

# **ANALIZA EKONOMICZNA**

## **ADALIMUMAB (HUMIRA®) W LECZENIU DOROSŁYCH Z ŁUSZCZYCĄ PLACKOWATĄ**

Wersja 2.0



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z procedurami [REDACTED] analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Korekta merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.**

ul. Postępu 21B  
02-696 Warszawa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## SPIS TREŚCI

<b>Słowniczek i spis skrótów .....</b>	<b>5</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Wstęp .....</b>	<b>11</b>
1.1. Cel .....	11
1.2. Problem zdrowotny .....	11
1.3. Interwencja oceniana .....	13
1.4. Uzasadnienie wyboru komparatora .....	14
1.5. Charakterystyka komparatorów .....	14
1.6. Uzasadnienie metodyki analizy opłacalności.....	17
<b>2. Metodyka i dane źródłowe .....</b>	<b>19</b>
2.1. Technika analityczna / struktura modelu .....	19
2.2. Populacja docelowa .....	21
2.3. Charakterystyka początkowa pacjentów i dawkowanie leków biologicznych.....	21
2.4. Perspektywa analizy .....	24
2.5. Horyzont czasowy analizy.....	25
2.6. Efekty zdrowotne.....	25
2.7. Czas przeżycia.....	40
2.8. Użyteczności stanów zdrowia .....	41
2.9. Koszty leczenia .....	47
2.10. Dyskontowanie.....	55
2.11. Korekta połowy cyklu .....	55
2.12. Próg opłacalności.....	55
2.13. Analiza wrażliwości .....	56
<b>3. Charakterystyka modelu.....</b>	<b>59</b>
3.1. Założenia.....	59
3.2. Struktura modelu.....	62
3.3. Opcje modelu .....	64
.....	66
.....	66
.....	74



## SŁOWNICZEK I SPIS SKRÓTÓW

<b>ADA</b>	Adalimumab
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna ( <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i> )
<b>BSA</b>	Powierzchnia ciała ( <i>Body Surface Area</i> )
<b>CEAC</b>	Krzywa opłacalności ( <i>Cost - Effectiveness Acceptability Curve</i> )
<b>CER</b>	Współczynnik kosztów - efektywności ( <i>Cost - Effectiveness Ratio</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>CUA</b>	Analiza kosztów - użyteczności ( <i>Cost - Utility Analysis</i> )
<b>CMA</b>	Analiza minimalizacji kosztów ( <i>Cost minimization analysis</i> )
<b>CUR</b>	Współczynnik kosztów - użyteczności ( <i>Cost - Utility Ratio</i> )
<b>DLQI</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla chorób dermatologicznych ( <i>Dermatology Life Quality Index</i> )
<b>ETA</b>	Etanercept
<b>ETA50</b>	Etanercept podawany w dawce 50 mg/tydzień
<b>ETA100</b>	Etanercept podawany w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu przez pierwsze 12 tygodni, a następnie 50 mg/tydzień
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem ( <i>EuroQol</i> )
<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów - efektywności ( <i>Incremental Cost - Effectiveness Ratio</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów - użyteczności ( <i>Incremental Cost - Utility Ratio</i> )

<b>INF</b>	Infliksymab
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>LY</b>	Lata życia ( <i>Life Years</i> )
<b>MR</b>	Względny współczynnik śmiertelności ( <i>Mortality ratio</i> )
<b>MTC</b>	Metaanaliza sieciowa ( <i>Mixed Treatment Comparison</i> )
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PASI</b>	Wskaźnik rozległości i nasilenia zmian skórnych w łuszczycy ( <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> )
<b>PASI%</b>	Procentowa poprawa wskaźnika PASI w stosunku do wartości bazowej ( <i>Percentage Change in PASI Score</i> )
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PSA</b>	Probabilistyczna analiza wrażliwości ( <i>Probability Sensitivity Analysis</i> )
<b>PUVA</b>	Fotokemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów ( <i>Psoralen Ultra - Violet A</i> )
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jego jakością ( <i>Quality - Adjusted Life Year</i> )
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds Ratio</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>SE</b>	Błąd standardowy ( <i>Standard Error</i> )
<b>SF-36</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem ( <i>Short Form Health Survey</i> )
<b>UST</b>	Ustekinumab
<b>VBA</b>	Język programowania VBA ( <i>Visual Basic for Applications</i> )

## STRESZCZENIE

**Cel** Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności adalimumabu (Humira®)  
[REDAKTED]

**Metodyka analizy** Analiza ekonomiczna poprzedzona została analizą kliniczną, z której zaczerpnięto dane o efektywności analizowanych interwencji. [REDAKTED]

Na potrzeby analizy ekonomicznej opracowano kohortowy model Markowa z cyklem w modelu o długości [REDAKTED]. W analizie uwzględniono [REDAKTED] horyzont czasowy. W modelu uwzględniono następujące stany zdrowia: aktywne leczenie biologiczne, brak leczenia biologicznego, stan niskiej aktywności choroby lub remisji oraz zgon pacjenta.

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu wyznaczono na podstawie wyników badań odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych.

Schematy dawkowania porównywanych leków oraz zużycie świadczeń medycznych wykonywanych w trakcie terapii biologicznej ustalone zostały na podstawie charakterystyk produktu leczniczego (ChPL) poszczególnych interwencji oraz zapisów projektu PL. [REDAKTED]

[REDAKTED]

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. Uwzględniono koszty leków biologicznych, ich podania, monitorowania terapii oraz leczenia wspomagającego w przypadku braku uzyskania odpowiedzi na leczenie biologiczne. W analizie uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% oraz dyskontowanie efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%.

Wyznaczono inkrementalne efekty zdrowotne, inkrementalne koszty, a także inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności. W przypadku uzyskania braku istotnych statystycznie różnic w efektach zdrowotnych, przeprowadzono dodatkowo analizę minimalizacji kosztów.

[Redacted text block]

W celu oceny niepewności wyników uzyskanych w analizie deterministycznej przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, w której oszacowano przedziały ufności dla efektów zdrowotnych i kosztów, a także prawdopodobieństwo opłacalności interwencji w warunkach polskich. Przyjęto, że próg opłacalności w Polsce wynosi 105 801 zł (trzykrotność produktu krajowego brutto per capita).

Niepewność związaną z oszacowaniem parametrów wejściowych modelu oceniono w jednokierunkowych analizach wrażliwości przeprowadzonych dla kluczowych zmiennych, których oszacowania cechowały się największą niepewnością.

**Wyniki analizy**

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wnioski**

[Redacted text block]

# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności stosowania adalimumabu (Humira®)

[REDACTED]

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe).

**Populacja:** [REDACTED]

**Interwencja:** adalimumab (ADA).

**Komparator:** [REDACTED]

**Wyniki:** [REDACTED]

Dodatkowo w analizie wyznaczono ceny progowe, dla których ADA staje się terapią opłacalną. W pliku obliczeniowym analizy dostępne są dodatkowo wyniki w zakresie średniego czasu aktywnego leczenia i średniego czasu trwania remisji.

## 1.2. Problem zdrowotny

Łuszczycą to niezakaźna choroba grudek-złuszczająca związana z procesami zapalno-proliferacyjnymi zachodzącymi w skórze. Ma przebieg przewlekły i nawrotowy. [1] Manifestuje się zazwyczaj występowaniem na skórze żywoczerwonych blaszek pokrytych srebrzystymi łuskami. [2]

Łuszczyca jest jedną z najczęstszych chorób skóry. Najczęściej spotyka się ją u rasy białej, nieco rzadziej u Azjatów, a najrzadziej u rasy czarnej. Najwyższą chorobowość odnotowuje się w północnych regionach Rosji i w Norwegii (5-10% populacji), umiarkowaną w Niemczech, Danii czy Stanach Zjednoczonych (2-3% populacji), nieco niższą w Wielkiej Brytanii (ok. 1,5% populacji), a tylko sporadycznie spotyka się ją u rdzennej ludności obu Ameryk i w Afryce. Szacuje się, że w Polsce łuszczyca występuje u około 2% populacji, z czego około 160 000 osób objętych jest leczeniem finansowanym przez NFZ (dane na 2006 r.). [2]

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 roku życia, jednak może wystąpić w każdym wieku. [2, 3]

Powstawanie zmian łuszczycowych uwarunkowane jest mechanizmami immunologicznymi uzależnionymi od wzajemnej interakcji limfocytów T i keratynocytów. Istnieją dwie teorie rozwoju łuszczycy. W pierwszej zakłada się, że keratynocyty pobudzone przez czynniki zewnętrzne produkują cytokiny aktywujące limfocyty T. Według drugiej teorii istnieje defekt immunologiczny, w wyniku którego pobudzane są keratynocyty do produkcji cytokin. Niezależnie od tego, która teoria jest bliższa rzeczywistości, bezsprzeczny wydaje się udział cytokin w procesie chorobowym, co stało się podstawą wprowadzenia leków biologicznych w terapii łuszczycy. [2, 4]

Klinicznie wyróżnia się 4 podstawowe typy łuszczycy: zwykłą, krostkową, stawową oraz erytrodemię łuszczycową. Łuszczycę dzieli się również w zależności od ciężkości choroby na postać łagodną, średnią i ciężką. Kryterium podziału stanowi powierzchnia skóry objętej zmianami, aczkolwiek nie ma precyzyjnych zasad podziału na poszczególne stadia zaawansowania. Najczęściej postać średniociężką rozpoznaje się, gdy zmiany zajmują ponad 10% powierzchni skóry, lub gdy wskaźnik PASI wynosi od 10 do 20 punktów, a postać ciężką, gdy zmiany skórne zajmują powyżej 20% powierzchni, lub gdy wskaźnik PASI jest wyższy niż 20 punktów. [5]

Łuszczyca jest chorobą przewlekłą, trwającą przez całe życie, z okresami remisji i zaostrzeń. Przebieg jest zmienny, nawet u chorych nieleczonych. [6]

Łuszczyca rzadko stanowi zagrożenie dla życia, jednakże często powoduje niezdolność do pracy zawodowej, jak również może doprowadzić do inwalidztwa fizycznego. [1] Łuszczyca w sposób bezpośredni prawdopodobnie nie zwiększa śmiertelności, aczkolwiek nie jest wykluczony wpływ pośredni, gdyż w tej grupie chorych obserwuje się znacznie wyższe niż w populacji ogólnej zużycie alkoholu i częstsze palenie papierosów. [7] Wiadomo natomiast, że zmiany łuszczycowe mają niekorzystny wpływ na jakość życia. W badaniu przeprowadzonym w populacji norweskiej stwierdzono, że pacjenci z łuszczycą mają niższe wskaźniki jakości życia (wg SF-36) niż osoby z populacji ogólnej. [8]

### 1.3. Interwencja oceniana

Adalimumab (Humira®) dostępny jest w postaci ampułkostrzykawkę jednokrotnego użytku, zawierających 40 mg leku oraz fiolek 0,8 ml (dawka pojedyncza) zawierających 40 mg leku. [9]

Adalimumab wskazany jest w leczeniu:

- łuszczycy plackowatej w stopniu zaawansowania umiarkowanym lub ciężkim u dorosłych, którzy nie wykazali odpowiedzi na innego rodzaju leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat lub metodę PUVA lub jest ono u nich przeciwwskazane lub go nie tolerują,
- reumatoidalnym zapaleniu stawów u dorosłych,
- wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów,
- łuszczycowym zapaleniu stawów u dorosłych,
- zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa u dorosłych,
- chorobie Leśniowskiego-Crohna. [9]

Zalecana dawka adalimumabu u dorosłych z łuszczycą plackowatą wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień. Należy ponownie dokładnie rozważyć czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tygodni, jeśli pacjent nie reaguje na leczenie w tym okresie. [9]

Aktualnie adalimumab w Polsce finansowany jest ze środków publicznych w ramach następujących programów lekowych:

- leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (kod 03.0000.332.02, rozpoznanie kliniczne K50),
- leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (kod 03.0000.333.02, rozpoznanie kliniczne M05, M06, M08),
- leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (kod: 03.0000.335.02, rozpoznanie kliniczne L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3),
- leczenie inhibitorami TNF $\alpha$  świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (kod 03.0000.336.02, rozpoznanie kliniczne M 45). [9]

Dodatkowo lek był od 1 lipca 2010 roku finansowany w terapii ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (zdefiniowanej jako PASI > 10, BSA > 10 i DLQI > 10) w ramach świadczeń wykonywanych w obrębie grupy JGP „Ciężka łuszczycza” [10], zaś od 6 kwietnia 2011 roku [11] jest finansowany w ramach Katalogu świadczeń do sumowania NFZ jako lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia (kod produktu - 5.53.01.0001430). Terapia adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i ustekinumabem może odbywać się wyłącznie w warunkach szpitalnych, przy czym każdorazowo wymagane jest odbycie przez pacjenta hospitalizacji, która rozliczana jest w ramach Katalogu świadczeń odrębnych (kod produktu: 5.52.01.0001490) jako Hospitalizacja związana z terapią

biologiczną ciężkiej łuszczycy [12]. Definicja ciężkiej łuszczycy obejmuje pacjentów z PASI, DLQI i BSA > 10.

## 1.4. Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [13] komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim leki, które mogą zostać zastąpione w praktyce klinicznej przez interwencję ocenianą.

Aktualnie w ramach leczenia łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi finansowane są: adalimumab, etanercept, infliksymab (będące inhibitorami TNF) i ustekinumab (będący inhibitorem IL12/23) [9, 14–16]. Leki biologiczne w łuszczycy finansowane są w ramach Katalogu świadczeń do sumowania NFZ jako lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia. [11] Wobec powyższego wymienione leki biologiczne stanowią interwencje, które należy rozważyć w pierwszej kolejności pod kątem możliwości zastąpienia ich w terapii łuszczycy plackowatej przez adalimumab.

Biorąc pod uwagę powyższe uwarunkowania, w analizie ekonomicznej dokonano porównania adalimumabu z pozostałymi lekami biologicznymi finansowanymi aktualnie w Polsce (ETA, INF, UST).

## 1.5. Charakterystyka komparatorów

### 1.5.1. Etanercept

Etanercept (nazwa handlowa Enbrel®) jest białkiem receptorowym p75Fc wiążącym się z ludzkim czynnikiem martwicy nowotworów wytwarzanym metodą rekombinacji DNA z wykorzystaniem systemu ekspresji genu ssaków w komórkach jajnika chomika chińskiego. [14] Etanercept (ETA) wskazany jest w leczeniu:

- łuszczycy plackowatej w stopniu zaawansowania umiarkowanym lub ciężkim u dorosłych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mają przeciwwskazania do leczenia lub wykazują brak tolerancji na inne formy terapii układowej, włączając cyklosporynę, metotreksat lub naświetlenie ultrafioletem A z wykorzystaniem psoralenów (PUVA),
- reumatoidalnym zapaleniu stawów u dorosłych,
- wielostawowego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów,
- łuszczycowego zapalenia stawów,
- zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa. [14]

Aktualnie etanercept w Polsce finansowany jest ze środków publicznych w ramach następujących programów lekowych:

- leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (kod 03.0000.333.02, rozpoznanie kliniczne M05, M06, M08),
- leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (kod: 03.0000.335.02, rozpoznanie kliniczne L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3),
- leczenie inhibitorami TNF $\alpha$  świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (kod 03.0000.336.02, rozpoznanie kliniczne M 45). [14]

Dodatkowo lek był od 1 lipca 2010 roku finansowany w terapii ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (zdefiniowanej jako PASI > 10, BSA > 10 i DLQI > 10) w ramach świadczeń wykonywanych w obrębie grupy JGP „Ciężka łuszczycza” [10], zaś od 6 kwietnia 2011 roku [11] jest finansowany w ramach Katalogu świadczeń do sumowania NFZ jako lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia (kod produktu - 5.53.01.0001430).

### 1.5.2. Infliksymab

Infliksymab (nazwa handlowa Remicade®) jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wytwarzanym przy zastosowaniu technologii rekombinacji DNA. Jest to lek o działaniu przeciwzapalnym. Ma postać proszku, z którego sporządza się roztwór do wlewu dożylnego. 1 fiolka produktu zawiera 100 mg infliksymabu. [15] Infliksymab (INF) wskazany jest w leczeniu:

- łuszczycy plackowatej w stopniu zaawansowania umiarkowanym lub ciężkim u dorosłych, którzy nie wykazali odpowiedzi na innego rodzaju leczenie systemowe, w tym cyklosporynę, metotreksat lub metodę PUVA lub jest ono u nich przeciwwskazane lub go nie tolerują,
- reumatoidalnym zapaleniu stawów u dorosłych,
- wielostawowym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów,
- łuszczycowym zapaleniu stawów u dorosłych,
- zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa u dorosłych,
- chorobie Leśniowskiego - Crohna. [15]

Rekomendowana dawka leku w łuszczycy plackowatej wynosi 5 mg/kg masy ciała w pojedynczym dożylnym wlewie, kolejne dawki 5 mg/kg masy ciała podaje się po 2 i 6 tygodniach od pierwszego wlewu, a następnie co 8 tygodni. Zgodnie z wytycznymi rejestracyjnymi jeśli pacjent nie zareaguje na

leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek) nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu. [15] Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi terapii łuszczycy [17], leczenie infliksymabem nie powinno być kontynuowane powyżej 10 tygodnia u pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie. Zalecenia wytycznych są zgodne z opinią eksperta w dziedzinie dermatologii.

Od 1 lipca 2012 roku infliksymab w Polsce finansowany jest ze środków publicznych w ramach następujących programów lekowych:

- leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna (kod 03.0000.332.02, rozpoznanie kliniczne K50),
- leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (kod 03.0000.333.02, rozpoznanie kliniczne M05, M06, M08),
- leczenie łuszczycowego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym (kod: 03.0000.335.02, rozpoznanie kliniczne L 40.5, M 07.1, M 07.2, M 07.3),
- leczenie inhibitorami TNF $\alpha$  świadczeniobiorców z ciężką, aktywną postacią zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (kod 03.0000.336.02, rozpoznanie kliniczne M 45). [15]

Dodatkowo lek był od 1 lipca 2010 roku finansowany w terapii ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (zdefiniowanej jako PASI > 10, BSA > 10 i DLQI > 10) w ramach świadczeń wykonywanych w obrębie grupy JGP „Ciężka łuszczycyca” [10], zaś od 6 kwietnia 2011 roku [11] jest finansowany w ramach Katalogu świadczeń do sumowania NFZ jako lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia (kod produktu - 5.53.01.0001430). Infliksymab nie jest dostępny w Polsce w obrocie aptecznym.

