany lek jest finansowany w 3 krajach (Łotwa, Słowacja i Węgry) o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*¹⁹ (w tabeli oznaczone czcionką **bold**, brak danych odnośnie Chorwacji), a w 4 pozostałych nie jest prowadzona sprzedaż leku. W Słowacji i na Łotwie lek jest finansowany w 100%, natomiast na Węgrzech w 0%). Nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka w żadnym z tych krajów.

¹⁹ <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Poniższa tabela zawiera zestawienie opinii ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Remsima we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 92. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Remsima w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy.

Ekspert	Dr n. med. Ewa Plomer-Niezgoda – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie dermatologii i wenerologii	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Joanna Maj – Konsultant Krajowy w dziedzinie dermatologii i wenerologii
Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	<p>„Infliksymb, monoklonalne, chimeryczne przeciwciało ludzko-mysie IgG1 blokujące cząsteczkę TNF-alfa, jest stosowany w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej od 2006 roku zarówno w USA jak i Unii Europejskiej. Skuteczność leczenia w oparciu o redukcję zmian łuszczycowych o 75% w stosunku do stanu wyjściowego (PASI-75 oceniana jest na ok 72-82%).”</p> <p>„Infliksymb mógłby stanowić dodatkową opcję leczenia u ściśle wybranych pacjentów.”</p>	<p>„Łuszczycy jest przewlekłą dermatozą pokaźnie wpływającą na wszystkie aspekty jakości życia chorych. Ponadto wykazano, że łuszczycy umiarkowana do ciężkiej jest chorobą, w przebiegu, której podwyższone jest ryzyko chorób układu krążenia, w tym zawału mięśnia sercowego. Skuteczne leczenie łuszczycy nie tylko przyczynia się do bardzo znaczącej poprawy jakości życia chorych na łuszczycę, ale także zmniejsza ryzyko powikłań, przyczyniając się jednocześnie do przedłużenia życia pacjentom. Biorąc pod uwagę, że program lekowy jest adresowany do chorych, którzy nie mogą stosować innych metod terapii ogólnej, należy jednoznacznie stwierdzić, że finansowanie programu lekowego dla tej grupy pacjentów jest ze wszech miar słuszne.”</p>
Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	<p>„Do ujemnych stron leczenia infliksymbem należy dożylna droga podania leku oraz koszt leczenia. A także fakt, że efektywność leczenia zmniejsza się w 50 tyg., PASI-75 spełnia wówczas około 61% pacjentów. Uważa się, że chorzy leczeni infliksymbem mogą dodatkowo przyjmować metotreksat – poprawia efektywność terapii jak również zmniejsza ryzyko powstawania przeciwciał przeciw cząsteczce infliksymbu, co uważa się za przyczynę spadku skuteczności leczenia.”</p>	<p>„Uważam, że nie ma żadnych merytorycznych przesłanek, aby opiniowanego leczenia nie finansować ze środków publicznych.”</p>
Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu	<p>„Infliksymb (Remicade) jest skutecznym i bezpiecznym lekiem (przy przestrzeganiu zalecanej kontroli pacjentów) w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej u wybranych pacjentów, u których tradycyjne formy leczenia nie przyniosły efektu lub którzy nie mogą być leczeni dostępnymi preparatami ze względu na przeciwwskazania lub działania niepożądane. Ze względu na wysoką skoczność potwierdzoną badaniami klinicznymi powinien zostać włączony do programu finansowanego ze środków publicznych – poszerzy to dotychczasowe możliwości terapeutyczne.</p> <p>W chwili obecnej ocenia się, iż infliksymb działa szybko, już w 10 tygodniu PASI-75 uzyskuje ok 82% pacjentów. Działanie leku zmniejsza się jednak podczas dłuższego leczenia.”</p>	<p>„Finansowanie ze środków publicznych preparatu Remsima w ramach programu lekowego jest zasadne i nic nie budzi żadnych wątpliwości.”</p>

[Źródło: stanowiska ekspertów]

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Remsima (infliksymbab), 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, EAN: 5909991086305, w ramach programu lekowego „**Leczenie infliksymbabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)**” wpłynął do AOTMiT dnia 15 stycznia 2015 r., pismem znak: PLR.4600.95(1).2015/KWA, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych.

Problem zdrowotny

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

Łuszczycyca dotyczy około 1-3 % populacji. Łuszczycyca zwykła (plackowata, postaci umiarkowane i ciężkie) – częstość tych postaci w populacji (chorobowość) to ok. 1-1,5% (wszystkie postaci 1-3%), natomiast zapadalność – 1000-1500 przypadków rocznie.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla infliksymbabu (produkt leczniczy Remsima) w analizie wnioskodawcy wskazano inne inhibitory TNF-alfa (adalimumab, etanercept) oraz ustekinumab w leczeniu łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej.

Skuteczność kliniczna

Metaanaliza badań porównujących infliksymbab wykazała, że w populacji pacjentów z umiarkowaną i ciężką łuszczycyca jest on **istotnie statystycznie skuteczniejszy od placebo**, w zakresie następujących punktów końcowych:

- (pierwszorzędowy punkt końcowy dla badania Chaudhari 2001) odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie, u których ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0-1, w okresie obserwacji 10 tygodni – RB=17,45 [7,74; 39,31];
- (pierwszorzędowy punkt końcowy dla większości włączonych badań) odsetka pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (PASI-75) – RB=19,22 [8,11; 45,52], Peto OR=22,65 [17,67; 29,05], OR=134,91 [71,26; 255,61], RD=0,76 [0,73; 0,79];
- odsetka pacjentów z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (PASI-50) – RB=6,84 [3,77; 12,41], Peto OR=51,62 [34,38; 76,18], OR=114,57 [59,94; 218,99], RD=0,81 [0,75; 0,86];
- odsetka pacjentów z $\geq 90\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (PASI-90) – RB=53,74 [19,07; 151,44], Peto OR=9,78 [7,51; 12,73], OR=116,26 [39,94; 339,27], RD=0,53 [0,46; 0,60];
- odsetka pacjentów ze wskaźnikiem PASI równym 0 w okresie obserwacji 10 tygodni – Peto OR=4,82 [2,59; 8,97];
- procentowej poprawy stanu skóry ocenianej za pomocą wskaźnika PASI – WMD=71,36 [68,46; 74,27];
- procentowej poprawy stanu paznokci ocenianej za pomocą wskaźnika NAPS – 31,9 [19,50; 44,30];
- procentowej poprawy jakości życia ocenianej za pomocą wskaźnika DLQI w okresie obserwacji 10 tygodni – MD=-63,5 [-75,08; -51,92];

- poprawy jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI w okresie obserwacji 10 tygodni – WMD=-8,71 [-10,24; -7,18];
- odsetka pacjentów, u których ocena jakości życia mierzona za pomocą wskaźnika DLQI wyniosła 0 – RB=34,27 [12,82; 91,62];
- procentowej poprawy jakości życia ocenianą za pomocą wskaźnika DLQI w grupie chorych, u których stwierdzono 50-75% poprawę ocenianą za pomocą wskaźnika PASI, w okresie obserwacji 10 tygodni – MD=49,6 [27,07; 72,13];
- procentowej poprawy jakości życia oceniana za pomocą wskaźnika DLQI w odniesieniu do poszczególnych składowych:
 - objawy/odczucia – MD=-59,0 [-71,35; -46,65];
 - codzienna aktywność – MD=-53,6 [-67,27; -39,93];
 - odpoczynek – MD=-63,2 [-79,70; -46,70];
 - praca/ szkoła – MD=-61,7 [-80,74; -42,66];
 - związki/relacje – MD=-64,6 [-78,95; -50,25];
 - leczenie – MD=-69,2 [-84,23; -54,17];
- poprawy oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza SF-36 w odniesieniu do poszczególnych składowych:
 - subskala oceniająca stan fizyczny (PCS) – WMD=4,42 [3,27; 5,58]; subskala oceniająca stan psychiczny (MCS) – WMD=6,05 [4,59; 7,50];
 - funkcjonowanie fizyczne – MD=3,8 [2,22; 5,38], ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego – MD=4,3 [2,33; 6,27], dolegliwości bólowe – MD=7,5 [5,58; 9,42], ogólne poczucie zdrowia – MD=2,0 [0,77; 3,23], vitalność – MD=4,6 [3,02; 6,18], funkcjonowanie społeczne – MD=6,8 [4,83; 8,77], ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych – MD=3,5 [1,35; 5,65], poczucie zdrowia psychicznego – MD=6,5 [4,82; 8,18], w okresie obserwacji 10 tygodni.
- odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia i udziału w badaniu w okresie obserwacji 10-14 tygodni – RR=0,49 [0,28; 0,86];
- odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu braku skuteczności terapii – Peto OR=0,08 [0,02; 0,28].

Porównanie badań oceniających skuteczność infliksymabu z aktywnymi komparatorami (adalimumab, ustekinumab, etanerceptu) wykazało, że w populacji pacjentów z umiarkowaną i ciężką łuszczycą infliksymabu jest **istotnie statystycznie skuteczniejszy od aktywnych komparatorów**, w zakresie następujących punktów końcowych:

- odsetka pacjentów odpowiadających na leczenie, u których ogólna ocena lekarza (PGA) wyniosła 0-1 (analiza wykazała heterogenność danych) – na korzyść **infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu** – Peto OR=1,77 [1,30; 2,43];
- (pierwszorzędowy punkt końcowy dla większości włączonych badań) odsetka pacjentów z $\geq 75\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (PASI-75):
 - na korzyść **infliksymabu w porównaniu do adalimumabu** – Peto OR=1,80 [1,28; 2,51], OR=3,85 [1,59; 9,30], RD=13,5 [8,5; 18,4], (brak istotności klinicznej w przypadku parametru RB);
 - na korzyść **infliksymabu w porównaniu do ustekinumabu** – Peto OR=1,42 [1,04; 1,93]; OR=2,54 [1,23; 5,24]; RD=13,1 [7,0; 19,2], (brak istotności klinicznej w przypadku parametru RB);
 - na korzyść **infliksymabu w porównaniu do etanerceptu** – Peto OR=3,10 [2,06; 4,65], OR=7,69 [3,28; 18,02], RD=45,4 [39,9; 50,9], (brak istotności klinicznej w przypadku parametru RB);
 - na korzyść **infliksymabu w porównaniu bezpośrednim do etanerceptu** – RB=3,50 [1,71; 8,05] (12 tyg.), RB=2,07 [1,18; 3,97] (24 tyg.);
- odsetka pacjentów z $\geq 50\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (PASI-50):
 - na korzyść **infliksymabu w porównaniu do adalimumabu** – Peto OR=2,52 [1,12; 5,68], OR=4,19 [1,39; 12,61], RD=16,8 [2,8; 30,9], (brak istotności klinicznej w przypadku parametru RB);

- na korzyść **infi ksymbabu w porównaniu do ustekinumabu** – Peto OR=2,83 [1,84; 4,35], OR=2,73 [1,35; 5,51], RD=8,7 [2,6; 14,7], (brak istotności klinicznej w przypadku parametru RB);
- na korzyść **infi ksymbabu w porównaniu do etanerceptu** – Peto OR=5,67 [3,55; 9,06], OR=8,02 [3,53; 18,25], RD=27,6 [18,4; 36,8], (brak istotności klinicznej w przypadku parametru RB);
- odsetka pacjentów z $\geq 90\%$ poprawą ocenianą za pomocą wskaźnika PASI (PASI-90):
 - na korzyść **infi ksymbabu w porównaniu do adalimumabu** – RB=4,35 [1,00; 18,90], Peto OR=1,57 [1,09; 2,26], OR=5,46 [1,37; 21,79], RD=17,2 [9,6; 24,8];
 - na korzyść **infi ksymbabu w porównaniu do etanerceptu** – OR=7,10 [1,55; 32,59], RD=42,0 [34,6; 49,4], (brak istotności klinicznej w przypadku parametru RB i Peto OR);
- procentowej poprawy stanu skóry ocenianej za pomocą wskaźnika PASI – na korzyść **infi ksymbabu w porównaniu do etanerceptu** – WMD=40,80 [30,58; 51,02];
- procentowej poprawy jakości życia ocenianej za pomocą wskaźnika DLQI – na korzyść **infi ksymbabu w porównaniu do etanerceptu** – WMD=24,11 [5,88; 42,35].

W zakresie wszystkich pozostałych punktów końcowych nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami, co wskazuje na porównywalną skuteczność zestawianych technologii we ocenianym wskazaniu.

Skuteczność praktyczna

Wyniki badań o niższej wiarygodności wskazują, że stosowanie infli ksymbabu daje korzystne efekty leczenia od umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej u dorosłych, a sama terapia jest zwykle dobrze tolerowana przez pacjentów.

Bezpieczeństwo

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infli ksymbabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Wykazano, że , że zastosowanie infli ksymbabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p = 0,005$) większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem, lecz brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z zastosowanym leczeniem.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infli ksymbabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia polekowych działań niepożądanych.

Ponadto, analiza wykazała, że zastosowanie infli ksymbabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia: ciężkiej niepożądanego reakcji polekowej, niepożądanego reakcji polekowej prowadzącej do przerwania leczenia, niepożądanego reakcji polekowej – zakażenia lub reakcji w miejscu infuzji, ciężkiej niepożądanego reakcji polekowej – zakażenia lub reakcji w miejscu infuzji.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infli ksymbabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, jedynie wyniki badania SPIRIT wykazują istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych

Wykazano również, że zastosowanie infli ksymbabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem, ciężkich zakażeń w okresie obserwacji oraz ciężkich reakcji w miejscu infuzji.

Analiza wykazała, że zastosowanie infli ksymbabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu infuzji, jedynie wyniki badania SPIRIT wykazują istotnie statystycznie częstsze występowanie tego zdarzenia w grupie infli ksymbabu.

Wykazano brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy odnośnie zakażeń w badaniach EXPRESS i EXPRESS II, jednak w badaniu Torii 2010 wykazano, że zakażenia występują istotnie statystycznie ($p < 0,05$) częściej w grupie leczonej infli ksymbabem.

Wykazano brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w stosunku do bólu głowy w badaniach EXPRESS i Torii 2010, natomiast istotnie statystycznie ($p < 0,05$) częstsze występowanie tego punktu końcowego wśród leczonych infliksymbabem w badaniu EXPRESS II

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymbabu w porównaniu do placebo wiąże się z:

- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) mniejszym ryzykiem wystąpienia łuszczycy;
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia zapalenia zatok, zapalenia nosogardzieli oraz podwyższonego poziomu ALT i AST;
- brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu infuzji prowadzące do przerwania terapii, zakażenia wymagającego leczenia, zakażenia wymagającego przerwania terapii, zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszlu, nudności, świąd, zapalenie gardła, nieżyt nosa, osłabienie, zmęczenie, ból stawów, ból, nowotwory, nadciśnienie tętnicze, ból płaców, grzybica stóp, pokrzywka, próchnica zębów, niedoczulica, cukrzyca, zapalenie żołądka i jelit, zaburzenia czynności wątroby, podwyższony poziom ALT, zakażenie wirusem opryszczki pospolitej, podwyższony poziom gamma-GTP.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymbabu w porównaniu do placebo wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem identyfikacji przeciwciał przeciwjądrowych w okresie obserwacji 30 tygodni w badaniu SPIRIT oraz przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA w okresie obserwacji 14 tygodni w badaniu Torii 2010. Ponadto, analiza wykazała, że zastosowanie infliksymbabu w porównaniu do placebo wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka identyfikacji przeciwciał przeciwjądrowych w okresie obserwacji 10 i 14 tygodni, odpowiednio w badaniach Chaudhari 2001 i Torii 2010 oraz przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA w okresie obserwacji 10, 24 i 30 tygodni (badania Chaudhari 2001, EXPRESS i SPIRIT).