### 1.5.3. Ustekinumab

Ustekinumab (nazwa handlowa Stelara®) jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1k przeciwko interleukinie (IL-12/23), wytworzonym w linii komórkowej mysiego szpiczaka z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA. Lek jest dostępny w postaci fiolek jednorazowego użytku zawierających 45 mg substancji czynnej w 0,5 ml roztworu do wstrzyknięć. [16]

Ustekinumab (UST) wskazany jest w leczeniu osób dorosłych z łuszczycą plackowatą w stopniu zaawansowania umiarkowanym lub ciężkim, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA. [16]

Zalecana dawka leku wynosi 45 mg podawana podskórnie, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Dla pacjentów z masą ciała przekraczającą 100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórnie, podawana w tym samym schemacie. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28 tygodnia terapii. [16]



Aktualnie ustekinumab nie jest finansowany ze środków publicznych w ramach żadnego z dostępnych w Polsce programów lekowych. Lek był od 1 lipca 2010 roku finansowany w terapii ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (zdefiniowanej jako PASI > 10, BSA > 10 i DLQI > 10) w ramach świadczeń wykonywanych w obrębie grupy JGP „Ciężka łuszczycyca” [10], zaś od 6 kwietnia 2011 roku [11] jest finansowany w ramach Katalogu świadczeń do sumowania NFZ jako lek lub wyrób medyczny nie zawarty w kosztach świadczenia (kod produktu - 5.53.01.0001430). Ustekinumab nie jest dostępny w Polsce w obrocie aptecznym.

## 1.6. Uzasadnienie metodyki analizy opłacalności

Analiza ekonomiczna została poprzedzona i oparta na wynikach analizy klinicznej [18], której celem było zgromadzenie dowodów naukowych pozwalających na wiarygodne wnioskowanie o efektywności klinicznej adalimumabu względem wybranych komparatorów w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu ciężkim u dorosłych.

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

## 2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

### 2.1. Technika analityczna / struktura modelu

W ramach przeprowadzanej analizy opracowano kohortowy model Markowa z [REDACTED] horyzontem czasowym oraz długością cyklu równą 4 tygodnie. Wybór typu modelu i długości cyklu został podyktowany specyfiką analizowanego problemu zdrowotnego oraz schematem postępowania terapeutycznego określonym zgodnie z zapisami projektu PL [20] oraz projektu zdrowotnego świadczenia gwarantowanego leczenia łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi [21]. Szczegółowe uzasadnienie wyboru horyzontu czasowego przedstawiono w rozdziale 2.5.

W modelu wyróżniono następujące zdarzenia:

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

Zaimplementowany model skonstruowano przy uwzględnieniu [REDACTED] horyzontu czasowego. Przebieg leczenia biologicznego modelowany jest za pomocą rozkładu kohorty określonego dla poszczególnych cykli modelu zgodnie ze schematem postępowania określonym w projekcie PL [20] oraz rozkładami czasów wystąpienia wyróżnionych w modelu zdarzeń.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKTOWANE] Zgodnie z zapisami wspomnianego projektu jakim dysponowali analitycy w momencie przygotowania pierwszej wersji analizy, przyjęte założenie było zgodne z zapisem projektu programu lekowego

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Po sprawdzeniu odpowiedzi na leczenie, u części pacjentów w wyniku leczenia choroba przejdzie w stan niskiej aktywności lub remisji (stan ten utożsamiany jest w modelu z uzyskaniem odpowiedzi PASI90). Stosowana dotychczas terapia biologiczna jest w tym przypadku przerywana. U chorych, którzy uzyskali adekwatną odpowiedź na leczenie (jednak bez przejścia do stanu niskiej aktywności choroby lub remisji), zastosowana terapia biologiczna jest kontynuowana przez długość czasu modelowaną za pomocą krzywych czasu do przerwania terapii biologicznej określonej w tej populacji chorych oszacowaną na podstawie wyników odnalezionych badań obserwacyjnych. U pacjentów, u których terapia nie przyniesie oczekiwanych rezultatów (brak odpowiedzi na leczenie), terapia jest przerywana. W modelu nie uwzględniono możliwości ponownego podjęcia terapii biologicznej w tej grupie pacjentów, natomiast w pozostałych cyklach w modelu stosowana jest u nich terapia wspomagająca (metotreksat). U pacjentów, u których wystąpiła remisja choroby, możliwe jest wystąpienie nawrotu. W analizie czas do wystąpienia nawrotu u pacjentów z remisją modelowano zgodnie z odnalezionymi danymi dotyczącymi czasu trwania remisji choroby w populacji pacjentów z łuszczycą leczonych biologicznie przed uzyskaniem remisji. Założono, że w przypadku wystąpienia remisji u pacjentów nie jest podejmowane żadne leczenie. W przypadku wystąpienia nawrotu choroby po uzyskaniu remisji, pacjenci rozpoczynają kolejny cykl terapii lekiem, w wyniku stosowania którego wystąpiła remisja choroby. W każdym z cykli modelu możliwy jest również zgon pacjenta. Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów obliczono kompilując dane dotyczące współczynników śmiertelności dla łuszczycy oraz dane z tablic trwania życia z 2010 roku opublikowanych przez GUS [22].

Jako miarę efektów zdrowotnych przyjęto lata życia skorygowane jego jakością (QALY). Każdej interwencji rozważanej w analizie przyporządkowano także koszty porównywanych terapii obejmujące: koszty leków biologicznych, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii, koszty kwalifikacji do terapii biologicznej oraz koszty leczenia wspomagającego.

Model został wykonany w programie MS Excel 2010. Obliczenia w modelu zostały zaimplementowane jako aplikacja języka Visual Basic for Applications (VBA). Szczegółowy opis struktury modelu przedstawiono w rozdz. 3.2.

## 2.2. Populacja docelowa

[REDACTED]

Aktualne kryteria finansowania leków biologicznych łuszczycy wskazują wartości wskaźników PASI, DLQI oraz BSA > 10 [11]. W większości badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej kryteria włączenia pacjentów były zbliżone do aktualnych kryteriów refundacyjnych lub świadczące o niższym poziomie zaawansowania choroby. [REDACTED]

[REDACTED]

## 2.3. Charakterystyka początkowa pacjentów i dawkowanie leków biologicznych

Cechy charakteryzujące populację chorych na łuszczycę pospolitą mające wpływ na wyniki analizy (masa ciała, wiek, płeć) odpowiadają próbom badań odnalezionych w ramach analizy efektywności klinicznej [18], na podstawie których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji. Dla tych parametrów (masa ciała, wiek, płeć) wyznaczono wartości średnie ważone liczbą pacjentów (z obliczeń zostały wyłączone publikacje podające jedynie mediany).

W ramach analizy poszukiwano polskich danych dotyczących charakterystyki początkowej pacjentów (w badaniach odnalezionych w trakcie przeszukań baz informacji medycznych przeprowadzonych na potrzeby analizy wpływu na budżet [23]). Nie [REDACTED]

[REDACTED] W analizie uznano, że pacjenci najbliższej odpowiadający definicji populacji docelowej uwzględnieni zostali w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej, na podstawie których określono również efektywność poszczególnych interwencji. Możliwe jest, że charakterystyka wejściowa pacjentów uwzględnionych w tych badaniach odbiega od charakterystyki początkowej pacjentów z populacji docelowej. Niemniej jednak uznano, że badania kliniczne uwzględnione w ramach analizy klinicznej są najlepszym dostępnym źródłem danych

pozwalającym na oszacowanie wartości parametrów charakterystyki pacjentów. Szczegółowe dane dotyczące kryteriów włączenia pacjentów w uwzględnionych badaniach klinicznych przedstawiono w analizie klinicznej.

W analizie przyjęto, że parametry dotyczące charakterystyki początkowej pacjentów w rozważanej populacji docelowej dotyczące masy ciała i wieku mają rozkład normalny, natomiast parametr dotyczący płci pacjentów ma rozkład beta o parametrach odpowiadających wyznaczonym wartościom. Szczegółowe wartości parametrów z poszczególnych badań zostały przedstawione w aneksie (rozdz. 13.2).

**Tabela 1.**  
Charakterystyka początkowa pacjentów

Parametr	Średnia	SE	SD*
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* Do obliczeń wykorzystano jedynie wartość błędu standardowego dla masy ciała pacjentów. Dla pozostałych parametrów dotyczących charakterystyki początkowej pacjentów obliczenie SD nie było potrzebne.

Poniżej przedstawiono zestawienie danych dotyczących dawkowania leków biologicznych uwzględnionych w analizie.

**Tabela 2.**  
Dawkowanie leków biologicznych na podstawie wskazań rejestracyjnych [9, 14–16]

	Charakterystyka	Schemat dawkowania
ADA	dawka jednorazowa	początkowo 80 mg, w 1. tyg. terapii i później 40 mg
	częstość podania	co 2 tygodnie
	droga podania	podskórnie
ETA	dawka jednorazowa	25 mg / 50 mg (tylko przed oceną efektywności terapii) 50 mg
	częstość podania	2 razy w tygodniu 1 raz w tygodniu
	droga podania	podskórnie
INF	dawka jednorazowa	5 mg/kg masy ciała
	częstość podania	0. 2. i 6. tydzień, a następnie co 8 tygodni
	droga podania	dożylnie
UST	dawka jednorazowa	45 mg (90 mg dla pacjentów > 100 kg masy ciała)
	częstość podania	0. i 4. tydzień, a następnie co 12 tygodni
	droga podania	podskórnie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Poniżej przedstawiono zestawienie dawkowania leków biologicznych przyjmowanego w obliczeniach analizy.

**Tabela 3.**  
**Dawkowanie leków biologicznych – wartości stosowane w analizie**

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

\* częstość podawania infliksymabu i ustekinumabu przedstawiono w poprzedniej tabeli  
 \*\* średnią dawkę ustekinumabu obliczono na podstawie rozkładu masy ciała pacjentów  
 x – oznacza, że w analizie zastosowano dawkowanie zgodne z założeniami ze scenariusza podstawowego

## 2.4. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki. Ze względu na planowany sposób finansowania adalimumabu w leczeniu łuszczycy – finansowanie w ramach programu lekowego – dla leków biologicznych nie dochodzi do współpłacenia przez płatnika publicznego i pacjentów.

Jedynym kosztem uwzględnionym w analizie, który jest współdzielony przez płatnika publicznego i pacjentów, jest koszt terapii wspomagającej (w przypadku braku/utruty odpowiedzi w analizie założono, że pacjenci stosują metotreksat). Średni koszt dziennej dawki metotreksatu ponoszony przez pacjentów jest niewielki (wynosi 0,10 zł) i nie ma wpływu na wartość inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Z tego względu w analizie przyjęto, że jest to koszt pomijalny i nie uwzględniono go w obliczeniach podstawowych. W aneksie (rozdz. 13.9) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu całkowitego kosztu płatnika i pacjentów za metotreksat. Uzyskane wyniki nie różnią się od wyników analizy podstawowej, co potwierdza słuszność przyjętego założenia.



W konsekwencji przyjętej perspektywy w analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, gdyż NFZ finansuje tylko procedury medyczne. Konsekwencją przyjętej perspektywy analizy jest pominięcie kosztów pośrednich, a także kosztów bezpośrednich niemedycznych.

## 2.5. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono przy założeniu [REDAKTOWANE]. Łuszczycą jest chorobą o charakterze przewlekłym, mogącą mieć wpływ na długość przeżycia chorych. Nie odnaleziono jednak danych wskazujących na zróżnicowany wpływ ocenianych interwencji na śmiertelność pacjentów. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Dodatkowo przyjęcie dłuższego horyzontu czasowego, ze względu na brak długoterminowych badań w zakresie uwzględnionych w analizie parametrów w populacji pacjentów z łuszczycą, prowadziłyby do wzrostu niepewności przeprowadzonych oszacowań i spowodować znaczące obniżenie wiarygodności uzyskanych wyników.

## 2.6. Efekty zdrowotne

### 2.6.1. Wprowadzenie

W analizie uwzględniono następujące dane dotyczące efektywności leczenia łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi:

- efektywność ocenianych interwencji mierzona jako procent poprawy w skali PASI (PASI90, PASI75 i PASI50, gdzie przykładowo PASI90 oznacza przynajmniej 90% poprawę w skali PASI),
- prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie (po wcześniejszym uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie, ale nie remisji choroby) wyznaczone na podstawie krzywych czasu trwania terapii lekami biologicznymi,
- prawdopodobieństwo nawrotu choroby po remisji wyznaczone na podstawie krzywych czasu trwania remisji choroby.

Algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu łuszczycy plackowatej z zastosowaniem uwzględnionych leków biologicznych (ADA, ETA, INF, UST) określono na podstawie zapisów projektu PL „Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem” uzyskanego od Zamawiającego [20], projektu PL „Leczenia łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” [21] oraz charakterystyk produktu leczniczego (ChPL) analizowanych preparatów [9, 14–16].

U pacjentów z łuszczycą plackowatą, u których stosowane jest aktywne leczenie biologiczne, wymagana jest regularna kontrola odpowiedzi terapeutycznej, a w przypadku stwierdzenia braku poprawy stanu zdrowia pacjenta zgodnie z przyjętymi w PL kryteriami, przerwanie terapii.

[REDACTED]

Efektywność porównywanych leków wyznaczono na podstawie metaanalizy wyników randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej [18]. W analizie wykorzystano informacje o odsetku pacjentów, u których stwierdzono poprawę wartości wskaźnika PASI (PASI90, PASI75, PASI50). Uzyskane wartości zostały wykorzystane do określenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie biologiczne oraz wejścia w stan niskiej aktywności choroby lub remisji choroby.

[REDACTED]. Dane takie zdigitalizowano za

pomocą programu xyExtract wersja 4.1 (2008).

Modelowanie efektów leczenia do momentu odpowiedzi na leczenie odbywa się w modelu za pomocą wartości ilorazów szans (OR, ang. *odds ratio*) zastosowanych do danych dotyczących naturalnego przebiegu choroby. Zmianę PASI w naturalnym przebiegu choroby oszacowano na podstawie wyników zdrowotnych dla placebo raportowanych w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie. W tym celu dla każdej odpowiedzi (definiowanej przez zmianę PASI) uśredniono dane dotyczące odsetka pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź z kolejnych okresów czasu. Metodyka ta jest poparta wynikami badań klinicznych, w których odpowiedź na leczenie w przypadku placebo jest zbliżona w kolejnych punktach czasowych. Szczegółowy opis sposobu przeprowadzonych obliczeń dotyczących efektywności leków przedstawiono w rozdziale 2.6.

W celu oszacowania długości czasu trwania terapii analizowanymi lekami biologicznymi przeszukano bazę Medline przez PubMed. Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. 13.3). W wyniku przeszukania odnaleziono 13 publikacji, w których raportowano dane w zakresie czasu trwania leczenia lub czasu trwania remisji. Dodatkowo przeanalizowano pod kątem przydatności badania kliniczne włączone do analizy efektywności klinicznej Wojciechowski 2012 [18] oraz badania i rejestry odnalezione w trakcie prac nad analizą wpływu na budżet [23]. Dokonano także, w sposób niesystematyczny, przeszukania zasobów Internetu.

## 2.6.2. Efektywność

W odnalezionych badaniach klinicznych nie analizowano tak zdefiniowanego punktu końcowego. Nie podano również wyników pozwalających na oszacowanie odsetka pacjentów, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie zgodnie z przyjętą w analizie definicją. W tej sytuacji na potrzebę przeprowadzanej analizy ekonomicznej przyjęto założenie, że odpowiedź na leczenie biologiczne, zdefiniowana zgodnie z zapisami PL, odpowiada uzyskaniu odpowiedzi PASI75. W jednokierunkowej analizie wrażliwości (scenariusz 2) jako kryterium oceny odpowiedzi na leczenie biologiczne przyjęto PASI50 (tj. poprawa wskaźnika PASI o co najmniej 50%). Określenie zasad oceny efektywności terapii biologicznej w oparciu o odsetki pacjentów, u których stwierdzono uzyskanie odpowiedzi PASI75 lub PASI50 pozwala modelować przebieg leczenia biologicznego na bazie dostępnych danych klinicznych. Ponadto fakt, że odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie zgodnie z definicją zawartą w projekcie PL leczenia łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi zawiera się pomiędzy odsetkami pacjentów z odpowiednio PASI50 i PASI75, umożliwia prezentację możliwego zakresu wyników analizy, zarówno ekonomicznych, jak i zdrowotnych.

W zapisach projektu PL leczenia łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi określono dodatkowo kryteria ponownego włączenia do programu pacjenta, u którego zaprzestano podawania leku biologicznego z powodu wystąpienia niskiej aktywności choroby lub remisji. Jednocześnie w dokumencie nie podano definicji tych zdarzeń. Również w dokumencie zawierającym polskie wytyczne leczenia łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi [25] nie odnaleziono definicji przytoczonych pojęć. W związku z tym na potrzeby analizy ekonomicznej przyjęto definicję odnanioną w dokumencie analizy ekonomicznej opracowanej dla porównania ustekinumabu z adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem a opiniowanym przez brytyjską agencję oceny technologii medycznych NICE [26]. Zgodnie z przytoczonym dokumentem przyjęto, iż pacjent jest w stanie niskiej aktywności choroby lub remisji w przypadku uzyskania odpowiedzi PASI90. Obrona definicja wydaje się być stosowna, zarówno ze względu na znaczną poprawę stanu zdrowia, jaką pacjent osiąga w przypadku stwierdzenia u niego odpowiedzi PASI90, jak i dostępności wiarygodnych

danych klinicznych pozwalających na modelowanie odsetka pacjentów z remisją w analizowanych punktach czasowych terapii.

[REDACTED]

### Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie biologiczne w terapii łuszczycy plackowatej

Z uwagi na zróżnicowanie w analizie definicji odpowiedzi na zastosowane leczenie w analizie danych klinicznych rozważano dane dla PASI50, PASI75 i PASI90. Modelowanie odsetka pacjentów z poszczególnymi rodzajami odpowiedzi oparto na danych zaczerpniętych z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej [18]:

- 3 badania [27–29] dla porównania adalimumabu z placebo,
- 4 badania [30–33] dla porównania etanerceptu w dawce 50 mg/tydzień z placebo,
- 6 badań [31, 32, 34–37] dla porównania etanerceptu w dawce 100 mg/tydzień z placebo,
- 4 badania [38–41] dla porównania infliksymabu z placebo,
- 2 badania [42, 43] dla porównania ustekinumabu w dawce 45 mg/tydzień z placebo,
- 2 badania [42, 43] dla porównania ustekinumabu w dawce 90 mg/tydzień z placebo,
- 1 badanie [19] dla porównania etanerceptu i ustekinumabu.

Dla każdego z badań wyznaczono odsetki pacjentów z grupy referencyjnej oraz badanej, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie. Odpowiedź na leczenie mierzona była za pomocą skali PASI (PASI50, PASI75, PASI90) w punktach czasowych odpowiadających momentom oceny nasilenia procesu łuszczycowego. [REDACTED]

[REDACTED]

Z uwagi na brak bezpośrednich porównań adalimumabu z innymi lekami biologicznymi stosowanymi w leczeniu łuszczycy plackowatej, dane dotyczące efektywności porównywanych interwencji uzyskano na podstawie wyników porównania pośredniego przeprowadzonego dla poszczególnych interwencji,





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 6.**  
Parametry efektywności dla odpowiedzi PASI90, PASI75 i PASI50 dla ADA, ETA i INF w momencie oceny odpowiedzi na leczenie

Parametr	Lek	OR (lek vs brak leczenia)	SE(lnOR)
PASI90	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PASI75	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PASI50	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Moment odpowiedzi na leczenie wynosi: 16 tydzień dla ADA, 12 tydzień dla ETA i 12 tydzień dla INF.

[REDACTED]

[REDACTED]

Wartości parametrów efektywności dla [REDACTED] odpowiadającym momentowi pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie przedstawiono w Tabela 30.

**Tabela 7.**  
Prawdopodobieństwa odpowiedzi na terapię [REDACTED]

Parametr	Lek	Odsetek pacjentów z odpowiedzią
PASI90	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
PASI75	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
PASI50	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

Na podstawie uśrednionych prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi PASI90, PASI75 i PASI50 u chorych nieleczonych aktywnie lekami biologicznymi (Tabela 5.) oraz uzyskanych wartości parametrów OR dla adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu (Tabela 6. i Tabela 7.) obliczono prawdopodobieństwa uzyskania poszczególnych odpowiedzi na leczenie w wyróżnionych punktach czasowych. W analizie podstawowej dla ustekinumabu przyjęto efektywność mniejszej dawki tego leku (45 mg) ze względu na fakt, że na taką dawkę wskazuje średnia masa ciała pacjentów z populacji docelowej. W analizie wrażliwości (scenariusz 3) przyjęto efektywność wyższej dawki ustekinumabu.

Wartości parametrów efektywności uzyskane w wyniku przeprowadzonej metaanalizy MTC oraz przyjętych założeń dla poszczególnych odpowiedzi w skali PASI oraz analizowanych leków w punkcie czasowym odpowiadającym momentowi pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie zostały wykorzystane w analizie ekonomicznej do modelowania przebiegu terapii, natomiast we wszystkich analizowanych punktach czasowych (tj. w 4., 8. i 12. tygodniu) do modelowania użyteczności stanów zdrowia (patrz rozdz. 2.8).



### 2.6.3. Utrata odpowiedzi na leczenie

Najlepszym z dostępnych sposobów prezentacji danych dotyczących czasu do wystąpienia zdarzeń są krzywe przeżycia. Z uwagi na dostępność wiarygodnych źródeł przedstawiających dane w taki sposób dla czasu do utraty odpowiedzi na leczenie, z dalszej analizy odrzucono publikacje, w których wyniki prezentowano w odmiennej formie.

W procesie przeszukania danych nie odnaleziono publikacji, w których raportowano czas do utraty odpowiedzi. Odnaleziono dane, które dotyczyły czasu trwania terapii łuszczycy lekami biologicznymi. W analizie uwzględniono tego typu dane dostosowane do prawdopodobieństwa braku odpowiedzi / remisji w momencie oceny efektywności leków. Finalnie do analizy ekonomicznej włączono 4 badania. W 3 z nich czas trwania terapii raportowano bezpośrednio na podstawie krzywych czasu przeżycia (Brunasso 2011 [44], Gniadecki 2011 [45], Clemmensen 2011 [46]), z kolei na podstawie danych zawartych w jednym z nich (Arcese 2010 [47]) udało się taką krzywą oszacować. Jednakże ze względu na fakt, iż badanie to zostało przeprowadzone w populacji pacjentów zarówno wcześniej nieleczonych, jak i wcześniej leczonych lekami biologicznymi, zaś dane dotyczące czasu trwania leczenia zostały skumulowane dla obu grup pacjentów, badanie to nie zostało uwzględnione na dalszym etapie prac. [REDACTED]

W momencie wejścia w życie programu lekowego leczenia łuszczycy pospolitej lekami biologicznymi do programu zostaną w większości włączeni pacjenci, u których ten rodzaj terapii nie był wcześniej stosowany (aktualnie w Polsce [REDACTED] pacjentów stosuje leki biologiczne w łuszczycy [48]). Zgodnie z zapisami programu, zostaną do niego także włączeni pacjenci leczeni dotychczas w ramach obowiązujących obecnie zasad. Przyjęcie założenia, że do programu lekowego zostaną włączeni pacjenci nie stosujący wcześniej leczenia biologicznego w łuszczycy powoduje wydłużenie czasu trwania terapii (zgodnie z odnalezionymi danymi, u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni biologicznie, prawdopodobieństwo przerwania terapii w czasie jest wyższe niż u pacjentów, którzy takie leczenie stosują po raz pierwszy [45, 46]). Oznacza to, że wyznaczone w analizie całkowite koszty terapii są wyższe od realnych całkowitych kosztów terapii dla każdego uwzględnionego leku biologicznego.

Jedno z odnalezionych badań (Brunasso 2011 [44]) zostało opublikowane w formie listu edytorskiego. Badanie to objęło swoim zasięgiem niewielką liczbę osób (97 pacjentów leczonych ADA, ETA lub INF, w tym zarówno pacjenci uprzednio nieleczeni lekami biologicznymi jak i po co najmniej jednej linii leczenia), nie opisano także w sposób szczegółowy założeń na podstawie których przeprowadzono stosowne obliczenia. Z tego względu zrezygnowano z uwzględnienia tego badania w finalnych obliczeniach.

Badania Gniadecki 2011 [45] oraz Clemmensen 2011 [46] zostały przeprowadzone w populacji duńskich pacjentów zarejestrowanych w bazie DERMBIO. Kryteria włączenia do każdego z badań obejmowały m.in. wartość wskaźnika PASI, DLQI lub BSA powyżej 10, obecność łuszczycy pospolitej

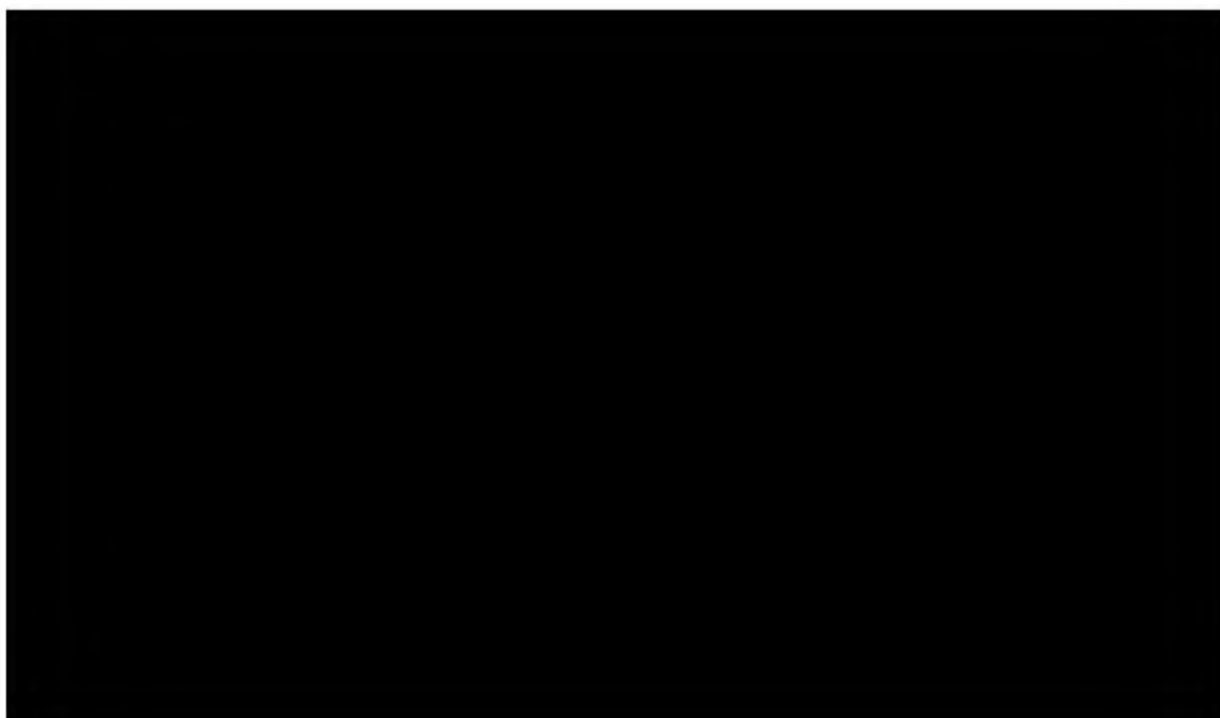
oraz brak odpowiedzi na stosowane wcześniej leczenie systemowe. Populacje włączone do tych badań były rozłączne.

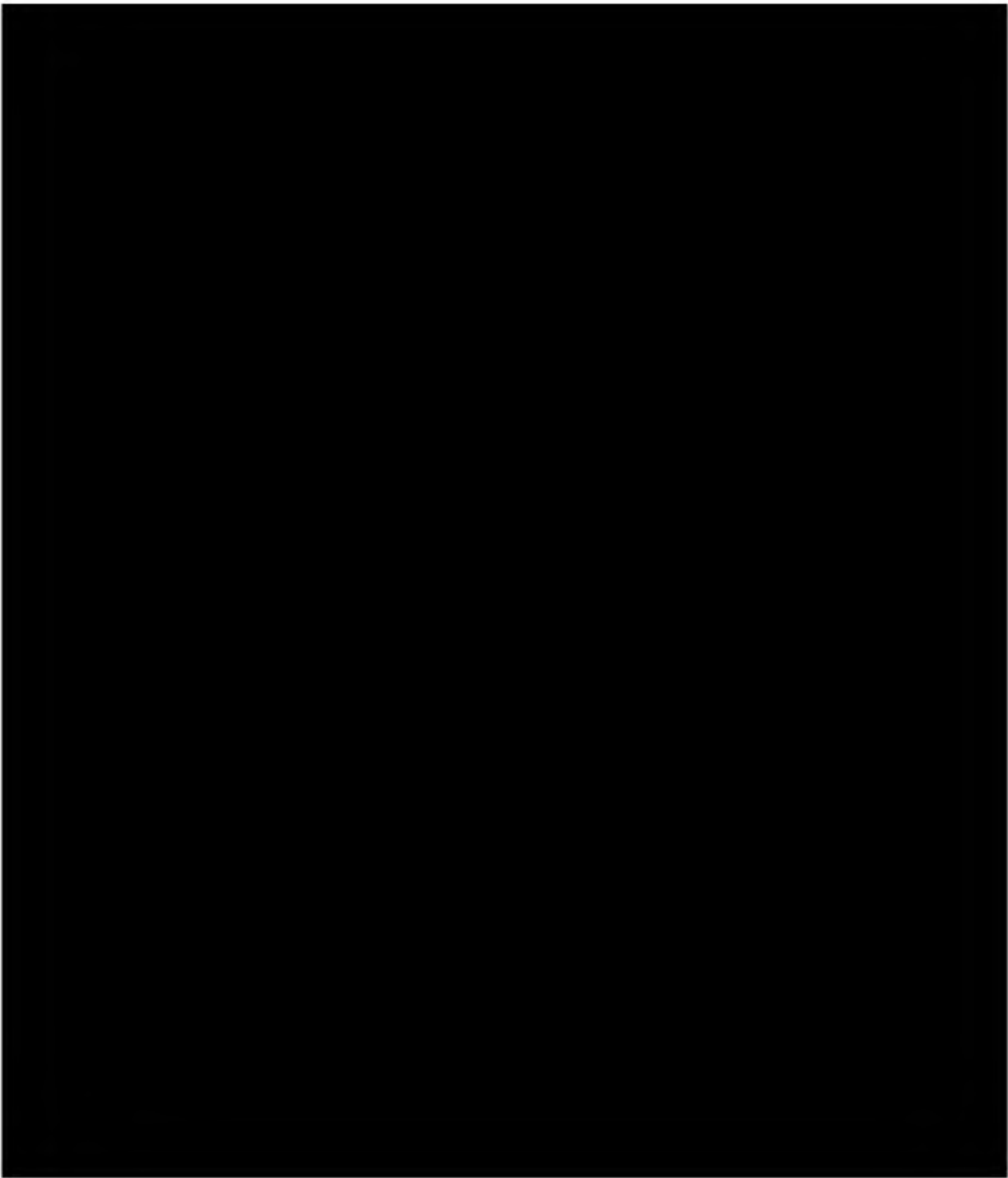
Do badania Gniadecki 2011 włączono 747 pacjentów poddanych leczeniu adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem, spośród których 564 nie było uprzednio leczonych w ramach terapii biologicznej. Z kolei do badania Clemmensen 2011 włączono 71 pacjentów leczonych ustekinumabem oraz 108 pacjentów leczonych adalimumabem lub etanerceptem. Czas trwania terapii biologicznej w obu badaniach mierzony był od podania pierwszej dawki leku. Główną przyczyną przerwania terapii w analizowanych badaniach był brak efektywności leków.

W badaniu Gniadecki 2011 przeprowadzono analizę czasu trwania leczenia osobno dla pacjentów rozpoczynających leczenie biologiczne po raz pierwszy oraz osobno dla pacjentów, którzy byli już wcześniej leczeni lekami biologicznymi. W badaniu Clemmensen 2011 podział taki uwzględniono wyłącznie w przypadku pacjentów leczonych adalimumabem lub etanerceptem. Pacjenci leczeni ustekinumabem zostali skumulowani do jednej grupy bez uwzględnienia tego, czy pacjenci stosowali już wcześniej leki biologiczne czy też nie. Dlatego też zdecydowano się nie uwzględniać tej grupy pacjentów.

W analizie podstawowej zdecydowano się na wykorzystanie danych pochodzących wyłącznie z badania Gniadecki 2011. Badanie Gniadecki 2011 objęło znacznie większą liczbę osób z łuszczycą niż badanie Clemmensen 2011. Dodatkowo w badaniu Clemmensen 2011 dane dotyczące czasu trwania terapii dla pacjentów leczonych adalimumabem lub etanerceptem zostały skumulowane, zaś wyniki zaprezentowano na jednej krzywej przeżycia.

Poniżej przedstawiono wykresy krzywych czasu trwania leczenia prezentowane w uwzględnionych w analizie badaniach.





W analizie przyjęto, iż niezależnie od stosowanego leku biologicznego czas trwania terapii ma rozkład Weibulla. Założenie to wynika z charakteru omawianej zmiennej (opisującej czas do zajścia określonego zdarzenia). Na podstawie krzywych czasów trwania terapii dla poszczególnych leków z badania Gniadecki 2011, oszacowano zgodnie z metodą najmniejszych kwadratów konkretne wartości parametrów dla regresji liniowej służącej do oszacowania parametrów rozkładu Weibulla. Wyestymowane w ten sposób rozkłady posłużyły do modelowania czasu trwania leczenia poszczególnymi lekami biologicznymi u pacjentów z łuszczycą.

Ze względu na brak długoterminowych danych dotyczących czasu stosowania ustekinumabu w populacji pacjentów z łuszczycą którzy nie byli uprzednio leczeni innym lekiem biologicznym,

w analizie ekonomicznej [REDACTED]

W analizie wrażliwości uwzględniono możliwość przeprowadzenia obliczeń w przypadku założenia jednakowego czasu trwania terapii każdym z leków biologicznych, wyznaczonego na podstawie wszystkich krzywych czasu trwania leczenia z badań Gniadecki 2011 oraz Clemmensen 2011 (scenariusz 4a), a także przy założeniu średniego czasu trwania terapii każdym z leków biologicznych jak w populacji pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni w ramach terapii biologicznej (scenariusz 4b).

Analiza badań włączonych do analizy efektywności klinicznej pozwoliła na odnalezienie jednego badania randomizowanego (Menter 2008 [28]), w którym za pomocą krzywej przeżycia modelowano czas utrzymywania się adekwatnej odpowiedzi na leczenie w przypadku podawania pacjentom adalimumabu. W badaniu tym w tej grupie pacjentów po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi (PASI75) leczenie było kontynuowane. W analizie nie uwzględniono wyników tego badania odnośnie krzywej czasu utrzymania się adekwatnej odpowiedzi. Krzywa czasu utrzymania się adekwatnej odpowiedzi w badaniu Menter 2008 dotyczyła pacjentów, którzy odpowiedzi na leczenie w 16 tygodniu terapii i u których odpowiedź utrzymywała się przez minimum 17 kolejnych tygodni. Początkowy punkt czasowy uwzględniony na krzywej to 33 tydzień terapii. Z tego względu podana krzywa może znacząco odbiegać od krzywej poszukiwanej (nie uwzględnia okresu czasowego pomiędzy 17 a 33 tygodniem terapii, gdzie część pacjentów może w rzeczywistości utracić odpowiedź na leczenie).