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymbabu w porównaniu do pozostałych leków biologicznych (adalimumab, ustekinumab oraz etanercept) wiąże się z istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Wykazano również brak istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem oraz ciężkich działań niepożądanych w czasie leczenia.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymbabu w porównaniu do **adalimumabu** wiąże się z:

- brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu podania, zakażenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, nudności, świąd,
- istotnie statystycznie ($p < 0,05$) większym ryzykiem wystąpienia nieżytu nosa.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymbabu w porównaniu do **ustekinumabu** wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia, zakażenia, zakażenia górnych dróg oddechowych, ból głowy, kaszel, świąd, łuszczycy, zapalenie gardła. W żadnym ocenianym punkcie końcowym nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie infliksymbabu w porównaniu do **etanerceptu** wiąże się z brakiem istotnej statystycznie ($p > 0,05$) różnicy w zakresie ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych: reakcje w miejscu infuzji/ wstrzyknięcia, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból głowy, nudności, zapalenie zatok, osłabienie. W żadnym ocenianym punkcie końcowym nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Remsima można stwierdzić, że najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były zakażenia górnych dróg oddechowych. Występowały one u 25,3% pacjentów przyjmujących infliksymbab, w porównaniu do 16,5% w grupie kontrolnej. Do najcięższych działań niepożądanych, zgłaszanych w związku ze stosowaniem infliksymbabu należały reaktywacja HBV, CHF, ciężkie zakażenia (w tym posocznica, zakażenia oportunistyczne oraz gruźlica), choroba posurowicza (opóźnione reakcje nadwrażliwości), reakcje hematologiczne, toczeń rumieniowaty układowy/zespół toczeniopodobny, zaburzenia demielinizacyjne, zdarzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych, chłoniak, HSTCL, ropień jelita lub ropień okołoodbytniczy (w przebiegu choroby Crohna) oraz ciężkie reakcje związane z infuzją.

Informacje odnalezione w komunikatach bezpieczeństwa pokrywają się z informacjami zawartymi w ChPL Remsima.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Analiza minimalizacji kosztów przeprowadzona w maksymalnym okresie podawania leków biologicznych w programie lekowym, przy pominięciu potencjalnych różnic w efektach i wynikającej z nich różnej długości terapii, wykazała, że stosowanie wnioskowanej technologii w ramach programu lekowego wiąże się z:

- niższym całkowitym kosztem w odniesieniu do etanerceptu i ustekinumabu, niezależnie od długości aktywnego leczenia;
- wyższym kosztem w odniesieniu do adalimumabu w horyzoncie 24 tygodni aktywnego leczenia oraz niższym całkowitym kosztem względem adalimumabu w horyzoncie 48 i 96 tygodni.

Cena zbytu netto zrównująca koszty leku wnioskowanego i komparatora jest [redacted] oraz wyższa od ceny wnioskowanej dla porównania z innymi komparatorami niezależnie od długości aktywnego leczenia, z wyjątkiem porównania z adalimumabem dla 24 tygodni leczenia (gdzie cena zbytu netto zrównująca koszt leku i komparatora jest niższa od wnioskowanej i wynosi 1 238,4318 PLN [wnioskowana cena zbytu netto opakowania leku wynosi [redacted]]).

Komentarz analityka AOTMiT: Dla zestawienia kosztów stosowania infliksymabu w ramach dwóch odrębnych narzędzi refundacyjnych – w ramach świadczenia „Leczenie ciężkiej łuszczycy” vs w ramach wnioskowanego programu lekowego, wnioskodawca uwzględnił **wyłącznie** koszt leków gdyż uznał, że należy się spodziewać, że są to **jedynie koszty różniące**.

Zdaniem analityków AOTMiT, niezasadne jest przyjęcie założenia, że dla rozpatrywanego porównania można pominąć inne kategorie kosztowe poza kosztem leków jako koszty nieróżnicujące. Co najwyżej można się zgodzić, że bez względu na sposób finansowania infliksymabu (świadczenie 5.53.01.0001436 vs. program lekowy) nie należy się spodziewać istotnych różnic w sumarycznych kosztach badań diagnostycznych i monitorujących efekty leczenia, jeżeli ryczałt za diagnostykę odpowiada średnim kosztom ponoszonym w związku z diagnostyką pacjenta z analizowanej populacji. Za nieróżnicujący można też uznać koszt dodatkowej opieki. Natomiast różnicujący jest występujący tylko przy finansowaniu leczenia w ramach programu lekowego koszt kwalifikacji do programu w wysokości 325,00 PLN za kwalifikację (świadczenie 5.08.07.0000011). Najwyższa różnica w koszcie wynika zaś z różnicy w koszcie podawania infliksymabu. Świadczenie 5.53.01.0001436 „Produkt leczniczy nie zawarty w kosztach świadczenia” można sumować wyłącznie ze świadczeniem 5.52.01.0001490 – „Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy” wycenionym na 104,00 PLN (2 pkt x 52 PLN). Koszt podania leku przy dotychczasowym sposobie finansowania infliksymabu wynosi zatem 104,00 PLN, natomiast przy zmianie sposobu finansowania na program lekowy będzie to średnio 347,88 PLN za podanie, przy założeniu z analizy podstawowej, że w przypadku infliksymabu [redacted] podań odbywa się w ramach hospitalizacji jednodniowej (świadczenie 5.08.07.0000003 o wartości 468,00 PLN), a [redacted] podań odbywa się w trybie ambulatoryjnym w ramach porady związanej z realizacją programu (świadczenie 5.08.07.0000004 o wartości 104,00 PLN). Różnica w koszcie podania wynosi zatem 243,88 PLN.

Przy przyjęciu założeń wnioskodawcy (Remsima podawana jest w ramach hospitalizacji w [redacted] przypadków, liczba podań infliksymabu w ciągu roku wynosi 6,7420), ale przy założeniu, że koszty kwalifikacji do leczenia oraz koszty podania leku są kosztami różnicującymi, zgodnie z wyliczeniami analityków AOTMiT, różnica w koszcie na pacjenta w ciągu roku pomiędzy stosowaniem infliksymabu na dotychczasowych zasadach vs w ramach programu lekowego wynosi **1 969,17 PLN**. Jeśli uwzględnić dolną granicę przedziału ufności co do odsetka porad ambulatoryjnych przy podaniu Remsimy (0%, czyli 100% podań odbywa się w ramach hospitalizacji) różnica w koszcie rośnie do 2 778,98 PLN.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Wykazano, że w horyzoncie czasowym ustalonym na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji stosowanie produktu Remsima, przy objęciu go refundacją w ramach programu lekowego na proponowanych zasadach:

- dominuje (jest tańsze i bardziej skuteczne) nad stosowaniem adalimumabu z obydwu rozpatrywanych perspektyw;

²⁰ Co uwzględnia wyniki dotyczące efektywności leczenia oraz śmiertelność.

· jest tańsze ale mniej skuteczne w odniesieniu do ustekinumabu z obydwu rozpatrywanych perspektyw, przy czym oszczędność uzyskiwana **za utratę jednego QALY** wynosi **2 858 637 PLN** z perspektywy NFZ oraz **2 849 929 PLN** z perspektywy wspólnej;

· nie jest kosztowo-żyteczne w odniesieniu do etanerceptu z obydwu rozpatrywanych perspektyw – wartość ICUR przekracza próg opłacalności i wynosi **199 192 PLN** z perspektywy płatnika publicznego oraz **194 910 PLN** z perspektywy wspólnej.

Progowe ceny zbytu netto wnioskowanej technologii są wyższe od ceny proponowanej dla porównania produktu Remsima z ustekinumabem (cena progowa jest tutaj ceną zbytu netto przy której oszczędność uzyskiwana w związku z utratą jednego QALY jest równa progowi opłacalności w wysokości 119 577 PLN) oraz adalimumabem, natomiast niższe w przypadku porównania z etanerceptem (o 17% z perspektywy płatnika publicznego i 16% z perspektywy wspólnej).

W rozpatrywanym przypadku **nie zachodzą** okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ analiza kliniczna zawiera randomizowane badanie kliniczne wykazujące w bezpośrednim porównaniu wyższość leku wnioskowanego nad co najmniej jednym refundowanym komparatorem, tj. etanerceptem.

Tym niemniej wnioskodawca przedstawił oszacowania ceny zbytu netto przy której CUR produktu Remsima nie jest wyższy od CUR adalimumabu oraz CUR ustekinumabu, ponieważ dla tych komparatorów brak jest badań RCT dowodzących wyższości infliksymabu nad tymi komparatorami w bezpośrednim porównaniu. Jeżeli w rankingu komparatorów dla infliksymabu uwzględnic adalimumab i ustekinumab (etanercept nie jest uwzględniany ponieważ w analizie klinicznej przedstawiono badanie dowodzące wyższości infliksymabu nad tym refundowanym komparatorem), technologią dotychczas refundowaną o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania jest adalimumab. Cena zbytu netto produktu Remsima przy której CUR produktu Remsima nie jest wyższy od CUR adalimumabu wynosi 1 389,4275 PLN z perspektywy płatnika publicznego oraz 1 389,8576 PLN z perspektywy wspólnej, a więc jest wyższa od ceny wnioskowanej. Aby uzyskać cenę urzędową konieczne jest jeszcze doliczenie 8% VAT.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Na podstawie oszacowań autorów BIA wnioskodawcy, w wariantcie **najbardziej prawdopodobnym**, można zakładać, że wydatki **płatnika publicznego** w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego **wzrosną** w latach 2015-2017 odpowiednio o **1,36 mln PLN, 3,16 mln PLN i 5,59 mln PLN**.

Na podstawie oszacowań autorów BIA wnioskodawcy, w wariantcie **najbardziej prawdopodobnym**, można zakładać, że wydatki **świadczeniobiorców** w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego **spadną** w latach 2015-2017 odpowiednio o **15,6 tys. PLN, 42,6 tys. PLN i 80 tys. PLN**.

Na podstawie oszacowań autorów BIA wnioskodawcy, w wariantcie **minimalnym** wielkości populacji, można zakładać, że wydatki **płatnika publicznego** w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego **wzrosną** w latach 2015-2017 odpowiednio o **190 tys. PLN, 244 tys. PLN i 320 tys. PLN**.

Na podstawie oszacowań autorów BIA wnioskodawcy, w wariantcie **maksymalnym** wielkości populacji, można zakładać, że wydatki **płatnika publicznego** w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego **wzrosną** w latach 2015-2017 odpowiednio o **3,42 mln PLN, 6,21 mln PLN i 9,80 mln PLN**.

Na podstawie oszacowań autorów BIA wnioskodawcy, w wariantcie **minimalnym** wielkości populacji, można zakładać, że wydatki **świadczeniobiorców** w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego **spadną** w latach 2015-2017 odpowiednio o **145 PLN, 736 PLN i 1 692. PLN**.

Na podstawie oszacowań autorów BIA wnioskodawcy, w wariantcie **maksymalnym** wielkości populacji, można zakładać, że wydatki **świadczeniobiorców** w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego **spadną** w latach 2015-2017 odpowiednio o **44,6 tys. PLN, 93,5 tys. PLN i 160,8 tys. PLN**.

Obliczenia własne AOTMiT:

Analitycy AOTMiT przeprowadzili obliczenia własne modyfikując część z założeń autorów BIA wnioskodawcy. Przyjęto ceny leków biologicznych na podstawie danych z komunikatu DGL za okres styczeń – listopad 2014 r., uwzględniono prawidłowy schemat dawkowania ustekinumabu, skuteczność

ustekinumabu dla dawki 90 mg przyjęto na podstawie publikacji Signorovitch 2014 (a nie na poziomie jak dla dawki 45 mg), założono, że 100% podań infliksymabu będzie odbywało się w trybie szpitalnym. Pozostałe założenia analizy przyjęto jak w analizie podstawowej wnioskodawcy. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki obliczeń z perspektywy NFZ, na podstawie opisanych powyżej założeń.

Na podstawie oszacowań analityków AOTMiT można zakładać, że wydatki płatnika publicznego w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego **wzrosną** w latach 2015-2017 odpowiednio o **1,42 mln PLN, 3,16 mln PLN i 5,51 mln PLN**. Łączna zmiana opisanych powyżej założeń ma pomijalny wpływ na wyniki analizy.

Dodatkowo analitycy oszacowali wariant, w którym wszyscy pacjenci z umiarkowaną postacią łuszczycy nie leczeni lekami biologicznymi otrzymują to leczenie (Remsima) w ostatnim roku horyzontu czasowego analizy. Założono, że proces ten będzie przebiegał liniowo, więc w każdym roku analizy 33,3% pacjentów nie leczonych będzie włączanych do programu lekowego, do poziomu 100% w ostatnim roku horyzontu czasowego analizy. Wariant taki oszacowano z tego powodu, że liczba pacjentów z umiarkowaną postacią łuszczycy oszacowana została w oparciu o liczbę rzeczywiście leczonych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy. Zakładając zatem podobną chęć podjęcia terapii przez pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią choroby wariant taki wydaje się prawdopodobny (ograniczeniem może być oczywiście dostępność do leczenia). Pozostałe założenia przyjęto jak w obliczeniach opisanych powyżej.

Na podstawie oszacowań analityków AOTMiT, w wariantcie zakładającym, że wszyscy pacjenci z umiarkowaną postacią łuszczycy nie leczeni lekami biologicznymi otrzymują to leczenie (Remsima) w ostatnim roku horyzontu czasowego analizy można zakładać, że wydatki płatnika publicznego w związku z pozytywną decyzją o refundacji leku Remsima w ramach proponowanego programu lekowego **wzrosną** w latach 2015-2017 odpowiednio o **2,77 mln PLN, 7,78 mln PLN oraz o 15,36 mln PLN**. Założenie to ma bardzo znaczny wpływ na wyniki analizy, szacunki te obciążone są jednak dużą niepewnością.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Do programu obowiązującego włączani są tylko pacjenci z **PASI >18**, **BSA >10%** i **DLQI >10**. Program proponowany zakłada kwalifikację pacjentów z PASI większym niż **10**.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono wytyczne 9 agencji HTA oraz organizacji i towarzystw zajmujących się problemami dermatologicznymi (brytyjskie **NICE** i **BAD**; polskie **PTD**, niemieckie **BVDD** i **DDG**, szkockie **SIGN**, hiszpańskie **GEP**, europejskie **EDF**, amerykańskie **AAD** oraz kanadyjskie **NPF**). Wszystkie wytyczne odnoszą się pozytywnie do stosowania infliksymabu w leczeniu łuszczycy w przypadku braku odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe lub przy występowaniu przeciwwskazań do stosowania innych leków. Wytyczne różnią się pod względem rekomendowanej wielkości współczynnika PASI od której zalecane jest stosowanie infliksymabu – **BAD**, **EDF** i **PTD** zalecają **PASI ≥10**, **DLQI>10**, **BSA > 10**, natomiast **NICE** – **PASI ≥20**, **DLQI>18**.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania leku Remsima (infliksymbab). Wszystkie rekomendacje odnoszą się pozytywnie do stosowania leku Remsima w leczeniu łuszczycy w przypadku braku odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe lub przy występowaniu przeciwwskazań do stosowania innych leków (francuska/**HAS**, szkocka/**SMC**, walijska/**AWMSG**).

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny, analiza kliniczna

- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S i wsp. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*, 2009 Jun; 63(6):841-54.
- Henseler 1985** Henseler T, Christophers E: Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13(3): 450–456.
- Hu 2012** Hu Z, Xiong Z, Xu X, et al.: Loss-of-function mutations in filaggrin gene associate with psoriasis vulgaris in Chinese population. *Hum Genet* 2012; 131(7): 1269–1274.
- Johnson-Huang 2012** Johnson-Huang LM, Lowes MA, Krueger JG: Putting together the psoriasis puzzle: an update on developing targeted therapies. *Dis Model Mech* 2012; 5(4): 423–433.
- Jordan 2012a** Jordan CT, Cao L, Roberson EDO, et al.: Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF-kappaB, in psoriasis. *Am J Hum Genet* 2012; 90(5): 796–808.
- Jordan 2012b** Jordan CT, Cao L, Roberson EDO, et al.: PSORS2 is due to mutations in CARD14. *Am J Hum Genet* 2012; 90(5): 784–795.
- Lu 2004** Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Statistics in Medicine*, 2004 Oct 30; 23(20): 3105-24.
- Marrakchi 2011** Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, et al.: Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 2011; 365(7): 620–628.
- Milchert 2014** Milchert M, Fliciński J, Brzosko M. Rola biosymularów w reumatologii i innych dziedzinach medycyny. *Postepy Hig Med Dosw* 2014; 68, 970-975.
- Mrowietz 2010** 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.
- Song 2000** Song F, Glenny AM, Altman DG. Indirect comparison in evaluating relative efficacy illustrated by antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *Controlled Clinical Trials*, 2000 Oct; 21(5): 488-97.
- Song 2003** Song F, Altman DG, Glenny AM i wsp. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *British Medical Journal*, 2003 Mar 1; 326(7387): 472.
- Szepietowski 2012** Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, et al.: Leczenie łuszczycy zwyczajnej - rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycza łagodna, łuszczycza wieku dziecięcego. *Przegl Dermatol* 2012; 99(2): 83–96.
- Tejasvi 2012** Tejasvi T, Stuart PE, Chandran V, et al.: TNFAIP3 gene polymorphisms are associated with response to TNF blockade in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2012; 132(3 Pt 1): 593–600.
- Tsoi 2012** Tsoi LC, Spain SL, Knight J, et al.: Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat Genet* 2012; 44(12): 1341–1348.
- Vandermeer 2007** Vandermeer BW, Buscemi N, Liang Y i wsp. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Medical Care*, 2007 Oct; 45(10 Supl 2):166-72.