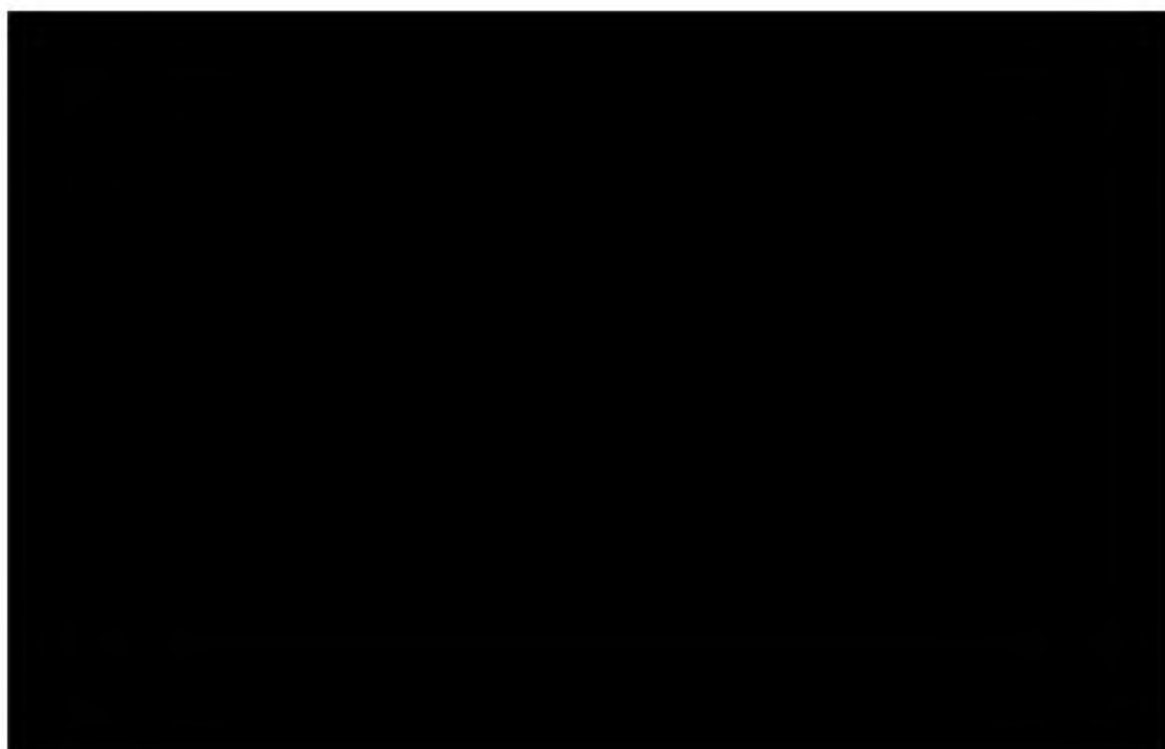
W analizie wrażliwości (scenariusz 5) przeprowadzono obliczenia przy założeniu, iż w momencie uzyskania odpowiedzi (w tym remisji) leczenie jest kontynuowane. Dla modelowania czasu do utraty odpowiedzi na leczenie (w tym remisji) przyjęto dane ze scenariusza podstawowego analizy.

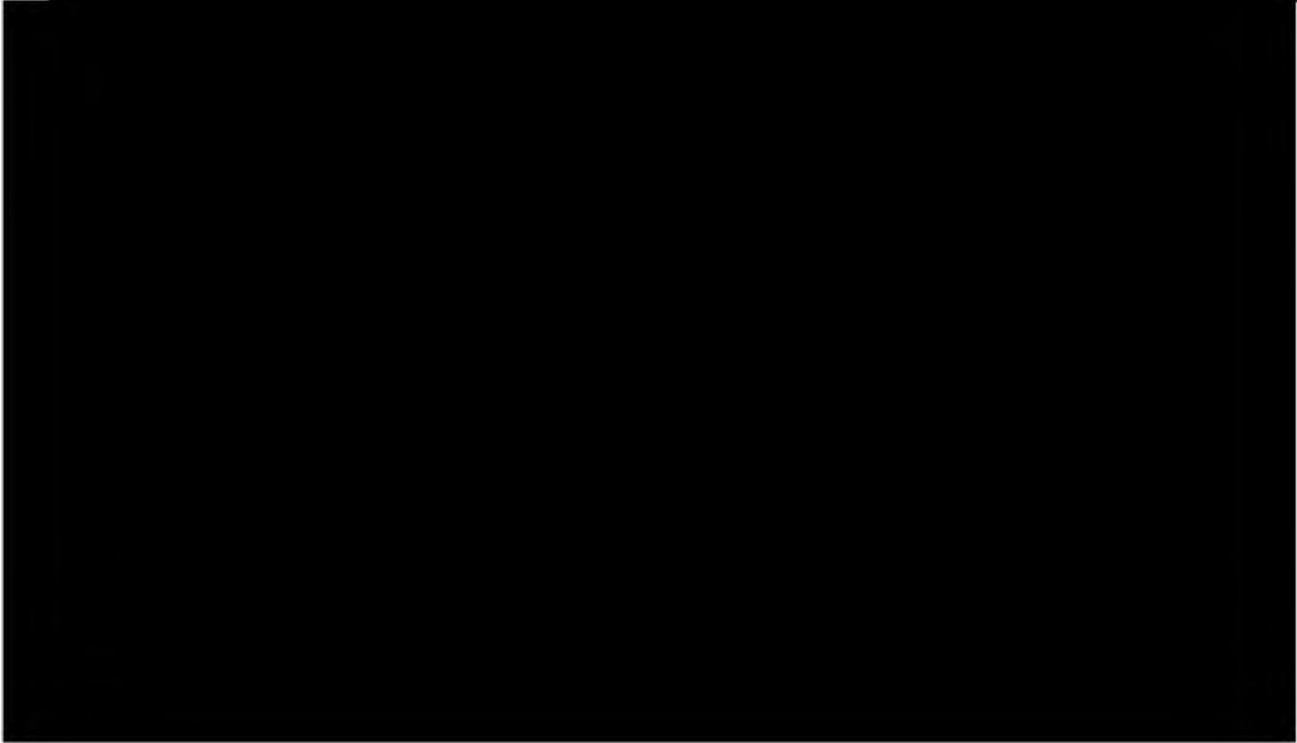
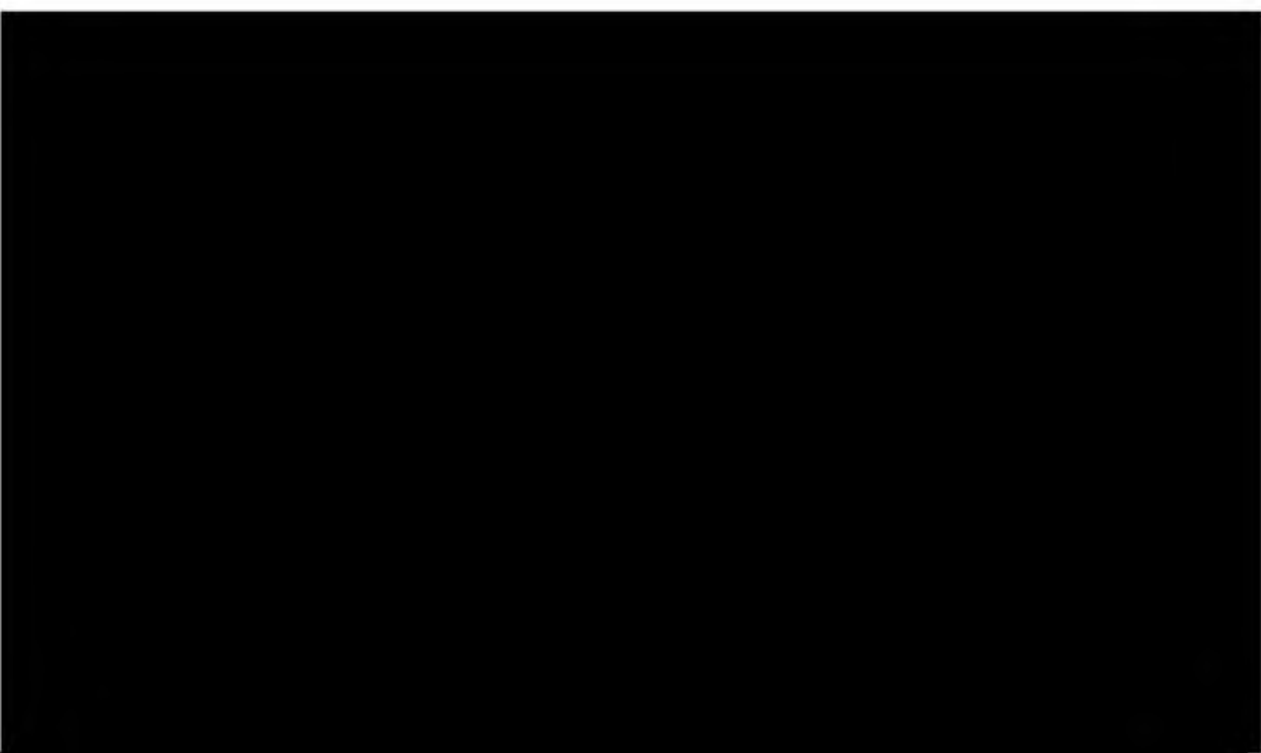
Poniżej przedstawiono dane (w postaci parametrów regresji liniowej służącej do oszacowania parametrów rozkładu Weibulla) dla czasu trwania terapii przyjęte w analizie podstawowej i w jednokierunkowych analizach wrażliwości. Dodatkowo przedstawiono wykresy prezentujące omawiane krzywe.

**Tabela 8.**  
**Oszacowane parametry dla regresji liniowej służącej do oszacowania parametrów rozkładu Weibulla dla czasu trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi**

Lek	Wyraz wolny	Współczynnik kierunkowy
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lek	Wyraz wolny	Współczynnik kierunkowy
█	█	█
█	█	█
█		
█	█	█
█		
█	█	█
█	█	█
█	█	█
█	█	█





#### **2.6.4. Czas trwania remisji**

Dane dotyczące czasu trwania remisji raportowane za pomocą krzywych przeżycia odnaleziono w dwóch badaniach obserwacyjnych (Arcese 2010 [47], Barrera 2008 [49]) odnalezionych w ramach przeszukania bazy Medline.

Do badania Arcese 2010 włączono pacjentów z łuszczycą plackowatą z wartością współczynnika PASI  $\geq 10$  leczonych etanerceptem w okresie [redacted] oraz zarejestrowanych we włoskim rejestrze leczenia Psocare. Pacjenci przerywali leczenie w momencie



osiągnięcia odpowiedzi PASI75 lub PASI50-75 przy jednoczesnym spadku PASI poniżej 10. Ponowne rozpoczęcie leczenia miało miejsce w przypadku wzrostu wartości współczynnika PASI powyżej 10. Łącznie w badaniu przeanalizowano dane [REDACTED] pacjentów. Czas obserwacji w badaniu wynosił [REDACTED] (na podstawie krzywej Kaplana – Meiera czasu dyskontynuacji leczenia).

W badaniu Barrera 2008 przeanalizowano dane od [REDACTED] hiszpańskich pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą (nie określono dokładnej definicji stopnia zaawansowania łuszczycy) rozpoczynających leczenie etanerceptem po zakończeniu leczenia systemowego. Po zakończeniu 24 tygodniowego cyklu leczenia, z powodu niskiej aktywności choroby rozumianej jako uzyskanie odpowiedzi PASI50, nastąpiło przerwanie leczenia u [REDACTED] pacjentów. Zgodnie z przyjętym w badaniu założeniem, remisja trwała do momentu wystąpienia wzrostu wartości PASI o 50% w stosunku do wartości uzyskanej w 24 tygodniu.

Definicja nawrotu choroby w opisanych powyżej badaniach nie jest zbieżna (ponowne włączenie do terapii zgodnie z zasadami programu lekowego następuje w przypadku wartości PASI, BSA i DLQI > 10). Niemniej jednak są to jedyne odnalezione badania, na podstawie których możliwe było oszacowanie czasu trwania remisji. W związku z tym, zdecydowano się na uwzględnienie wyników obu badań.

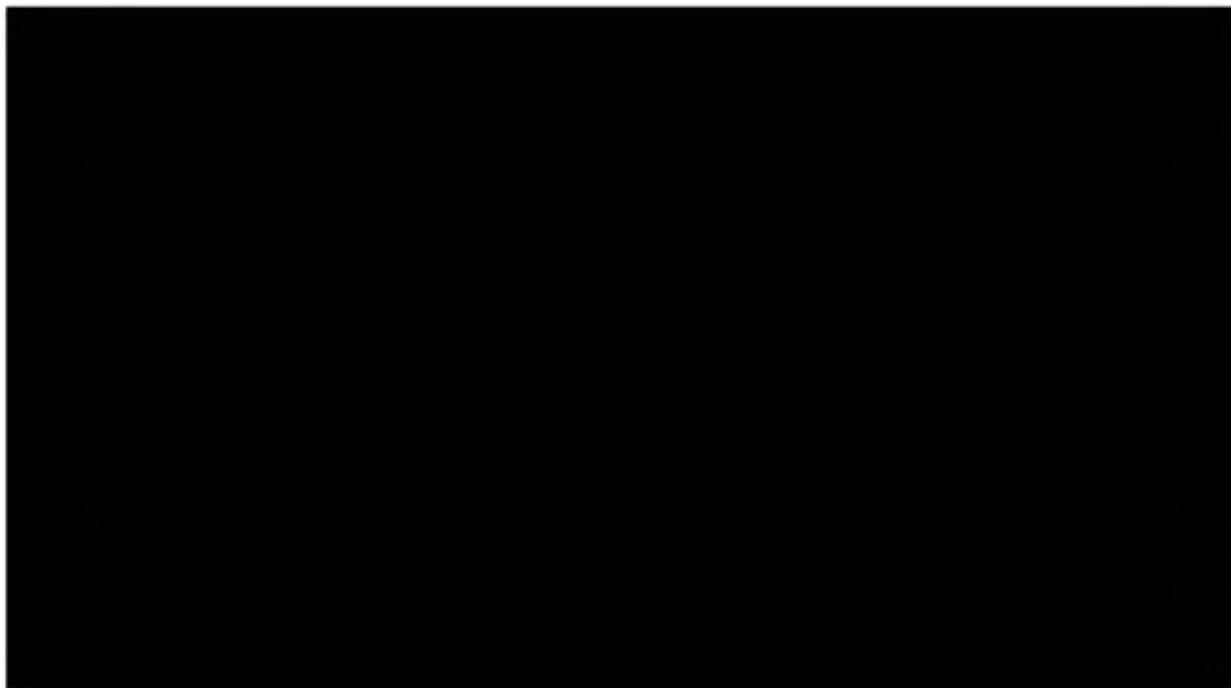
[REDACTED TABLE]

W poniższej tabeli (Tabela 9) znajdują się oszacowane wartości parametrów dla regresji liniowej służącej do oszacowania parametrów rozkładów Weibulla wyznaczające średni czas trwania remisji wykorzystane w analizie dla wszystkich leków, jak również wykresy przedstawiające uzyskane krzywe.

Należy podkreślić, że w przypadku scenariusza 5 analizy wrażliwości, w której założono kontynuację leczenia biologicznego po uzyskaniu remisji, w obliczeniach nie jest uwzględniany czas trwania remisji (modelowanie tego czasu zawarte jest w czasie do utraty odpowiedzi).

**Tabela 9.**  
Oszacowane parametry dla regresji liniowej służącej do oszacowania parametrów rozkładu Weibulla dla czasu trwania remisji po uzyskaniu remisji

Wariant	Wyraz wolny	Współczynnik kierunkowy
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



## 2.7. Czas przeżycia

W celu odnalezienia danych dotyczących czasu przeżycia pacjentów z łuszczycą przeszukano bazę Medline przez PubMed. Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. 13.4).

W ramach przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono badań, które raportowały śmiertelność w populacji docelowej niniejszej analizy oraz badań, na podstawie których możliwe byłoby zróżnicowanie śmiertelności w zależności od stosowanego leku biologicznego. W analizie zdecydowano się zatem uwzględnić wzrost śmiertelności pacjentów z łuszczycą w porównaniu ze śmiertelnością w populacji ogólnej w oparciu o dane z badań, które raportowały wartości stopy śmiertelności lub współczynników śmiertelności (MR, ang. *mortality rate*) lub na podstawie których wyznaczenie tych współczynników było możliwe.

Odnaleziono 6 publikacji dotyczących śmiertelności w populacji chorych na łuszczycę (Abuabara 2010 [50], Boffetta 2001 [51], Gelfand 2007 [52], Icen 2009 [53], Poikolainen 1999 [7], Stern 2011 [54]) w których raportowano dane w tym zakresie za pomocą stopy śmiertelności lub współczynnika śmiertelności lub na podstawie których jego obliczenie było możliwe.

W obliczeniach nie uwzględniono wyników badania Icen 2009 oraz badania Gelfand 2007. Pierwsze z badań zostało przeprowadzone w niewielkiej grupie osób oraz objęło niewielkie terytorium geograficzne. Z kolei badanie Gelfand 2007 zostało przeprowadzone w Wielkiej Brytanii i objęło pacjentów należących do bazy GPRD. W tej samej grupie osób zostało przeprowadzone badanie Abuabara 2010, które jest badaniem bardziej aktualnym.



W pozostałych pracach wartość współczynnika MR wahała się od 1,10 do 1,58 wskazując tym samym na wyższą śmiertelność w populacji osób z łuszczycą w stosunku do populacji ogólnej.

Dla współczynnika śmiertelności przyjęto rozkład log-normalny, jako najlepiej odpowiadający ilorazowi dwóch zmiennych niezależnych o dodatnich wartościach. Z tego względu najlepiej określa zmienną zdefiniowaną jako stosunek stóp śmiertelności.

W tabeli poniżej (Tabela 10) przedstawiono otrzymaną wartość MR wraz z wartościami z poszczególnych publikacji. Średni MR wyznaczono jako średnią ważoną liczbą pacjento-lat z poszczególnych badań. Dla oszacowanego średniego współczynnika MR wyznaczono wartość błędu standardowego (SE) równą odchyleniu standardowemu z logarytmów naturalnych wyznaczonych współczynników MR w poszczególnych badaniach.