Badania wtórne

- Brezinski 2012** Brezinski EA, Armstrong AW. Off-label biologic regimens in psoriasis: a systematic review of efficacy and safety of dose escalation, reduction, and interrupted biologic therapy. *PLoS One*. 2012;7(4):e33486.
- Chi 2014** Chi CC, Wang SH. Efficacy and cost-efficacy of biologic therapies for moderate to severe psoriasis: A meta-analysis and cost-efficacy analysis using the intention-to-treat principle. *BioMed Research International* (2014) 2014 Article Number: 862851.
- Galvan-Banqueri 2013** Galvan-Banqueri M, Marin Gil R i wsp. Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: Indirect comparison. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (2013) 38:2 (121-130).
- Girolomoni** Girolomoni G, Altomare G, Ayala F i wsp. Safety of anti-TNFα agents in the treatment of psoriasis and

2012 psoriatic arthritis. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2012 Aug;34(4):548-60.

Gupta 2014 Gupta R, Levin E, Wu JJ i wsp. An update on drug-drug interactions with biologics for the treatment of moderate-to-severe psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2014 Feb;25(1):87-9.

Hsu 2014 Hsu L, Snodgrass B.T, Armstrong A.W. Antidrug antibodies in psoriasis: A systematic review. *British Journal of Dermatology* (2014) 170:2 (261-273).

Kaminska 2013 Kaminska E, Patel I, Dabade TS Comparing the lifetime risks of TNF-alpha inhibitor use to common benchmarks of risk. *J Dermatolog Treat.* 2013 Apr;24(2):101-6.

Kim 2012 Kim IH, West CE, Kwatra SG i wsp. Comparative efficacy of biologics in psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol.* 2012 Dec 1;13(6):365-74.

Langley 2013 Langley RG, Reich K. The interpretation of long-term trials of biologic treatments for psoriasis: trial designs and the choices of statistical analyses affect ability to compare outcomes across trials. *Br J Dermatol.* 2013 Dec;169(6):1198-206.

Levin 2014 Levin EC, Gupta R, Brown G i wsp. Biologic fatigue in psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2014 Feb;25(1):78-82.

Lucka 2012 Lucka TC, Pathirana D, Sammain A i wsp.. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Nov;26(11):1331-44.

Mustafa 2013 Mustafa A.A. Al-Hoqail I.A. Biologic systemic therapy for moderate-to-severe psoriasis: A review. *Journal of Taibah University Medical Sciences* (2013) 8:3 (142-150).

Neff 2013 Neef HC, Riebschleger MP, Adler J. Meta-analysis: Rapid infliximab infusions are safe. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* (2013) 38:4 (365-376).

Puig 2013 Puig L, Lopez A, Vilarrasa E, Garcia I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Aug: 19.

Reich 2012 Reich K, Burden AD, Eaton JN i wsp. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* 2012 Jan;166(1):179-88.

Rustin 2012 Rustin MH. Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data. *Br J Dermatol.* 2012 Nov;167 Suppl 3:3-11.

Sandoval 2014 Sandoval L.F. Pierce A. Feldman S.R. Systemic therapies for psoriasis: An evidence-based update. *American Journal of Clinical Dermatology* (2014) 15:3 (165-180).

Schmitt 2014 Schmitt J. Zhang Z. Wozel G i wsp. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Dermatology* (2008) 159:3 (513-526).

Semle 2014 Semle AL, Davis SA, Feldman SR. Safety and tolerability of tumor necrosis factor-(alpha) inhibitors in psoriasis: A narrative review. *American Journal of Clinical Dermatology* (2014) 15:1 (37-43).

Signorovitch 2014 Signorovitch JE, Betts KA, Yan YS i wsp. Comparative efficacy of biologic treatments for moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response. *Br J Dermatol.* 2014; Oct 7.

Szpietowski 2011 Szpiewowski J, Kaczor M, Pawlik D i wsp. Porównawcza ocena skuteczności klinicznej leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy: przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa. *Dermatologia Kliniczna.* 2011; 13(4): 215-228.

Badania pierwotne - randomizowane badania kliniczne

Asahina 2010 Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M. Adalimumab M04-688 Study Group. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol.* 2010 Apr;37(4):299-310.

Bagel 2012 Bagel J, Lynde C, Tying S i wsp. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Jul;67(1):86-92.

Tying S, Bagel J, Lynde C i wsp. Patient-reported outcomes in moderate-to-severe plaque psoriasis with scalp involvement: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Jan;27(1):124-30.

Barker 2011 Barker J, Hoffmann M, Wozel G i wsp. Efficacy and safety of infliximab vs methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol.* 2011 Nov;165(5):1109-17.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00251641> (wyniki).

Bissonnette 2011 Bissonnette R, Poulin Y, Guenther L i wsp. Treatment of palmoplantar psoriasis with infliximab: a randomized, doubleblind placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 Dec;25(12):1402-8.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00629772> (wyniki).

CHAMPION Saurat JH, Stingl G, Dubertret L i wsp. CHAMPION Study Investigators. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs methotrexate vs placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008 Mar;158(3):558-66.

Revicki D, Willian MK, Saurat JH i wsp. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with

- moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008 Mar;158(3):549-57.
- Reich K, Signorovitch J, Ramakrishnan K i wsp. Benefit-risk analysis of adalimumab versus methotrexate and placebo in the treatment of moderate to severe psoriasis: comparison of adverse event-free response days in the CHAMPION trial. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Dec;63(6):1011-8.
- Saurat JH, Langley RG, Reich K i wsp. Relationship between methotrexate dosing and clinical response in patients with moderate to severe psoriasis: subanalysis of the CHAMPION study. *Br J Dermatol.* 2011 Aug;165(2):399-406.
- Navarini A, Poulin Y, Gu Y i wsp. Adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis substantially improves Psoriasis Area and Severity Index (PASI) scores as analysed by body region and individual PASI component: Subanalysis from the CHAMPION study. *British Journal of Dermatology* (2011) 165:6 (e21-e22).
- Navarini A.A. Poulin Y. Gu Y. i wsp. Adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis substantially improves PASI scores as analyzed by body region and individual PASI component: Sub-analysis from the CHAMPION study. *Journal of Investigative Dermatology* (2012) 132 SUPPL. 1 (S85).
- Navarini A.A. Poulin Y. Menter A i wsp. Analysis of body regions and components of PASI scores during adalimumab or methotrexate treatment for patients with moderate-to-severe psoriasis. *Journal of Drugs in Dermatology* (2014) 13:5 (554-562).
- Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD i wsp. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2001 Jun 9;357(9271):1842-7.
- Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD i wsp. Infliximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Jun;48(6):829-35.
- Chaudhari 2001** Gottlieb AB, Chaudhari U, Baker DG i wsp. The National Psoriasis Foundation Psoriasis Score (NPF-PS) system versus the Psoriasis Area Severity Index (PASI) and Physician's Global Assessment (PGA): a comparison. *J Drugs Dermatol.* 2003 Jun;2(3):260-6.
- [4] Gottlieb AB, Masud S, Ramamurthi R i wsp. Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Jan;48(1):68-75.
- Papp KA, Tyring S, Lahfa M i wsp. Etanercept Psoriasis Study Group. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol.* 2005 Jun;152(6):1304-12.
- CONSORT** Krueger GG, Langley RG, Finlay AY i wsp. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. *Br J Dermatol.* 2005 Dec;153(6):1192-9.
- De Vries A, Nijsten T, Opmeer B i wsp. An independent prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* (2013) 27 SUPPL. 4 (2).
- de Vries 2013** 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 Oct 15-21;366(9494):1367-74.
- Reich K, Nestle FO, Papp K i wsp. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006 Jun;154(6):1161-8.
- EXPRESS** Reich K, Nestle FO, Wu Y i wsp. Infliximab treatment improves productivity among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2007 Sep-Oct;17(5):381-6.
- Rich P, Griffiths CE, Reich K i wsp. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Feb;58(2):224-31.
- Reich K, Ortonne JP, Kerkmann U i wsp. Skin and nail responses after 1 year of infliximab therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a retrospective analysis of the EXPRESS Trial. *Dermatology.* 2010; 221(2): 172-8.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00106834>.
- 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 Jan;56(1):31.e1-15.
- EXPRESS II** Feldman SR, Gottlieb AB, Bala M i wsp. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008 Sep;159(3):704-10.
- Gordon KB, Langley RG, Leonardi C i wsp. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Oct;55(4):598-606.
- Gordon 2006** Shikar R, Willian MK, Okun MM i wsp. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health Qual Life Outcomes.* 2006 Sep 27;4:71.
- Shikar R, Heffernan M, Langley RG i wsp. Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: patient-reported outcomes from a phase II randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(1):25-31.