**Tabela 10.**  
**Współczynniki śmiertelności dla pacjentów z łuszczycą**

Źródło	Liczebność badanej próby	MR	Liczba pacjento-lat	SE
██████████	██	██	██	
██████████	██	██	██	
██████████	██	██	██	
██████████	██	██	██	
██████		██		██

a) wartość MR wyznaczona na podstawie danych z badania; b) wyznaczone na podstawie danych z badania dotyczących średniego okresu follow-up

Uzyskany w sposób opisany powyżej współczynnik śmiertelności zastosowano do polskich tablic trwania życia raportowanych przez Główny Urząd Statystyczny [22]. Podejście takie związane jest z nieznacznym zawyżeniem śmiertelności pacjentów w populacji docelowej ze względu definicję MR – stosunek stopy śmiertelności w populacji pacjentów z ciężką łuszczycą do stopy śmiertelności w populacji osób bez łuszczycy. Nie odnaleziono polskich danych dotyczących śmiertelności osób bez łuszczycy. Ze względu na niewielki odsetek pacjentów z ciężką łuszczycą w populacji Polski (około 0,03 % wśród osób dorosłych [23]) zawyżenie śmiertelności nie będzie mieć znacznego wpływu na wyniki analizy.

Dane dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej zaprezentowano w pliku obliczeniowym analizy w zakładce „Life Table”.

## 2.8. Użyteczności stanów zdrowia

W celu identyfikacji źródeł danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy Medline oraz bazy CEA Registry. Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. 13.2).

Dodatkowo analizie poddano odnalezione analizy ekonomiczne (opis przeprowadzonego przeszukania wraz z diagramem wyboru badań przedstawiono w rozdz. 13.1) oraz przeprowadzono identyfikację badań pierwotnych na podstawie odnalezionych doniesień wtórnych. W wyniku przeszukania zidentyfikowano 19 badań (opisanych w 23 publikacjach) dotyczących jakości życia lub użyteczności stanów zdrowia u pacjentów z łuszczycą, które uwzględniono w analizie. W aneksie (rozdz. 13.2) przedstawiono charakterystykę badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia wykorzystanych w niniejszej analizie.

W kolejnym kroku poszukiwano danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia i jakości życia mierzonych za pomocą skal generycznych (EQ-5D, SF-36) oraz skali specyficznej dla chorób dermatologicznych (DLQI, ang. *Dermatology Life Quality Index*) jako szeroko stosowanej w analizach ekonomicznych dotyczących łuszczycy. Ze względu na strukturę modelu (stany zdrowia zdefiniowane są na podstawie wartości PASI oraz zmian tego wskaźnika), poszukiwano danych pozwalających na wyznaczenie zależności użyteczności stanów zdrowia i PASI. Odnaleziono 8 publikacji opisujących wartości EQ-5D lub SF-36 i PASI w populacji pacjentów z łuszczycą pospolitą (Dauden 2009 [58], Luger 2009 [59], Fernandez-Penas 2012 [60], Revicki 2007 [61], Revicki 2008 [62], Schöffski 2007 [63], Shikiar 2006 [64], Weiss 2002 [65]). Dwie z nich (Revicki 2008, Shikiar 2006) pozwoliły na wyznaczenie zależności zmiany odpowiednio SF-36 oraz EQ-5D w zależności od poziomu odpowiedzi PASI, w związku z czym zostały one wykorzystane w analizie jako badania raportujące dane w możliwie najszerszy sposób. Ze względu na fakt, że jedynie w badaniu Shikiar 2006 podane zostały bezpośrednio wartości EQ-5D (w badaniu Revicki 2008 podano wartości poszczególnych domen kwestionariusza SF-36), w analizie podstawowej zastosowano dane z tego badania. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu danych z badania Revicki 2008 przy uwzględnieniu przeliczenia danych SF-36 na wynik EQ-5D. Po przeliczeniu danych okazały się one znacząco odbiegać od wyników uzyskanych bezpośrednio z badania Shikiar 2006 i z tego względu finalnie nie zostały zastosowane w obliczeniach w analizie podstawowej.

W poniższej tabeli (Tabela 11) przedstawiono uzyskane wartości zmiany użyteczności stanów zdrowia w zależności od odpowiedzi PASI zastosowane w analizie. Ze względu na fakt, że w modelu nie wyróżniono odpowiedzi PASI25-50 i braku odpowiedzi PASI25, w analizie zastosowano wartości średnie ważone liczebnościami prób.

**Tabela 11.**  
**Zmiany użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa**



\* Obliczenia własne przy uwzględnieniu liczebności grup

**Tabela 12.**  
**Zmiany użyteczności stanów zdrowia – wartości na podstawie badania Revicki 2008**



Część analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach prac nad niniejszym opracowaniem bazowało na modelach, w których do wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia zastosowano zależności od wyników DLQI (Brazier 2009 [66], Carretero 2009 [67], Gospodarevskaya 2009 [68], Knight 2012 [69], Loveman 2007 [17], Sizto 2008 [70], Woolacott 2006 [71]). W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu takiej metodyki wyznaczenia użyteczności stanów zdrowia. Z tego względu poszukiwano również badań, w których przedstawiono zależności wyników PASI i DLQI oraz zależności DLQI i użyteczności stanów zdrowia. W celu wyznaczenia zależności PASI i DLQI skorzystano z danych zaprezentowanych w badaniu Revicki 2008. W trakcie prac odnaleziono również 10 innych badań (Ellis 2003 [72], Feldman 2004 [73], Fernandez-Penas 2012 [60], Finlay 2003 [74], Krenzer 2011 [75], Lebowohl 2010 [76], Schöffski 2007 [63], Shikiar 2006 [64], Tadros 2011 [77], Touw 2001 [78]). Do obliczeń wybrano dane z badania Revicki 2008 charakteryzującego się największą grupą badaną. Jednocześnie w badaniu Revicki 2008 przedstawiono zależność między odpowiedzią PASI a zmianą DLQI uzyskiwaną przez pacjentów dla możliwie największej liczby możliwości uzyskania odpowiedzi PASI. Pozwoliło to na wyznaczenie zmian wartości DLQI dla wszystkich rodzajów odpowiedzi PASI uwzględnionych w niniejszej analizie (PASI90, PASI75-90, PASI50-75, brak PASI50). Badanie Revicki 2008 jest także jedynym pozwalającym na wyznaczenie zmiany DLQI w przypadku uzyskania przez pacjenta odpowiedzi PASI90. Jednocześnie warto zaznaczyć, iż otrzymywane wyniki w badaniu Revicki 2008 a pozostałymi badaniami w pozostałym zakresie odpowiedzi PASI są zbieżne.

Poniżej przedstawiono zależność odpowiedzi PASI i wyniku DLQI zastosowaną w analizie wrażliwości. Ze względu na fakt, że w modelu nie wyróżniono odpowiedzi PASI25-50 i braku

odpowiedzi PASI25 oraz odpowiedzi PASI100 i PASI90-100, w analizie zastosowano wartości średnie ważone liczebnościami prób.

**Tabela 13.**  
Zależność PASI i DLQI zastosowana w analizie wrażliwości (scenariusz 6)

Scenariusz	Wartość	Wartość	Wartość
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W kolejnym kroku wyodrębniono publikacje, w których raportowano zależność DLQI i EQ-5D. Ze względu na rodzaj raportowanych danych skupiono się na publikacjach, w których podano zależność liniową EQ-5D od PASI (model York [66, 71], model Wyeth [71, 79], Norlin 2012 [80]). Poniżej zaprezentowano dane dotyczące omawianej zależności wraz z wartościami uśrednionymi zastosowanymi w obliczeniach analizy wrażliwości.

**Tabela 14.**  
[REDACTED]

Scenariusz	Wartość	Wartość
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Poniżej przedstawiono podsumowanie danych zastosowanych w analizie wraz z finalnymi wartościami użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu.

**Tabela 15.**  
[REDACTED]

Scenariusz	Wartość	Wartość
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

W ostatnim kroku analizy danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia należało ustalić dane dotyczące bazowej wartości użyteczności stanu zdrowia pacjentów z populacji docelowej. Ze względu na rodzaj danych uwzględnionych w analizie dotyczących zmian użyteczności w kolejnych cyklach modelu, do oszacowania użyteczności bazowej poszukiwano danych dotyczących wartości współczynnika EQ-5D (do analizy podstawowej) oraz wartości współczynnika DLQI (scenariusz 6 analizy wrażliwości).

### **Bazowa użyteczność stanu zdrowia pacjentów z populacji docelowej**

Dane dotyczące bazowych wartości użyteczności stanu zdrowia u pacjentów z łuszczycą w stopniu ciężkim odnaleziono łącznie w 5 publikacjach (Shikiar 2007 [81], Shikiar 2006 [64], Revicki 2008 [62], Dauden 2009 [58], Luger 2009 [59]). Pozostałe prace, w których odnaleziono poszukiwane dane, odrzucono ze względu na niezgodność w zakresie populacji (w badaniach tych uwzględniono pacjentów z łuszczycą w stopniu łagodnym lub pacjentów z łuszczycą i towarzyszącymi innymi chorobami mogącymi znacząco wpływać na jakość życia).

W pracy Revicki 2008 wyniki kwestionariusza EQ-5D zaprezentowano z dokładnością do miejsc dziesiętnych. Taki sposób prezentacji wyników uznano za niewystarczająco precyzyjny na potrzeby przeprowadzonych oszacowań.

W badaniach Dauden 2009 oraz Luger 2009 opisano wyniki tego samego badania klinicznego. Włączono pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą (BSA  $\geq$  10%, PGA > 2). Jednym z kryteriów wyznaczenia poziomu zaawansowania choroby w badaniu było nasilenie objawów choroby zgodnie ze skalą PGA (ang. *Physician Global Assessment*). Skala ta nie jest stosowana do oceny zaawansowania choroby w populacji docelowej niniejszej analizy. W związku z tym w obliczeniach nie uwzględniono danych z tego badania.

Badania Shikiar 2006 oraz Shikiar 2007 zostały przeprowadzone w tej samej grupie pacjentów. W obu badaniach wyznaczono bazowe wartości użyteczności wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D, przy czym sposób prezentacji danych w obu badaniach jest różny. W badaniu Shikiar 2006 podano wartość średnią oraz odchylenie standardowe dla całej badanej grupy, z kolei w pracy

Shikiar 2007 nie podano wartości odchyłeń standardowych, zaś bazowe wartości EQ-5D przedstawiono w rozbiciu na 3 grupy pacjentów (z uwzględnionych w badaniu ramion: placebo, adalimumab 40 mg co drugi tydzień, adalimumab 40 mg co tydzień). Tym samym w analizie wykorzystano dane zaprezentowane w publikacji Shikiar 2006.

Do badania Shikiar 2006 włączono pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą, u których stwierdzono wartość współczynnika BSA równą co najmniej 5. Jednocześnie średnie bazowe wartości PASI oraz DLQI w badaniu tym są wyższe niż 10. Uznano zatem, iż badanie to jest wystarczająco reprezentatywne dla określenia bazowej wartości użyteczności w populacji docelowej niniejszej analizy

Średnia bazowa wartość użyteczności stanu zdrowia wyznaczona za pomocą kwestionariusza EQ-5D w badaniu Shikiar 2006 wykorzystana w analizie znajduje się w tabeli poniżej (Tabela 16).

Tabela 16.

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

Dla bazowego poziomu DLQI odnaleziono w ramach przeszukania bazy Medline na potrzeby analizy BIA. Przeszukania dokonane na potrzeby analizy ekonomicznej nie pozwoliły na odnalezienie danych pozwalających na oszacowanie średniego poziomu DLQI w populacji docelowej analizy (PASI > 10, BSA > 10, DLQI > 10). W ramach analizy BIA jedną publikację (Palotai 2010 [82]), w której przedstawiono średnie wartości BSA, DLQI i PASI oraz korelacje między nimi. Dane te pozwoliły na uzyskanie średniej wartości DLQI w populacji pacjentów z BSA, PASI i DLQI powyżej 10. Obliczenia przeprowadzono przy założeniu, że rozkład poziomu BSA, DLQI i PASI u pacjenta jest trójwymiarowym rozkładem normalnym o zmiennych skorelowanych (wartości średnie i korelacje uzyskano z badania Palotai 2010). W celu wyznaczenia poszukiwanej wartości DLQI przeprowadzono symulacje, w których z tak zdefiniowanego rozkładu losowano wartości BSA, DLQI i PASI. Symulacje przeprowadzono do momentu uzyskania próbki miliona osób spełniających kryteria włączenia do leczenia (wszystkie trzy wskaźniki powyżej 10.), a następnie wyliczono wśród nich średni poziom DLQI. Końcowa użyteczność bazowa została wyliczona na podstawie tak wyznaczonej wartości DLQI przekształconej do EQ-5D zgodnie z zależnością przedstawioną w Tabeli 14. Poniżej przedstawiono dane służące do wyznaczenia szukanego parametru wraz z wartością końcową zastosowaną w scenariuszu 6 analizy wrażliwości.

Tabela 17.

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


### 2.9. Koszty leczenia

#### 2.9.1. Leki biologiczne

##### Adalimumab

Poniżej podano wycenę adalimumabu zgodną z obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. [83].

Tabela 18.

[Redacted Header]							
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------

[Redacted]



## Pozostałe leki biologiczne

[Redacted text block]

Tabela 21.

[Redacted table header]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

a) w analizie nie uwzględniono opakowania etanerceptu 4x10 ml (dawka ta jest stosowana jedynie w populacji dzieci)

[Redacted text block]

Tabela 22.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 23.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
------------	------------

## 2.10. Dyskontowanie

W analizie uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% oraz wyników zdrowotnych (QALY, LYG) na poziomie 3,5% rocznie zgodnie z wymogami wytycznych AOTM. [13] Dyskontowano koszty sumaryczne i efekty zdrowotne dla każdego cyklu w modelu.

Dodatkowo w analizie wrażliwości, przyjęto następujące roczne stopy dyskontowe:

- 0% dla wyników zdrowotnych (QALY, LYG) i 5% dla kosztów (scenariusz 8a),
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych (QALY, LYG) (scenariusz 8b),
- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych (QALY, LYG) (scenariusz 8c).

## 2.11. Korekta połowy cyklu

Ze względu na krótką długość cyklu przyjętą w modelu (4 tygodnie) w obliczeniach nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

## 2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [95], wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Zgodnie z komunikatem AOTM, obowiązująca na dzień zakończenia prac nad analizą wysokość progu opłacalności (wynosząca trzykrotność PKB na mieszkańca), wynosząca 99 543 zł obowiązuje do dnia 31 listopada 2012 roku [96]. Jednocześnie zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego wysokość PKB na mieszkańca w latach 2008-2010 wynosi 35 287 zł [97], a zatem jego trzykrotność wynosi 105 801 zł. W analizie przyjęto zatem wysokość progu opłacalności równą 105 801 zł, która obowiązywać będzie od 1 grudnia 2012 roku.

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

## 2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób na obecnym etapie przewidzieć. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

### 2.13.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) jest metodą pozwalającą na ocenę wiarygodności uzyskiwanych wyników analizy. Polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich dla nich rozkładów, a następnie wielokrotne powtarzanie symulacji dla zestawów parametrów zgodnie z nimi wylosowanych. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie odpowiednich przedziałów ufności, a także na wyznaczenie krzywych opłacalności (CEAC).

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 10 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY, współczynniki kosztów-efektywności na zyskane lata życia (ICER/LY), współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) oraz inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR). Dodatkowo w każdej symulacji wyznaczono cenę progową, w przypadku której ICUR dla porównania adalimumabu z komparatorem osiąga wartość progu opłacalności. Dla każdego wyniku wyznaczono percentylowe przedziały ufności.

Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Na wykresie zaznaczono również wynik analizy deterministycznej (trójkąt), prostą obrazującą próg opłacalności (99 543 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu) oraz krzywe zakreślające 95% przedział ufności w formie elipsy i w formie prostych.

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (przyjęte wartości parametrów wraz ze sposobem ich doboru przedstawiono w rozdz. 2):

- dla parametrów służących do wyznaczenia charakterystyki wejściowej populacji (masa ciała, wiek pacjentów) oraz dla parametrów krzywych opisujących czas do wystąpienia zdarzenia przyjęto rozkład normalny; rozkład ten najlepiej aproksymuje wartości zmiennych skupionych przy wartości średniej [98],
- dla prawdopodobieństwa odpowiedzi w przypadku braku leczenia przyjęto rozkład Dirichleta z uwagi na wzajemny związek poszczególnych odpowiedzi w skali PASI;
- dla proporcji (odpowiedzi: PASI50, PASI75, PASI90 prawdopodobieństwo kontynuacji terapii biologicznej, odsetek kobiet) oraz parametrów służących do obliczania użyteczności stanów zdrowia przyjęto rozkład beta; rozkład ten najlepiej prezentuje niepewność dla parametrów



prawdopodobieństw, gdzie dane są dwupunktowe (możliwe jest wystąpienie lub nie wystąpienie danego zdarzenia) [98],

- dla współczynników ilorazu szans (OR) oraz współczynnika śmiertelności (MR) przyjęto rozkład log-normalny; rozkład ten odpowiada ilorazowi dwóch zmiennych niezależnych o dodatnich wartościach, wobec tego najlepiej określa iloraz szans definiowany jako iloraz szansy zajścia zdarzenia (uzyskania odpowiedzi na wdrożoną terapię) w grupie badanej w stosunku do grupy kontrolnej [99].

Zestawienie wszystkich parametrów i rozkładów im przypisanych wykorzystanych w PSA przedstawiono w aneksie (rozdz. 13.8).

### 2.13.2. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości stopy dyskontowej i parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub dla których nie można było przypisać żadnego rozkładu.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

[Redacted content]

[Redacted text block]

### 3. CHARAKTERYSTYKA MODELU

#### 3.1. Założenia

##### Metodyka

- Przebieg terapii biologicznej w leczeniu łuszczycy plackowatej modelowany jest z wykorzystaniem kohortowego modelu Markowa, w którym długość cyklu wynosi 4 tygodnie.

- W analizie uwzględniono [REDACTED]

• Populację docelową stanowią dorośli [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

- Dawkowanie leków biologicznych zostało określone zgodnie z zaleceniami zawartymi w odpowiednich ChPL [9, 14–16].

- Schemat postępowania terapeutycznego został określony na podstawie zapisów projektu PL „Leczenie ciężkiej łuszczycy adalimumabem” [20].

- Pacjenci rozpoczynają terapię z zastosowaniem jednego z leków biologicznych po uprzednio przeprowadzonej procedurze kwalifikacji do programu.

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

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]

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

[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- W analizie założono, że w przypadku zakończenia terapii biologicznej z powodu wejścia w stan remisji lub niskiej aktywności choroby nie jest stosowane żadne leczenie.
- Na potrzeby analizy przyjęto, że próg opłacalności wynosi 3 x PKB *per capita*, tj. 105 801 zł.

### Charakterystyka populacji

- Kohorta pacjentów definiowana jest za pomocą masy ciała, wieku i płci.
- Charakterystykę kohorty wyznaczono na podstawie badań klinicznych zgromadzonych w ramach przeprowadzonej analizy klinicznej.

### Efektywność terapii biologicznej

- Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych interwencji w leczeniu łuszczycy plackowatej wyznaczono na podstawie danych z badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [18].
- Parametrami określającymi skuteczność leków biologicznych w terapii łuszczycy plackowatej uwzględnionymi w analizie ekonomicznej są odsetki pacjentów uzyskujących poszczególne odpowiedzi w skali PASI (PASI50, PASI75 i PASI90).

■ Naturalny przebieg choroby modelowano za pomocą danych dotyczących zmian w skali PASI w grupach referencyjnych badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej. Założono jednakową skuteczność braku leczenia w momentach oceny efektywności terapii z zastosowaniem adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu [REDACTED]

- [REDACTED] tygodniu terapii wyznaczono z wykorzystaniem wartości ilorazu szans określonych na podstawie zgromadzonych badań klinicznych względem braku leczenia.

- Wartości parametrów efektywności [redacted] [redacted] wyznaczono z wykorzystaniem prawdopodobieństwa uzyskania poszczególnych odpowiedzi w skali PASI na podstawie badań klinicznych dla tego leku zgromadzonych w analizie efektywności klinicznej.
- W analizie czas do utraty odpowiedzi modelowano na podstawie danych dotyczących czasu trwania terapii lekami biologicznymi z badań obserwacyjnych odnalezionych w ramach prac nad niniejszą analizą.
- W randomizowanych badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie efektywności klinicznej [18] nie odnaleziono danych na temat czasu trwania remisji choroby u pacjentów, u których przerwano leczenie biologiczne. W analizie skorzystano z danych z badań obserwacyjnych odnalezionych w ramach prac nad niniejszą analizą.

### Użyteczności

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

### Koszty

- W analizie uwzględniono koszty z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej perspektywy płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[REDACTED]

- Koszt metotreksatu naliczano w analizie zgodnie ze zdefiniowaną dawką dobową (DDD) dla tego leku, w schemacie podania w dawce 1 DDD/dzień. Roczny koszt monitorowania terapii wspomagającej przyjęto jako równy stawce kapitałowej określonej dla świadczeń lekarza POZ [94].
- Zgodnie z wytycznymi AOTM dotyczącymi przeprowadzania oceny technologii medycznych [13] ustalono dyskontowanie kosztów na poziomie 5% w skali rocznej, zaś użyteczności na poziomie 3,5% w skali rocznej; w analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowo 0% stopę dyskontową dla kosztów i efektów zdrowotnych, 5% stopę dyskontową dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych oraz 5% stopę dyskontową zarówno dla kosztów jak i efektów zdrowotnych.

### 3.2. Struktura modelu

Opracowany model Markowa jest modelem kohortowym, w którym nie wyróżnia się poszczególnych pacjentów, tylko symuluje się zachowanie kohorty jako całości. Założona długość cyklu wynosi 4 tygodnie.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie, pacjent kontynuuje terapię biologiczną, co wiąże się z pozostaniem w stanie „*Active treatment*”, aż do momentu utraty odpowiedzi na leczenie. Utrata odpowiedzi na leczenie jest modelowana w analizie za pomocą odsetka pacjentów przerywających terapię biologiczną. Zgodnie z zapisami projektu PL [21] utrata odpowiedzi na leczenie może zostać stwierdzona jedynie w wyniku przeprowadzenia odpowiednich testów diagnostycznych. Monitorowanie terapii lekami biologicznymi w łuszczycy odbywa się - w razie kontynuacji zastosowanej terapii - w odstępach miesięcznych (tzn. co cykl w modelu). Wobec tego w analizie przyjęto, że pacjenci, którzy kontynuują terapię biologiczną, mogą przejść do kolejnego stanu w modelu (utrata odpowiedzi na leczenie biologiczne) w każdym cyklu licząc od momentu oceny efektywności zastosowanej terapii biologicznej.

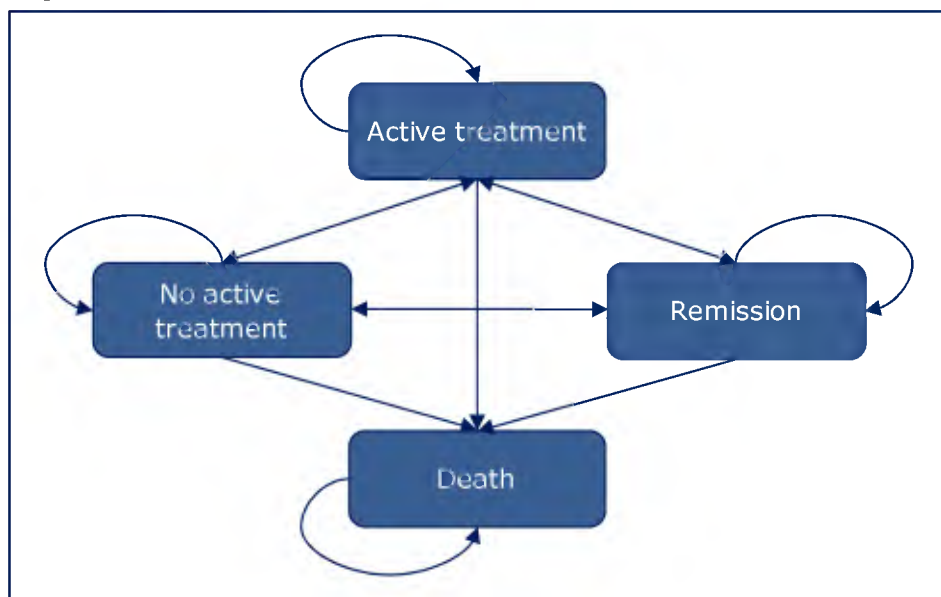
W przypadku braku odpowiedzi na leczenie (w momencie pierwszej oceny efektywności terapii), bądź też jej utraty (w późniejszych cyklach w modelu) pacjent przerywa stosowane dotychczas leczenie biologiczne i przechodzi do stanu „*No treatment*”, w którym pozostaje do końca okresu objętego analizą (brak możliwości podjęcia dalszego leczenia biologicznego). W analizie przyjęto, że pacjenci w stanie „*No treatment*” stosują leczenie dodatkowe.

W przypadku wejścia w stan „*Remission*”, pacjent przerywa stosowane dotychczas leczenie biologiczne. W kolejnych cyklach możliwe jest wystąpienie nawrotu choroby. W przypadku, gdy u pacjenta nawrót choroby występuje w odstępie nie większym niż 20 tygodni od ostatniego podania leku, nie może być u niego rozpoczęte leczenie biologiczne. W takim przypadku pacjent przechodzi do stanu „*No treatment*” i włączana jest u niego terapia wspomagająca metotreksatem. Po upływie 20 tygodni od ostatniego podania leku pacjent przechodzi do stanu „*Active treatment*” i rozpoczyna kolejny cykl terapii lekiem biologicznym, którego stosowanie wywołało remisję. W przypadku, gdy nawrót choroby następuje u pacjenta po okresie remisji dłuższym niż 20 tygodni od ostatniego podania leku, pacjent przechodzi do stanu „*Active treatment*” i rozpoczyna kolejny cykl terapii lekiem biologicznym, którego stosowanie wywołało remisję. W ramach analizy przyjęto, że pacjenci w stanie „*Remission*” nie stosują żadnego leczenia.

Z każdego stanu w jakim znajduje się pacjent, również możliwe jest przejście do stanu „*Death*”. Prawdopodobieństwo zgonu zostało uzyskane z tablic trwania życia, a przejście możliwe jest po każdym cyklu modelu. Stan ten jest stanem terminalnym i nie są do niego przypisane żadne koszty.

Uproszczony schemat struktury modelu przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 8.  
Diagram modelu Markowa



W każdym cyklu w modelu pacjentom naliczane są koszty terapii oraz odpowiednie użyteczności stanów zdrowia.

### 3.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 30).

Tabela 30.  
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
<b>Description</b>	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego, uwzględnionych efektów zdrowotnych oraz kosztów.
<b>Diagram</b>	Prezentacja graficzna struktury modelu Markowa zaimplementowanego w analizie.
<b>Settings</b>	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
<b>Parameters</b>	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce „Settings”.
<b>Cost</b>	Zestawienie danych kosztowych wykorzystane w analizie.
<b>Utilities</b>	Zestawienie danych źródłowych o użytecznościach wyróżnionych stanów zdrowia.
<b>Population</b>	Zestawienie danych źródłowych o charakterystyce populacji docelowej.
<b>Life Tables</b>	Zestawienie prawdopodobieństw przeżycia o charakterystyce populacji docelowej.



Arkusz	Charakterystyka
<b>Drug Efficacy</b>	Zestawienie danych źródłowych o efektywności klinicznej analizowanych interwencji wykorzystane w analizie.
<b>Probabilities</b>	Zestawienie danych źródłowych o krzywych czasu trwania terapii biologicznej oraz remisji choroby wykorzystanych w analizie.
<b>Deterministic Results</b>	Zestawienie wyników analizy deterministycznej.
<b>PSA Results</b>	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej.
<b>Detailed Results</b>	Szczegółowe, łączne zestawienie wyników analizy deterministycznej i PSA.

Arkusz *Settings*, umożliwiający wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy, został podzielony na 4 sekcje, odpowiadających kategoriom danych uwzględnionych w modelu:

[Redacted content]

## 4. WYNIKI ANALIZY KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności wg scenariusza podstawowego dla porównania adalimumabu z etanerceptem, infliksymabem i ustekinumabem w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania i/lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego (cyklosporyny, metotreksatu, acytretyny, PUVA) [REDACTED]

Założono, że wyżej wymienione technologie medyczne finansowanie są w rozważanym wskazaniu w ramach PL.

Szczegółowy opis założeń przyjętych w modelu przedstawiony został w rozdziale 3.1.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]


[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]


[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text lines]

[Redacted text block]

[Redacted text lines]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[REDACTED]

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

[REDACTED]

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



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

I				
I				
II				
II				
II				

**[Redacted Section Header]**

II				
II				
II				
II				
I				
I				
II				
II				
I				
I				
I				
II				
II				
II				

**[Redacted Section Header]**

II				
II				
II				
II				
I				
I				
II				
II				

I				
I				
I				
II				
II				
II				

**[Redacted Section Header]**

II				
II				
II				
II				
II				
I				
I				
II				
II				
I				
I				
I				
II				
II				
II				







I				
I				
II				
II				
II				

**[Redacted Section Header]**

II				
II				
II				
II				
I				
I				
II				
II				
I				
I				
I				
II				
II				
II				

**[Redacted Section Header]**

II				
II				
II				
II				
I				
I				
II				
II				

I				
I				
I				
II				
II				
II				

**[Redacted Section Header]**

II				
II				
II				
II				
II				
I				
I				
II				
II				
I				
I				
I				
II				
II				
II				





■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

■

■  
■  
■  
■  
■  
■  
■  
■

■  
■  
■  
■  
■  
■  
■  
■  
■  
■  
■  
■  
■  
■  
■  
■

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]  
[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

## 7. WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 8. WALIDACJA

### 8.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z dopasowaniem modelu do rzeczywistości przeprowadzono jego walidację wewnętrzną. Model był systematycznie testowany przy użyciu różnych zestawów parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykazane w trakcie walidacji wewnętrznej zostały wyeliminowane.

### 8.2. Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań, szczegółowa charakterystyka odnalezionych analiz) znajdują się w aneksie (rozdz. 13.1).

W wyniku przeprowadzonych przeszukań odnaleziono 21 analiz ekonomicznych. 6 spośród odnalezionych analiz przeprowadzono w formie analiz kosztów-efektywności [100–105], zaś 16 w formie analiz kosztów-użyteczności [17, 66–69, 71, 104, 106–114] (jedna analiza przeprowadzona została zarówno w formie analizy kosztów-efektywności jak i kosztów użyteczności [104]). Nie odnaleziono analiz przeprowadzonych w formie minimalizacji kosztów. 7 spośród odnalezionych analiz charakteryzowało się krótszym horyzontem czasowym niż przyjęty w niniejszej analizie [100–105, 113], odnośnie jednej analizy nie udało się ustalić jej horyzontu czasowego [68].

W odnalezionych analizach ekonomicznych sposób przedstawiania wyników jest różny. W 7 pracach wyniki raportowano w formie uzyskanych efektów zdrowotnych dla każdej z ocenianych interwencji w rozważanym horyzoncie czasowym [66, 69, 102–104, 106, 109]. W 5 pracach uzyskane efekty zdrowotne dla ocenianych interwencji oceniono względem leczenia wspomagającego (*BSC, ang. Best supportive care*) lub braku leczenia [67, 68, 71, 108, 112], zaś w 3 pracach jako inkrementalne różnice względem jednej z rozważanych interwencji [17, 109, 113]. W 6 analizach przedstawiono jedynie współczynniki inkrementalne kosztów-efektywności lub kosztów-użyteczności [100, 101, 105, 110, 111, 114]. Szczegółowe wyniki wszystkich odnalezionych analiz ekonomicznych znajdują się w aneksie (Tabela 77).



## Porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami odnalezionych analiz

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Oszacowane różnice wynikają najpewniej z różnic w zakresie zbierania danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia. W analizie Colombo 2009 użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie badania Zug 1995 [57], w którym to wykorzystano m.in. metodę TTO. Jednocześnie w analizie Colombo 2009 brak jest danych dotyczących dokładnej metodyki zaimplementowania wartości użyteczności stanów zdrowia z pracy Zug 1995. W związku z tym nie jest możliwe przeprowadzenie dokładnej walidacji między niniejszą analizą a analizą ekonomiczną Colombo 2009.

Wyniki analizy Knight 2012 wskazują, że w [REDACTED] w przypadku stosowania

[REDACTED]

W analizie Pan 2011 wyznaczono średni czas trwania leczenia w przypadku stosowania etanerceptu lub ustekinumabu, który [REDACTED]

[REDACTED] Analiza ekonomiczna Pan 2011 została oparta na wynikach jednego badania randomizowanego porównującego etanercept z ustekinumabem. Ponadto otrzymane różnice w zakresie czasu trwania terapii mogą wynikać z różnych założeń przyjętych w analizach. W analizie Pan 2011 pacjenci, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, kontynuowali terapię. Jednocześnie przyjęto, [REDACTED] pacjentów przerywa leczenie, niezależnie od otrzymywanej terapii. W niniejszej analizie czas do przerwania leczenia został wyznaczony na podstawie krzywych przeżycia.

## 9. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności stosowania adalimumabu (Humira®) w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania i/lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego (cyklosporyny, metotreksatu, acytretyny, PUVA) [REDACTED]

[REDACTED] Obowiązującymi komparatorami dla adalimumabu są etanercept, infliksymab i ustekinumab, których wyboru dokonano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych. Razem z adalimumabem leki te są aktualnie finansowane w łuszczycy w ramach wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

W przeprowadzonej analizie efektywności klinicznej (na podstawie której opracowano analizę ekonomiczną) nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio oceniane leki biologiczne, zarówno krótko-, jak i długoterminowych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W wyniku walidacji modelu z odnalezionymi analizami ekonomicznymi stwierdzono [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Łuszczycą jest chorobą przewlekłą, z okresami nawrotów i remisji. Ciężkie postaci łuszczycy mogą prowadzić do zwyrodnienia stawów i w konsekwencji do kalectwa chorego. Pacjenci z łuszczycą mają ograniczoną sprawność fizyczną i funkcjonowanie w podobnym stopniu, jak w przypadku chorób stawów, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, chorób serca czy depresji. Pacjenci z łuszczycą są często wycofani społecznie. [115] Gwarancja pełnego dostępu do leków biologicznych dla pacjentów z ciężką łuszczycą pozwoli pacjentom na prowadzenie normalnego trybu życia.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Kowzan-Korman A. Łuszczycyca – etiologia i leczenie. *Nowiny Lekarskie*. 2003; (72):223–227.
2. Łuczowska M, Żaba R. Łuszczycyca. *Przew Lek*. 2005; (7):38–49.
3. Menter A. *Łuszczycyca*. 2006.
4. Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003; 49(2 Suppl):S44–50.
5. Kirby B, Fortune DG, Bhushan M, et al. The Salford Psoriasis Index: an holistic measure of psoriasis severity. *The British Journal of Dermatology*. 2000; 142(4):728–732.
6. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*. Tom I.
7. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Archives of Dermatology*. 1999; 135(12):1490–1493.
8. Wahl A, Loge JH, Wiklund I, et al. The burden of psoriasis: a study concerning health-related quality of life among Norwegian adult patients with psoriasis compared with general population norms. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000; 43(5 Pt 1):803–808.
9. Humira (adalimumab). Charakterystyka produktu leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf) (17.8.2011).
10. Zarządzenie Nr 32/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 lipca 2010 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4128> (23.8.2011).
11. Zarządzenie Nr 17/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 kwietnia 2011 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4432&b=1> (25.8.2011).
12. Zarządzenie Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4642> (21.6.2012).
13. *Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)*. Warszawa 2009.
14. Enbrel (etanercept). Charakterystyka produktu leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf) (17.8.2011).
15. Remicade (infliksymab). Charakterystyka produktu leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf) (17.8.2011).
16. Stelara (ustekinumab). Charakterystyka produktu leczniczego. [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000958/WC500058513.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf) (23.8.2011).
17. Loveman E, Turner D, Hartwell D, et al. Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. *Health Technology Assessment*. 2007; (13, Suppl. I):
18. [REDACTED]
19. Griffiths CEM, Strober BE, Van de Kerkhof P, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362(2):118–128.
20. Projekt programu lekowego. Leczenie ciężkiej łuszczycy plackowatej adalimumabem.
21. NFZ. Projekt świadczenia gwarantowanego: Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi.
22. GUS - Główny Urząd Statystyczny - Trwanie życia. [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_894\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_894_PLK_HTML.htm).
23. [REDACTED]
24. Komunikat Ministra zdrowia z dnia 30-12-2011 w sprawie wyboru produktów leczniczych stosowanych w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych. [http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma\\_struktura/docs/komunikat\\_dpl\\_30122011.pdf](http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/komunikat_dpl_30122011.pdf).
25. Pismo Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 13.06.2011 dotyczące oceny zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej adalimumab w ramach świadczenia gwarantowanego „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi”.