- Menter A, Augustin M, Signorovitch J i wsp. The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2010 May;62(5):812-8.
- Gottlieb 2003** Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N i wsp. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003 Dec;139(12):1627-32.
- Gottlieb 2011** Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F i wsp. Efficacy and safety of briakinumab vs etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2011 Sep;165(3):652-60. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00691964>.
- Igarashi 2012** Igarashi A, Kato T, Kato M i wsp. Japanese Ustekinumab Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol.* 2012 Mar;39(3):242-52.
- Igarashi 2012** Nakagawa H, Schenkel B, Kato M i wsp. Japanese Ustekinumab Study Group. Impact of ustekinumab on health-related quality of life in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 / 3 trial. *J Dermatol.* 2012 Sep;39(9):761-9.
- Krueger 2007** Krueger GG, Langley RG, Leonardi C i wsp. CNTO 1275 Psoriasis Study Group. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med.* 2007 Feb 8;356(6):580-92.
- Krueger 2007** Reddy M, Torres G, McCormick T i wsp. Positive treatment effects of ustekinumab in psoriasis: analysis of lesional and systemic parameters. *J Dermatol.* 2010 May;37(5):413-25. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00320216>.
- Leonardi 2003** Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT i wsp. Etanercept Psoriasis Study Group. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med.* 2003 Nov 20;349(21):2014-22.
- Leonardi 2003** Feldman SR, Kimball AB, Krueger GG i wsp. Etanercept improves the health-related quality of life of patients with psoriasis: results of a phase III randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Nov;53(5):887-9.
- Leonardi 2003** Gordon KB, Gottlieb AB, Leonardi CL i wsp. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy. *J Dermatolog Treat.* 2006;17(1):9-17.
- Leonardi 2011** Strober B, Teller C, Yamauchi P i wsp. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol.* 2008 Aug;159(2):322-30.
- Leonardi 2011** Leonardi C, Langley RG, Papp K i wsp. Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Dermatol.* 2011 Apr;147(4):429-36.
- Leonardi 2011** Poulin Y, Crowley JJ, Langley RG i wsp. Efficacy of adalimumab across subgroups of patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis of the hands and/or feet: Post hoc analysis of REACH. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (2014) 28:7 (882-890).* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00735787>.
- LOTUS** Zhu X, Zheng M, Song M i wsp. LOTUS Investigators. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). *J Drugs Dermatol.* 2013 Feb;12(2):166-74.
- Maari 2014** Maari C, Bolduc C, Nigen S, i wsp. Effect of adalimumab on sleep parameters in patients with psoriasis and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat.* 2014 Feb;25(1):57-60.
- PEARL** Tsai TF, Ho JC, Song M i wsp. PEARL Investigators. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci.* 2011 Sep;63(3):154-63.
- PEARL** Tsai TF, Song M, Shen YK i wsp.; PEARL investigators. Ustekinumab improves health-related quality of life in Korean and Taiwanese patients with moderate to severe psoriasis: results from the PEARL trial. *J Drugs Dermatol.* 2012 Aug;11(8):943-9.
- PHOENIX 1** Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA i wsp. PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008 May 17;371(9625):1665-74.
- PHOENIX 1** Lebwohl M, Papp K, Han C i wsp. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. *Br J Dermatol.* 2010 Jan;162(1):137-46.
- PHOENIX 1** Rich P, Bourcier M, Sofen H i wsp. Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from PHOENIX 1. *British Journal of Dermatology (2014) 170:2 (398-407).* <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00267969>.
- PHOENIX 1** Papp KA, Langley RG, Lebwohl M i wsp.; PHOENIX 2 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008 May 17;371(9625):1675-84.
- PHOENIX 2** Langley RG, Feldman SR, Han C i wsp. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Sep;63(3):457-65.
- PHOENIX 2** Reich K, Schenkel B, Zhao N i wsp. Ustekinumab decreases work limitations, improves work productivity, and reduces work days missed in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 2. *J Dermatolog Treat.* 2011 Dec;22(6):337-47. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00307437>.

	<p>Menter A, Tyring SK, Gordon K i wsp. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2008 Jan;58(1):106-15.</p> <p>Revicki DA, Willian MK, Menter A i wsp. Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2007;18(6):341-50.</p> <p>Revicki DA, Menter A, Feldman S i wsp. Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: results from a randomized, controlled Phase III study. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2008 Oct 2;6:75.</p>
REVEAL	<p>Menter A, Gordon KB, Leonardi CL i wsp. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2010 Sep;63(3):448-56.</p> <p>Kimball AB, Bensimon AG, Guerin A i wsp.. Efficacy and safety of adalimumab among patients with moderate to severe psoriasis with co-morbidities: Subanalysis of results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. <i>Am J Clin Dermatol.</i> 2011 Feb 1;12(1):51-62.</p> <p>Kimball AB, Yu AP, Signorovitch J i wsp. The effects of adalimumab treatment and psoriasis severity on self-reported work productivity and activity impairment for patients with moderate to severe psoriasis. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2012 Feb;66(2):e67-76. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00237887.</p>
SPIRIT	<p>Gottlieb AB, Evans R, Li S i wsp. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2004 Oct;51(4):534-42.</p> <p>Feldman SR, Gordon KB, Bala M i wsp. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. <i>Br J Dermatol.</i> 2005 May;152(5):954-60. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00230529.</p>
Strober 2011	<p>Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS i wsp. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. <i>Br J Dermatol.</i> 2011 Sep;165(3):661-8. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00710580.</p>
Torii 2010	<p>Torii H, Nakagawa H. Japanese Infliximab Study investigators. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. <i>J Dermatol Sci.</i> 2010 Jul;59(1):40-9.</p>
Tyring 2006	<p>Tyring S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K i wsp. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. <i>Lancet.</i> 2006 Jan 7;367(9504):29-35.</p> <p>Tyring S, Gordon KB, Poulin Y i wsp. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. <i>Arch Dermatol.</i> 2007 Jun;143(6):719-26.</p>
van de Kerkhof 2008	<p>Krishnan R, Cella D, Leonardi C i wsp. Effects of etanercept therapy on fatigue and symptoms of depression in subjects treated for moderate to severe plaque psoriasis for up to 96 weeks. <i>Br J Dermatol.</i> 2007 Dec;157(6):1275-7. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00111449.</p> <p>van de Kerkhof PC, Segaeert S, Lahfa M i wsp. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. <i>Br J Dermatol.</i> 2008 Nov;159(5):1177-85.</p>
Yang 2012	<p>Reich K, Segaeert S, Van de Kerkhof P i wsp. Once-weekly administration of etanercept 50 mg improves patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. <i>Dermatology.</i> 2009;219(3):239-49.</p> <p>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. <i>Chin Med J (Engl).</i> 2012 Jun;125(11):1845-51. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01177800 (wyniki).</p>

Badania pierwotne - badania o niższej wiarygodności

Emerit 2011	Emerit I, Antunes J, Silva JM i wsp. Clastogenic plasma factors in psoriasis--comparison of phototherapy and anti-TNF- α treatments. <i>Photochem Photobiol.</i> 2011 Nov-Dec;87(6):1427-32.
Esposito 2013	Esposito M, Gisondi P, Cassano N i wsp. Survival rate of antitumour necrosis factor- α treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicentre observational study. <i>Br J Dermatol.</i> 2013 Sep;169(3):666-72.
Gniadecki 2011	Gniadecki R, Kraqballe K, Dam TN i wsp. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. <i>Br J Dermatol.</i> 2011; 164(5): 1091-6.
Goedkoop 2004	Goedkoop AY, Kraan MC, Teunissen MB i wsp. Early effects of tumour necrosis factor alpha blockade on skin and synovial tissue in patients with active psoriasis and psoriatic arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2004 Jul;63(7):769-73.