26. Raport NICE 2009 dotyczący efektywności klinicznej i kosztowej ustekinumabu (Stelara) w leczeniu łuszczycy plackowatej. <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/1819.pdf> (23.8.2011). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12038/44213/44213.pdf> (25.8.2011).
27. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *Journal of Dermatological Treatment*. 2006; (17):9–17.
28. Menter A, Stephen K, Tying K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58(1):106–115.
29. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *British Journal of Dermatology*. 2008; 3(158):558–66.
30. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003; 12(139):1627–1632.
31. Leonardi C.L., Powers J.L., Matheson R.T. Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2003; (349):2014–22.
32. Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *British Journal of Dermatology*. 2005; (152):1304–1312.
33. Van de Kerkhof PC, Segaeert S, Lahfa M, et al. 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. *British Journal of Dermatology*. 2008; (159):1177–1185.
34. Bagel J, Lynde C, Tying S, et al. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012; 67(1):86–92.
35. Gottlieb AB, Leonardi C, Kerdel F, et al. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2011; 165(3):652–660.
36. Strober BE, Crowley JJ, Yamauchi PS, et al. 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. *British Journal of Dermatology*. 2011; 165(3):661–668.
37. Tying S, Gordon KB, Poulin Y, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Archives of Dermatology*. 2007; 143(6):719–726.
38. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2001; (357):1842–7.
39. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004; 4(51):534–42.
40. Menter A, Feldman S, Weinstein G, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007; 56(1):31.e1–31.e15.
41. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet*. 2005; 366(9494):1367–1374.
42. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. 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; 371(9625):1665–1674.
43. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. 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; 371(9625):1675–1684.
44. Brunasso AMG, Puntoni M, Massone C. Drug survival rates of biologic treatments in patients with psoriasis vulgaris. *British Journal of Dermatology*. 2012; 166(2):447–449.
45. Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, et al. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *British Journal of Dermatology*. 2011; 164(5):1091–1096.
46. Clemmensen A, Spon M, Skov L, et al. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011; 25(9):1037–1040.
47. Arcese A, Aste N, Bettacchi A, et al. Treating Psoriasis with Etanercept in Italian Clinical Practice. *Clinical Drug Investigation*. 2010; 30(8):507–516.
48. Rekomendacja nr 77/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego. [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-92-2011-luszczycy\\_plackowata/R\\_77\\_2011\\_luszczycy.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-92-2011-luszczycy_plackowata/R_77_2011_luszczycy.pdf) (25.6.2012).

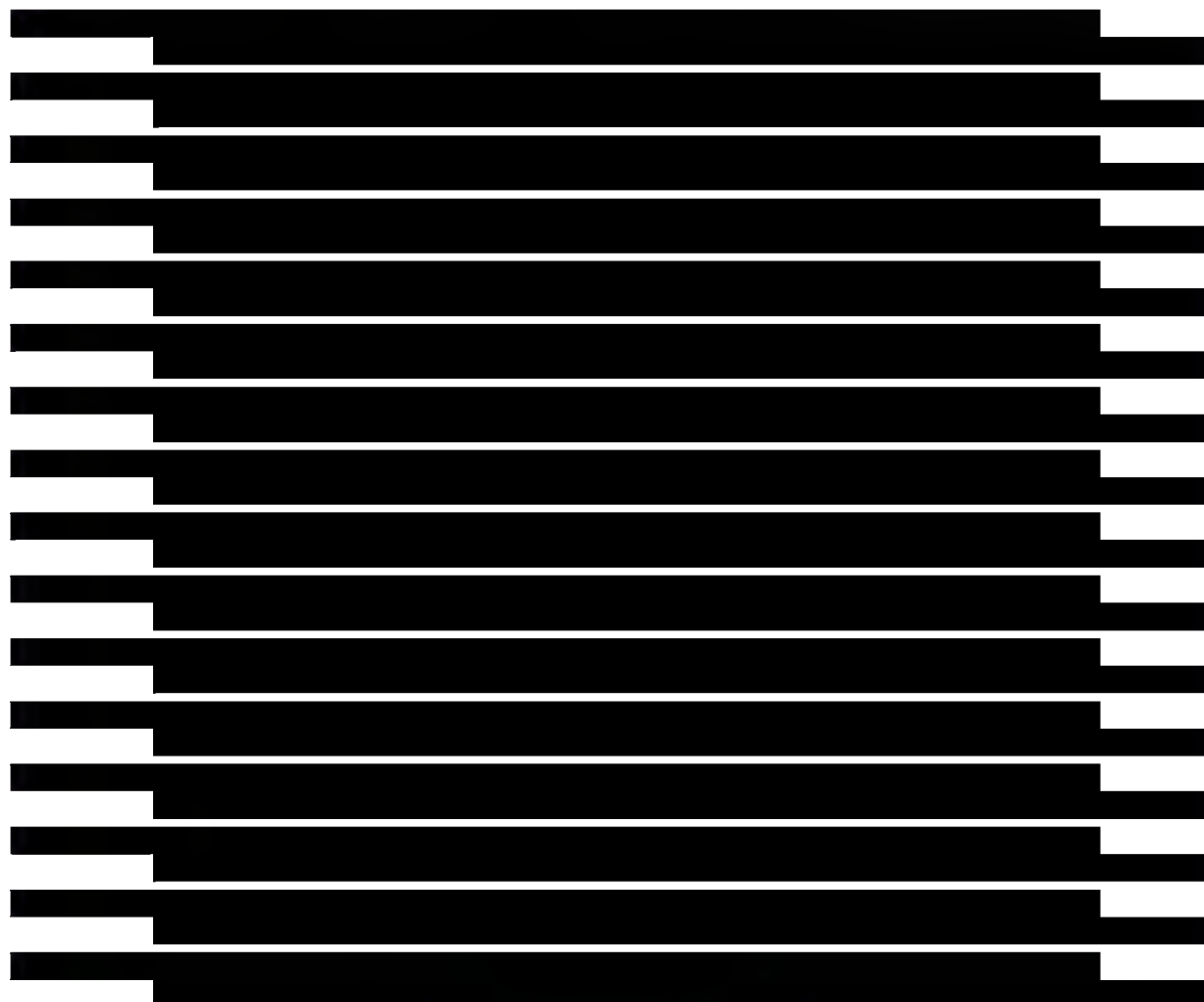
49. Barrera MV, Habicheyn S, Mendiola MV, et al. Etanercept in the treatment and retreatment of psoriasis in daily clinical practice. *European Journal of Dermatology: EJD*. 2008; 18(6):683–687.
50. Abuabara K, Azfar R., Shin D., et al. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *British Journal of Dermatology*. 2010; 163(3):586–592.
51. Boffetta P, Gridley G, Lindelöf B. Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2001; 117(6):1531–1537.
52. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Archives of Dermatology*. 2007; 143(12):1493–1499.
53. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, et al. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: A population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009; 60(3):394–401.
54. Stern RS, Huijbregtse A. Very Severe Psoriasis Is Associated with Increased Noncardiovascular Mortality but Not with Increased Cardiovascular Risk. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011; 131(5):1159–1166.
55. Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, et al. Quality of life, health-state utilities and willingness to pay in patients with psoriasis and atopic eczema. *The British Journal of Dermatology*. 1999; 141(6):1067–1075.
56. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Gerstenhauer M, et al. Willingness to pay and time trade-off: sensitive to changes of quality of life in psoriasis patients? *The British Journal of Dermatology*. 2003; 148(6):1153–1160.
57. Zug KA, Littenberg B, Baughman RD, et al. Assessing the preferences of patients with psoriasis. A quantitative, utility approach. *Archives of Dermatology*. 1995; 131(5):561–568.
58. Dauden E, Griffiths C, Ortonne J-P, et al. Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009; 23(12):1374–1382.
59. Luger T, Barker J, Lambert J, et al. Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009; 23(8):896–904.
60. Fernandez-Peñas P, Jones-Caballero M, Espallardo O, et al. Comparison of Skindex-29, Dermatology Life Quality Index, Psoriasis Disability Index and Medical Outcome Study Short Form 36 in patients with mild to severe psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2012; 166(4):884–887.
61. Revicki DA, Willian MK, Menter A, et al. Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: Results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2007; 18(6):341–350.
62. Revicki DA, Willian MK, Menter A, Saurat JH, Harnam N, Kaul M. Relationship between Clinical Response to Therapy and Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Dermatology*. 2008; (216):260–270.
63. Schöffski O, Augustin M, Prinz J, et al. Costs and quality of life in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis in Germany: A multi-center study. *JDDG*. 2007; 5(3):209–218.
64. Shikiar R, Willian MK, Okun MM, et al. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2006; 4:71.
65. Weiss SC, Kimball AB, Liewehr DJ, et al. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002; 47(4):512–518.
66. Brazier N, Pan F, Shear N, et al. Cost-Effectiveness of Ustekinumab versus Etanercept in Severe Plaque Psoriasis Patients: A Canadian Perspective. *ISPOR*. 2009;
67. Carretero G, Moreno J, Notario J, et al. Cost-Effectiveness Of Biologic Treatmentsfor Moderate To Severe Psoriasis. *ISPOR*. 2009;
68. Gospodarevskaya E, Picot J, Cooper K, et al. Ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2009; 13 Suppl 3:61–66.
69. Knight C, Mausekopf J, Ekelund M, et al. Cost-effectiveness of treatment with etanercept for psoriasis in Sweden. *Eur J Health Econ*. 2012; (13):145–156.
70. Sizto S, Bansback N, Feldman SR, et al. Economic evaluation of systemic therapies for moderate to severe psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2009; 160(6):1264–1272.
71. Woolacott N, Hawkins N, Mason A, et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technology Assessment*. 2006; 10(46):
72. Ellis CN, Mordin MM, Adler EY. Effects of alefacept on health-related quality of life in patients with psoriasis: results from a randomized, placebo-controlled phase II trial. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2003; 4(2):131–139.
73. Feldman SR, Menter A, Koo JY. Improved health-related quality of life following a randomized controlled trial of alefacept treatment in patients with chronic plaque psoriasis. *The British Journal of Dermatology*. 2004; 150(2):317–326.
74. Finlay AY, Salek MS, Haney J, et al. Intramuscular Alefacept Improves Health-Related Quality of Life in Patients with Chronic Plaque Psoriasis. *Dermatology*. 2003; 206(4):307–315.

75. Krenzer S, Radtke M, Schmitt-Rau K, et al. Characterization of Patient-Reported Outcomes in Moderate to Severe Psoriasis. *Dermatology*. 2011; 223(1):80–86.
  76. Lebwohl M, Papp K, Han C, et al. Ustekinumab improves health-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial. *British Journal of Dermatology*. 2010; 162(1):137–146.
  77. Tadros A, Vergou T, Stratigos AJ, et al. Psoriasis: is it the tip of the iceberg for the quality of life of patients and their families? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011; 25(11):1282–1287.
  78. Touw CR, Hakkaart-Van Roijen L, Verboom P, et al. Quality of life and clinical outcome in psoriasis patients using intermittent cyclosporin. *The British Journal of Dermatology*. 2001; 144(5):967–972.
  79. Currie C, Conway P. Evaluation Oftheassociation Between EQ5D Utilityand Dermatology Life Quality Index (DLQI) Score In Patientswith Psoriasis. 2007;
  80. Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, et al. Analysis of three outcome measures in moderate to severe psoriasis: a registry-based study of 2450 patients. *The British journal of dermatology*. 2012; 166(4):797–802.
  81. Shikiar R, Heffernan M, Langley RG, et al. Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: Patient-reported outcomes from a Phase II randomized controlled trial. *Journal of Dermatological Treatment*. 2007; 18(1):25–31.
  82. Palotai T, Szepletowski JC, Pec J, et al. A Survey of Disease Severity, Quality of Life, and Treatment Patterns of Biologically Naive Patients with Psoriasis in Central and Eastern Europe. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2010; 3(18):151–162.
  83. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=30967> (27.11.2012).
  84. Ustawa z dnia 12 maja 2011 o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://dziennikustaw.gov.pl/D2011122069601.pdf> (17.8.2011).
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
89. Zarządzenie Nr 66/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 października 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe). <http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5136> (27.11.2012).
  90. Zarządzenie Nr 81/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4669>.
  91. Informacja o zawartych umowach przez poszczególne Oddziały Wojewódzkie NFZ w latach 2008-2012. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483>.
  92. Reich A, Szepletowski J. Postępowanie z chorymi na łuszczycę: ocena postaw i zachowań lekarzy oddziałów dermatologicznych w codziennej praktyce lekarskiej. *Dermatologia Kliniczna*. 2011; 2(13):57–68.
  93. WHOCC - ATC/DDD Index. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (19.8.2011).
  94. Zarządzenie Nr 85/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 listopada 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń w rodzaju: podstawowa opieka zdrowotna. <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4688> (22.6.2012).
  95. 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (25.6.2012).
  96. AOTM. Komunikat W Sprawie Obowiązującej Wysokości Progu Kosztu Uzyskania Dodatkowego Roku Życia Skorygowanego O Jakość. <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=560>.

97. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008-2010. [http://www.stat.gov.pl/gus/5840\\_13488\\_PLK\\_HTML.htm](http://www.stat.gov.pl/gus/5840_13488_PLK_HTML.htm) (27.11.2012).
98. Briggs A. *Decision modelling for health economic evaluation*. 2006.
99. Machin D. *Survival analysis: a practical approach*. Chichester England; Hoboken NJ 2006.
100. Greiner R-A, Braathen LR. Cost-effectiveness of biologics for moderate-to-severe psoriasis from the perspective of the Swiss healthcare system. *Eur J Dermatol*. 2009; 19(5):494–9.
101. Hankin C, Feldman SR, Szczotka A, et al. A Cost Comparison of Treatments of Moderate to Severe Psoriasis. *Drug Benefit Trends*. 2005;
102. Morais A, Ribeiro F. Cost-Effectiveness Analysis Of Biologics In The Treatment Of Moderate To Severe Psoriasis In The Public Healthcare System Of Brazil.
103. Tang B, Rahman M, Thompson H, et al. Cost Comparison Between Two Anti-tumor Necrosis Factor (Anti-TNF) Therapies in Patients with Psoriasis using Average Sales Price (ASP).
104. Vargas-Valencia J, Sotelo-Guzman M, Mould-Quevedo J, et al. A Cost-Effectiveness Analysis Of Etanercept For The Treatment Of Moderate And Severe Psoriasis In Mexico.
105. Goldberg L, Feldman S, Marshall T, et al. Cost-Effectiveness of the Biologic Agents Utilized in the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis: A Markov Model. *13th Annual International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research International Meeting*; maj 2008; Toronto, Canada. .
106. Colombo GL, Di Matteo S, Peris K, et al. A cost–utility analysis of etanercept for the treatment of moderate-to-severe psoriasis in Italy. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2009; (1):53–59.
107. Heinen-Kammerer T, Daniel D, Stratmann L, et al. Cost-effectiveness of psoriasis therapy with etanercept in Germany. *JDDG*. 2007; (5):762–769.
108. Lloyd A, Reeves P, Conway P, et al. Economic evaluation of etanercept in the management of chronic plaque psoriasis. *BJD British Journal of Dermatology*. 2008;pp380–386.
109. Pan F, Brazier NC, Shear NH, et al. Cost Utility Analysis Based on a Head-to-Head Phase 3 Trial Comparing Ustekinumab and Etanercept in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Canadian Perspective. *Value in Health*. 2011; (14):652–656.
110. Scottish Medicines Consortium. Infliximab 100mg powder for intravenous infusion (Remicade®) No. (318/06).
111. Scottish Medicines Consortium. Ustekinumab, 45mg solution for injection (Stelara) No. (572/09) Janssen-Cilag Ltd.
112. Turner D, Picot J, Cooper K, et al. Adalimumab for the treatment of psoriasis. *Evidence Review Group Report*. 2007;
113. Verma S, Dharmarajan S, Yang Y. A Cost-Effectiveness Analysis Of Etanercept For The Treatment Of Moderate And Severe Psoriasis In Mexico.
114. Webber J, Lloyd A, Lebmeier M, et al. Economic evaluation of biologic therapies for moderate to severe psoriasis: Etanercept compared to adalimumab and infliximab.
115. Szepietowski J. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). *Przegl Dermatol* 2010, 97, 1–13.
116. PubMed home. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (17.8.2011).
117. CEA Registry Home. <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx> (6.9.2010).
118. NHS Evidence - Search Engine for Evidence in Health and Social Care. <https://www.evidence.nhs.uk/> (30.1.2012).
119. THE ISPOR RESEARCH DIGEST - Search Page. [http://www.ispor.org/research\\_study\\_digest/research\\_index.asp](http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp) (30.1.2012).
120. Revicki DA, Menter A, Feldman S, et al. 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. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2008; 6(1):75.