Inzinger 2011	Inzinger M, Heschl B, Weger W i wsp. Efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy vs biologics in moderate to severe chronic plaque psoriasis: retrospective data analysis of a patient registry. <i>Br J Dermatol.</i> 2011 Sep;165(3):640-5.
Kyriakou 2013	Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D. Anti-TNF agents and nail psoriasis: a single-center, retrospective, comparative study. <i>J Dermatolog Treat.</i> 2013 Jun;24(3):162-8.
NCT00254982	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00254982 (wyniki).
Noda 2012	Noda S, Mizuno K, Adachi M. Treatment effect of adalimumab and infliximab in Japanese psoriasis patients: Results in a single community-based hospital. <i>Journal of Dermatology.</i> 2012; 39(3): 265-8.
Piaserico 2014	Piaserico S, Cazzaniga S, Chimenti S i wsp. Psocare Study Group. Efficacy of switching between tumor necrosis factor- α inhibitors in psoriasis: results from the Italian Psocare registry. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2014 Feb;70(2):257-62.e3.
Sanchez-Regana 2011	Sanchez-Regana M, Sola-Ortigosa J, Alsina-Gibert M i wsp. Nail psoriasis: a retrospective study on the effectiveness of systemic treatments (classical and biological therapy). <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2011 May;25(5):579-86.
Saraceno 2013	Saraceno R, Pietroleonardo L, Mazzotta A i wsp. TNF-(α) antagonists and nail psoriasis: An open, 24-week, prospective cohort study in adult patients with psoriasis. <i>Expert Opinion on Biological Therapy</i> (2013) 13:4 (469-473).

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

AAD 2009	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. <i>J Am Acad Dermatol</i> 2008; 58: 826–50.
AWMSG 2014	infliximab (Remsima®). Reference No. 2254 http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2254
BAD 2009	Smith C.H, Anstey A.V, Barker J.N, Burden A.D, I wsp. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis. <i>British Journal of Dermatology</i> 2009; 161: 987–1019.
BVDD + DDG 2012	Nast A, Boehncke W.H, Mrowietz U. i wsp. German S3–guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). <i>Arch Dermatol Res</i> 2012; 304: 87–113.
EDF 2009	Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P. European S3–Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. <i>JEADV</i> 2009; 23(2).
GEP 2013	Puig L, Carrascosa JM, Carretero G. i wsp. Spanish Evidence–Based Guidelines on the Treatment of Psoriasis With Biologic Agents, 2013. Part 1: On Efficacy and Choice of Treatment. <i>Actas Dermosifiliogr</i> 2013; 104(8): 694–709.
HAS 2015	REMSIMA biosimilaires d'infliximab, anti-TNF α http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1775581/fr/remsimabiosimilairesdinfliximabantiinfliximab
NICE 2006 ETA	Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis. NICE technology appraisal guidance 103, 2006.
NICE 2008 ADA	Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis. NICE technology appraisal guidance 146, 2008.
NICE 2008 INF	Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. NICE technology appraisal guidance 134, 2008. http://www.nice.org.uk/guidance/ta134
NICE 2009 UST	Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis. NICE technology appraisal guidance 180, 2009
NICE 2012	Psoriasis: The assessment and management of psoriasis http://www.nice.org.uk/guidance/CG153
NICE 2013	Psoriasis http://www.nice.org.uk/Guidance/QS40#
NICE 2015	NICE 2015 Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis [ID718] http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag460
NICE 2015	NICE 2015 Psoriasis (plaque, moderate to severe) - apremilast [ID679] http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag469
NPF 2012	Hsu S, Papp KA, Lebwohl MG. Consensus Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis. <i>Arch Dermatol</i> 2012; 148(1): 95–102.
PTD 2010	Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, i wsp. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). <i>Przegl Dermatol</i> 2010; 97: 1–13.

- PTD 2014** Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G. i wsp. Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczyca umiarkowana do ciężkiej. *Przeegl Dermatol* 2014; 101: 455–472.
- SIGN 2010** Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2010.
infiximab (Remsima).
- SMC 2015** https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/infiximab_Remsima_FINAL_November_2014_amended_240205_for_website.pdf

Analiza ekonomiczna, analiza wpływu na budżet:

- Ahn 2013** Ahn CS, Gustafson CJ, Sandoval LF, Davis SA, Feldman SR. Cost effectiveness of biologic therapies for plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2013 Aug;14(4):315-26. doi: 10.1007/s40257-013-0030-z.
- Anis 2011** Anis AH, Bansback N, Sizto S, Gupta SR, Willian MK, Feldman SR. Economic evaluation of biologic therapies for the treatment of moderate to severe psoriasis in the United States. *J Dermatolog Treat.* 2011 Apr;22(2):65-74. doi: 10.3109/09546630903551258.
- Arcese 2010** Arcese A, Aste N, Bettacchi A, Camplone G, Cantoresi F, Caproni M, D'Amico D, Fabbri P, Filosa G, Galluccio A, Hansel K, Lisi P, Micali G, Musumeci ML, Nicolini M, Parodi A, Patania M, Pezza M, Potenza C, Richetta A, Simonacci M, Trevisan P, Valenti G, Calvieri S. 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.
- Barker 2011** Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, van Hoogstraten H, Reich K. Efficacy and safety of infiximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol.* 2011 Nov;165(5):1109-17.
- Blasco 2009** Blasco AJ, Lazaro P, Ferrandiz C, Garcia-Diez A, Liso J. Efficiency of biologic agents in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2009 Nov;100(9):792-803.
- Chaudhari 2001** Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infiximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2001 Jun 9;357(9271):1842-7.
- Chi 2014** Chi CC, Wang SH. Efficacy and cost-efficacy of biologic therapies for moderate to severe psoriasis: a meta-analysis and cost-efficacy analysis using the intention-to-treat principle. *Biomed Res Int.* 2014;2014:862851. doi: 10.1155/2014/862851.
- de Portu 2010** de Portu S, Del Giglio M, Altomare G, Arcangeli F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Lotti T, Martini P, Peserico A, Simonacci M, Vena GA, Girolomoni G. Cost-effectiveness analysis of TNF-alpha blockers for the treatment of chronic plaque psoriasis in the perspective of the Italian health-care system. *Dermatol Ther.* 2010 Jan-Feb;23 Suppl 1:S7-13. doi: 10.1111/j.1529-8019.2009.01280.x.
- De Vries 2013** De Vries A, Nijsten T, Opmeer B, Bonnerjee H, De Kort W, Horvath B, De Jong E, Van Busschbach J, Visser M, Spuls P. An independent prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infiximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (2013) 27 SUPPL. 4 (2).*
Evidence Review Group Report commissioned by the NHS R&D HTA Programme on behalf of NICE. Infiximab for the treatment of adults with psoriasis. July 2007.
http://www.nets.nihr.ac.uk/_data/assets/pdf_file/0017/82502/ERGReport-06-67-01.pdf
- ERG Report 2009** Loveman E, Turner D, Hartwell D, Cooper K, Clegg A. Infiximab for the treatment of adults with psoriasis. *Health Technol Assess.* 2009 Jun;13 Suppl 1:55-60. doi: 10.3310/hta13suppl1/09.
- Feldman 2005** Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo C, Patel K, Menter A, Gottlieb AB. Infiximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebocontrolled trial. *Br J Dermatol.* 2005 May;152(5):954-60.
- Ferrandiz 2012** Ferrandiz C, Garcia A, Blasco AJ, Lazaro P. Cost-efficacy of adalimumab, etanercept, infiximab and ustekinumab formoderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Jun;26(6):768-77. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04357.x.
- Gelfand 2007** Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Strom BL. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol.* 2007 Dec;143(12):1493-9.
- Gottlieb 2003** Gottlieb AB, Chaudhari U, Mulcahy LD, Li S, Dooley LT, Baker DG. Infiximab monotherapy provides rapid and sustained benefit for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Jun;48(6):829-35.
- Gottlieb 2004** Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, Bala M, Marano CW, Menter A. Infiximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Oct;51(4):534-42.
- Hankin 2010** Hankin CS, Bhatia ND, Goldenberg G, Bronstone A, Dunn JD, Burgoyne D, Knispel J, Gleeson JM, Lopes M. A comparison of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for moderate to severe psoriasis. *Drug Benefit Trends* 2010; 22(1):17-27. <http://www.consultantlive.com/medicare-reimbursement/comparison-clinical-effectiveness-and-costeffectiveness-treatments-moderate-severe-psoriasis>.
- Hankin 2005** Hankin C.S., Feldman S.R., Szczotka A., Stinger R.C., Fish L., Hankin D.L. A cost comparison of treatments of moderate to severe psoriasis. *Drug Benefit Trends* 2005 17:5(200-214)
- Kamaria 2010** Kamaria M, Liao W, Koo JY. How Long Does the Benefit of Biologics Last? An Update on Time To Relapse and Potential for Rebound of Biologic Agents for Psoriasis. *Psoriasis Forum.* 2010

- Summer;16(2):36-42.
- Liu 2012** Liu Y, Wu EQ, Bensimon AG, Fan CP, Bao Y, Ganguli A, Yang M, Cifaldi M, Mulani P. Cost per responder associated with biologic therapies for Crohn's disease, psoriasis, and rheumatoid arthritis. *Adv Ther.* 2012 Jul;29(7):620-34. doi: 10.1007/s12325-012-0035-7.
- Mauskopf 2014** Mauskopf J, Samuel M, McBride D, Mallya UG, Feldman SR. Treatment sequencing after failure of the first biologic in cost-effectiveness models of psoriasis: a systematic review of published models and clinical practice guidelines. *Pharmacoeconomics.* 2014 Apr;32(4):395-409. doi: 10.1007/s40273-014-0130-5.
- Menter 2007** Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Arnold C, Gottlieb AB. 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 Jan;56(1):31.e1-15.
- Nelson 2008** Nelson AA, Pearce DJ, Fleischer AB Jr, Balkrishnan R, Feldman SR. Cost-effectiveness of biologic treatments for psoriasis based on subjective and objective efficacy measures assessed over a 12-week treatment period. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jan;58(1):125-35.
- Nelson 2006** Nelson AA, Pearce DJ, Fleischer AB, Balkrishnan R, Feldman SR. New treatments for psoriasis: which biologic is best? *J Dermatolog Treat.* 2006;17(2):96-107.
- Ogdie 2014** Ogdie A, Haynes K, Troxel AB, Love TJ, Hennessy S, Choi H, Gelfand JM. Risk of mortality in patients with psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis: a longitudinal cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jan;73(1):149-53. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202424.
- Palota 2010** Palota T, Szepietowski JC, Pec J, Arenberger P, Giurcaneanu C, Gyulai R, Miljkovic J, Parna E, Mikazans I, Grusauskas N, Hodik M. A survey of disease severity, quality of life, and treatment patterns of biologically naive patients with psoriasis in central and eastern Europe. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2010;18(3):151-61.
- Pearce 2006** Pearce DJ, Nelson AA, Fleischer AB, Balkrishnan R, Feldman SR. The cost-effectiveness and cost of treatment failures associated with systemic psoriasis therapies. *J Dermatolog Treat.* 2006;17(1):29-37.
- Ramirez-Fort 2013** Ramirez-Fort MK, Levin AA, Au SC, Gottlieb AB. Continuous versus intermittent therapy for moderate-to-severe psoriasis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013 Jul-Aug;31(4 Suppl 78):S63-70.
- Riveros 2014** Riveros B.S., Ziegelmann P.K., Correr C.J. Cost-Effectiveness of Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: A Brazilian Public Health Service Perspective. *Value in Health Regional Issues* 2014 5(65-72).
- Reich 2005** Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE; EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005 Oct 15-21;366(9494):1367-74.
- Schmitt-Rau 2010** Schmitt-Rau K, Rosenbach T, Radtke MA, Augustin M. Cost-effectiveness of biological therapy in remission induction of moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology.* 2010;221(3):236-42. doi: 10.1159/000320111.
- Signorovitch 2014** Signorovitch JE, Betts KA, Yan YS, LeReun C, Sundaram M, Wu EQ, Mulani P. Comparative efficacy of biologic treatments for moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis adjusting for cross-trial differences in reference arm response. *Br J Dermatol.* 2014 Oct 7. doi: 10.1111/bjd.13437. [Epub ahead of print]
- Sizto 2009** Sizto S, Bansback N, Feldman SR, Willian MK, Anis AH. Economic evaluation of systemic therapies for moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009 Jun;160(6):1264-72. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08962.x.
- Spandonaro 2014** Spandonaro F, Ayala F, Berardesca E, Chimenti S, Girolomoni G, Martini P, Peserico A, Polistena B, Puglisi Guerra A, Vena GA, Altomare G, Calzavara Pinton P. The cost effectiveness of biologic therapy for the treatment of chronic plaque psoriasis in real practice settings in Italy. *BioDrugs.* 2014 Jun;28(3):285-95. doi: 10.1007/s40259-014-0084-3.
- Torii 2010** 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 Jul;59(1):40-9.
- Woolacott 2006** Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Kainth A, Khadjesari Z, Bravo Vergel Y, et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess* 2006;10(46).
- Yang 2012** Yang HZ, Wang K, Jin HZ, Gao TW, Xiao SX, Xu JH, Wang BX, Zhang FR, Li CY, Liu XM, Tu CX, Ji SZ, Shen Y, Zhu XJ. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chin Med J (Engl).* 2012 Jun;125(11):1845-51.
- Zug 1995** Zug KA, Littenberg B, Baughman RD, Kneeland T, Nease RF, Sumner W, O'Connor GT, Jones R, Morrison E, Cimis R. Assessing the preferences of patients with psoriasis. A quantitative, utility approach. *Arch Dermatol.* 1995 May;131(5):561-8.

14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza Ekonomiczna „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu Remsima® (infliksymb) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego w warunkach polskich”, [redacted]; Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Kraków, styczeń 2015 r.;
- Zal. 2. Analiza Kliniczna – Przegląd Systematyczny Badań „Produkt leczniczy Remsima® (infliksymb, 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)”, [redacted]; Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Kraków, grudzień 2014 r.;
- Zal. 3. Analiza Problemu Decyzyjnego „Produkt leczniczy Remsima® (infliksymb, 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)”, [redacted]; Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Kraków, styczeń 2015 r.;
- Zal. 4. Analiza Racjonalizacyjna „Stosowanie produktu leczniczego Remsima® (infliksymb) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego w warunkach polskich”, [redacted], Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Kraków, styczeń 2015 r.;
- Zal. 5. Analiza Wpływu Na System Ochrony Zdrowia „Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorców decyzji o finansowaniu produktu Remsima® (infliksymb) w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego”, [redacted]; Centrum HTA Sp. z o.o. Spółka komandytowa, Kraków, styczeń 2015 r.
- Zal. 6. Przegląd interwencji alternatywnych refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (poniżej).

Tabela 93. Przegląd interwencji refundowanych we wskazaniu leczenie łuszczycy na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2015 r. [<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>]

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Limit finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	5909990005055	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4155,84	4363,63	B.35.; B.33.; B.36.; B.32.; B.47.	bezpłatne	0,00

Substancja czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Limit finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990618255	1050.2, blokery TNF - etanercept	3996,0	4195,8	B.35.; B.33.; B.36.; B.47.	bezpłatne	0,00
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz. (+8gazik.z alkoh.)	5909990712755	1050.2, blokery TNF - etanercept	3996,0	4195,8		bezpłatne	0,00
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990777938	1050.2, blokery TNF - etanercept	1998,0	2097,9		bezpłatne	0,00
	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	5909990880881	1050.2, blokery TNF - etanercept	799,2	839,16	B.33.	bezpłatne	0,00

B.35. - Leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ŁZS) (ICD-10 L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3)

B.33. - Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (ICD-10 M 05, M 06, M 08)

B.36. - Leczenie inhibitorami TNF alfa świadczenioborców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK) (ICD-10 M 45)

B.32. - Leczenie choroby Leśniowskiego - Crohna (chLC) (ICD-10 K 50)

B.47. - Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)

[Źródło: Obwieszczenie MZ]