## 12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Rysunek 1. Czas trwania leczenia dla pacjentów wcześniej nieleczonych w badaniu Gniadecki 2011 .....	34
Rysunek 2. Czas trwania leczenia dla pacjentów wcześniej nieleczonych w badaniu Clemmenson 2011 .....	35
Rysunek 3. Czas trwania leczenia dla pacjentów po co najmniej jednej linii terapii biologicznej w badaniu Gniadecki 2011 .....	35
Rysunek 4. Wyestymowane krzywe Weibulla dla pacjentów wcześniej nieleczonych na podstawie badania Gniadecki 2011 .....	37
Rysunek 5. Wyestymowana krzywa Weibulla dla pacjentów wcześniej nieleczonych na podstawie badań Gniadecki 2011 oraz Clemmenson 2011 .....	38
Rysunek 6. Wyestymowane krzywe Weibulla dla pacjentów po co najmniej jednej linii terapii biologicznej na podstawie badania Gniadecki 2011 .....	38
Rysunek 7. Wyestymowana krzywa Weibulla czasu trwania remisji na podstawie badań Arcese 2010 oraz Barrera 2008 .....	40
Rysunek 8. Diagram modelu Markowa.....	64
Rysunek 9. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego baz informacji medycznych.....	141
Rysunek 10. Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego baz informacji medycznych.....	148



[Redacted content]

Tabela 1.	Charakterystyka początkowa pacjentów.....	22
Tabela 2.	Dawkowanie leków biologicznych na podstawie wskazań rejestracyjnych [9, 14–16].....	22
Tabela 3.	Dawkowanie leków biologicznych – wartości stosowane w analizie.....	24
Tabela 4.	Podsumowanie dotyczące przeprowadzonych porównań pośrednich.....	29
Tabela 5.	Odsetek nieleczonych pacjentów z określonym stopniem zmiany PASI dla wszystkich punktów czasowych wyróżnionych w analizie .....	30
Tabela 6.	Parametry efektywności dla odpowiedzi PASI90, PASI75 i PASI50 dla ADA, ETA i INF w momencie oceny odpowiedzi na leczenie .....	31
Tabela 7.	Prawdopodobieństwa odpowiedzi na terapię ustekinumabem w 28 tygodniu leczenia.....	32
Tabela 8.	Oszacowane parametry dla regresji liniowej służącej do oszacowania parametrów rozkładu Weibulla dla czasu trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi .....	36
Tabela 9.	Oszacowane parametry dla regresji liniowej służącej do oszacowania parametrów rozkładu Weibulla dla czasu trwania remisji po uzyskaniu remisji.....	39
Tabela 10.	Współczynniki śmiertelności dla pacjentów z łuszczycą.....	41
Tabela 11.	Zmiany użyteczności stanów zdrowia – analiza podstawowa .....	43
Tabela 12.	Zmiany użyteczności stanów zdrowia – wartości na podstawie badania Revicki 2008 .....	43
Tabela 13.	Zależność PASI i DLQI zastosowana w analizie wrażliwości (scenariusz 6).....	44
Tabela 14.	Zależność liniowa EQ-5D i DLQI zastosowana w analizie wrażliwości (scenariusz 6).....	44
Tabela 15.	Zmiana użyteczności stanów zdrowia - podsumowanie .....	44
Tabela 16.	Bazowa wartość EQ-5D u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą.....	46
Tabela 17.	Bazowa użyteczność stanu zdrowia pacjentów z populacji docelowej na podstawie DLQI (scenariusz 6 analizy wrażliwości) .....	46
Tabela 18.	Aktualne zasady wyceny adalimumabu.....	47

[Redacted content]


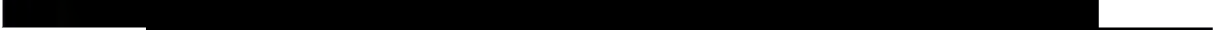

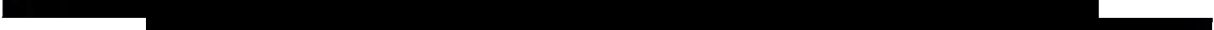

Tabela 21.	Koszty 1 mg etanerceptu i infliksymabu uwzględnione w analizie.....	49
Tabela 22.	Dane dotyczące ceny ustekinumabu uzyskane z zamówień publicznych .....	50
Tabela 23.	Koszt 1 mg ustekinumabu uwzględniony w analizie.....	50
Tabela 24.	Koszty podania leków.....	51
Tabela 25.	Koszty monitorowania terapii.....	52
Tabela 26.	Koszty kwalifikacji do terapii leczenia biologicznego .....	53
Tabela 27.	Charakterystyka interwencji dla leczenia metotreksatem .....	53
Tabela 28.	Charakterystyka interwencji dla leczenia metotreksatem .....	54
Tabela 29.	Koszty monitorowania terapii wspomagającej.....	54
Tabela 30.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	64

[Redacted content]



[Redacted content]

Tabela 74.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie MEDLINE.....	139
Tabela 75.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazach CEARRegistry oraz ISPOR.....	139
Tabela 76.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie NHS Evidence .....	140
Tabela 77.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego .....	142
Tabela 78.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline .....	146
Tabela 79.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie CEARRegistry.....	146

Tabela 80.	Charakterystyka badań dotyczących użyteczności włączonych do analizy .....	149
Tabela 81.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących czasu trwania terapii biologicznej oraz czasu trwania remisji u pacjentów z łuszczycą pospolitą.....	152
Tabela 82.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących czasu przeżycia pacjentów z łuszczycą.....	153
Tabela 83.	Charakterystyka początkowa pacjentów.....	153
Tabela 84.	Badania uwzględnione w metaanalizie MTC .....	155
Tabela 85.	Zestawienie parametrów w modelu .....	156
Tabela 86	Zestawienie wartości parametrów w modelu .....	159
		
		
		
		
		
Tabela 91.	Opis poszczególnych świadczeń – monitorowanie terapii łuszczycy lekami biologicznymi.....	165
Tabela 92.	Wycena świadczeń medycznych wykonywanych w poszczególnych miesiącach roku .....	165

## 13. ANEKS

### 13.1. Przegląd analiz ekonomicznych dotyczących badanego problemu

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego przeszukano w sposób systematyczny następujące bazy danych medycznych:

- bazę MEDLINE (przez PubMed) [116],
- bazę CEA Registry [117],
- bazę NHS Evidence [118],
- bazę ISPOR [119].

Przeszukanie wyżej wymienionych baz danych medycznych przeprowadzono w sposób systematyczny dnia 23 kwietnia 2012 r. za pomocą odpowiednich strategii wyszukiwania. Zaimplementowane strategie zawierały słowa klucze określające jednostkę chorobową oraz rozważane interwencje. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono kolejno w poniższych tabelach (Tabela 74, Tabela 75, Tabela 76).

Tabela 74.  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie MEDLINE

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#4	[REDACTED]	161
#3	[REDACTED]	969581
#2	[REDACTED]	33951
#1	[REDACTED]	783730

Tabela 75.  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazach CEAREgistry oraz ISPOR

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	
		CEAR	ISPOR <sup>a</sup>
1	[REDACTED]	■	■
2	[REDACTED]	■	■
3	[REDACTED]	■	■
4	[REDACTED]	■	■

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik	
5	██████	█	█
6	██████	█	█
7	██████	█	█
8	██████	█	█
9	██████	█	█
10	██████	█	█
11	██████	█	█
12	██████	█	█

a) w bazie ISPOR zawężono poszukiwania do prac będących analizami ekonomicznymi lub kosztowymi (cost studies) oraz wystąpienia słowa klucz w abstrakcie publikacji

**Tabela 76.**  
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie NHS Evidence

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
1	██████	
2	██████	325
3	████████████████████	

W wyniku przeszukania baz informacji medycznych odnaleziono łącznie 1565 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na tym etapie przeprowadzono również przeszukanie w oparciu o cytowane źródła danych nieodnalezionych we wcześniejszych etapach przeszukania. Łącznie do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 53 pozycje (po uwzględnieniu prac odnalezionych w oparciu o cytowane źródła).

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego publikacji pozwoliła na wyodrębnienie 21 analiz ekonomicznych dotyczących stosowania leczenia biologicznego w populacji pacjentów z łuszczycą. Do analizy dopuszczono wszystkie odnalezione analizy ekonomiczne przeprowadzone w populacji pacjentów z łuszczycą w stopniu umiarkowanym lub ciężkim. W większości odnalezionych analiz umiarkowana łuszczycą obejmowała pacjentów z wartością współczynnika PASI  $\geq 10$  (o ile zdefiniowano).

Dokładny sposób przeprowadzonej selekcji odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono na Rysunek 9.

**Rysunek 9.**  
**Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego baz informacji medycznych**

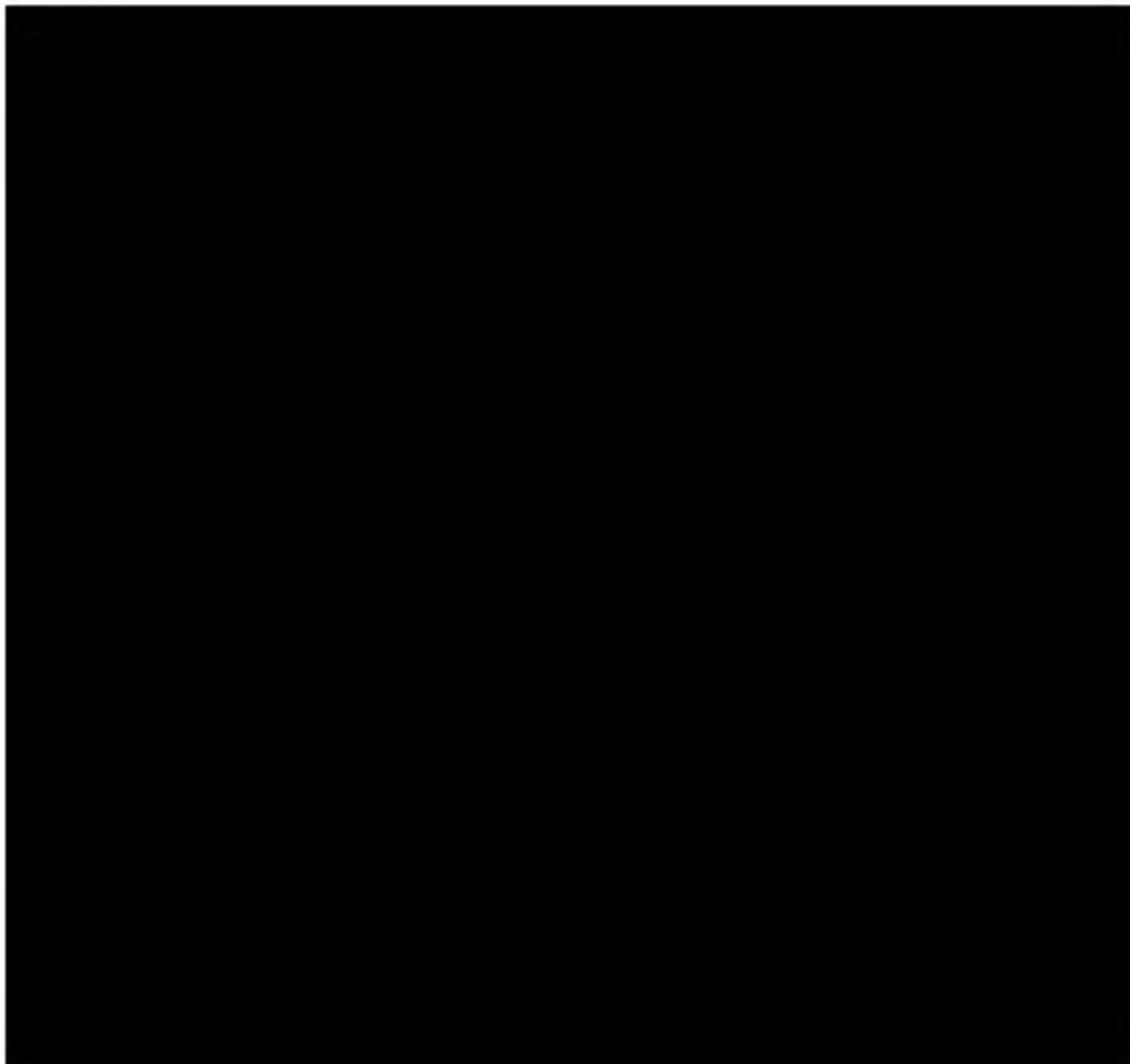


Tabela 77.  
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania	Horizont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa (efekty zdrowotne)
[REDACTED]	[REDACTED]	1. [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	5. [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	4. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	2. [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	3. [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	3. [REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	6. [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa (efekty zdrowotne)
T	[Redacted]	5. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	5. [Redacted]	[Redacted]
T	[Redacted]	2. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	2. [Redacted]	[Redacted]
T	[Redacted]	2. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	2. [Redacted]	[Redacted]
T	[Redacted]	3. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	3. [Redacted]	[Redacted]
T	[Redacted]	3. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	3. [Redacted]	[Redacted]
T	[Redacted]	3. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa (efekty zdrowotne)
[Redacted]	[Redacted]	4. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	4. [Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	2. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	3. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	4. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	2. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	2. [Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	6. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	5. [Redacted]	[Redacted]

[Redacted]



Autor, rok, typ analizy	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa (efekty zdrowotne)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] 4.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] 4.	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] 2.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] 4.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] 3.	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] 7.	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] 3.	[Redacted]
[Redacted]							

## 13.2. Przegląd badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z łuszczycą przeszukano w sposób systematyczny następujące bazy danych medycznych:

- bazę MEDLINE (przez PubMed) [116],
- bazę CEA Registry [117].

Przeszukanie wyżej wymienionych baz danych medycznych przeprowadzono w sposób systematyczny dnia 25 kwietnia 2012 (Medline) oraz dnia 17 maja 2012 (CEAR). Zaimplementowana strategia w bazie Medline zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową odnoszące się do terminów „użyteczności” oraz „jakości życia”. Bazę CEAR przeszukano po słowie klucz określającym jednostkę chorobową. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w obu bazach przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 78, Tabela 79).

**Tabela 78.**  
Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#4	[REDACTED]	393
#3	[REDACTED]	2181
#2	[REDACTED]	323570
#1	[REDACTED]	33973
	[REDACTED]	

**Tabela 79.**  
Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie CEARRegistry

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
1	[REDACTED]	11
2	[REDACTED]	6
3	[REDACTED]	3
	[REDACTED]	

W wyniku systematycznego przeszukania obu baz informacji medycznych odnaleziono łącznie 404 publikacje (w tym powtarzające się tytuły). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na etapie tym przeprowadzono również ponowne przeszukanie w oparciu o cytowane źródła danych nieodnalezione we wcześniejszych etapach przeszukania (w tym przeszukanie referencji odnalezionych przeglądów badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia i jakości życia). Łącznie do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 74 pozycje.

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania publikacji pozwoliła na wyodrębnienie 23 publikacji. Na ich podstawie wyznaczono zależności między odpowiedzią PASI a zmianą użyteczności stanu zdrowia oraz między zmianą wartości współczynnika DLQI a zmianą użyteczności stanu zdrowia. Pozwoliły także na wyznaczenie średniej bazowej wartości użyteczności mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Na Rysunek 10 przedstawiono dokładny sposób selekcji odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego prac. W Tabeli 80 znajduje się szczegółowa charakterystyka publikacji włączonych do analizy. W tabeli tej scharakteryzowano także badania włączone do analizy w zakresie wyznaczenia wartości użyteczności odnalezione w ramach innych przeszukań niż opisanych w niniejszym rozdziale.

**Rysunek 10.**  
**Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego baz informacji medycznych**



Tabela 80.  
Charakterystyka badań dotyczących użyteczności włączonych do analizy

Badanie	Charakterystyka	Zastosowanie w obliczeniach
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Charakterystyka	Zastosowanie w obliczeniach
T	[Redacted]	[Redacted]
T	[Redacted]	[Redacted]
T	[Redacted]	[Redacted]
T	[Redacted]	[Redacted]
T	[Redacted]	[Redacted]
T	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Charakterystyka	Zastosowanie w obliczeniach
T	[Redacted]	[Redacted]
T	[Redacted]	[Redacted]
T	[Redacted]	[Redacted]
T	[Redacted]	[Redacted]
T	[Redacted]	[Redacted]
T	[Redacted]	[Redacted]





### 13.4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących czasu przeżycia

W celu odnalezienia danych dotyczących śmiertelności pacjentów z ciężką postacią łuszczycy pospolitej lekami biologicznymi, przeszukano bazę Medline przez PubMed [116].

Zastosowaną strategię wyszukiwania zastosowaną w bazie Medline przedstawiono w poniższej tabeli. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24 maja 2012 roku.

Tabela 82.  
Strategia wyszukiwania badań dotyczących czasu przeżycia pacjentów z łuszczycą

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
■	████████████████████	■
■	██	■
■	██	■
	██	

### 13.5. Dane dotyczące charakterystyki początkowej pacjentów

W celu wyznaczenia średniej masy ciała, średniego wieku oraz odsetka mężczyzn w ocenianej populacji zebrano i uśredniono dane z publikacji zawartych w analizie klinicznej. W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie włączone publikacje wraz z liczebnością i charakterystyką uwzględnionych w badaniu grup.

Tabela 83.  
Charakterystyka początkowa pacjentów

Źródło	Interwencja	N	Masa ciała [kg]	Wiek [lata]	Płeć [% kobiet]
	██				
	████████████████████	■	■	■	■
██████████	██	■	■	■	■
	██	■	■	■	■
██████████	████████████████████	■	■	■	■
	██	■	■	■	■
██████████	██	■	■	■	■
	██	■	■	■	■





Stopień zmiany PASI	Czas	Badania uwzględnione w MTC					
		ADA	ETA100	ETA50	INF	UST45	UST90
■	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■	■

### 13.7. Zestawienie parametrów modelu

Tabela 85.  
Zestawienie parametrów w modelu

Parametr	Znaczenie
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■

Parametr	Znaczenie
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]















[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text]


### 13.10. Monitorowanie terapii łuszczycy lekami biologicznymi

Badania diagnostyczne wchodzące w skład monitorowania terapii łuszczycy lekami biologicznymi wraz z częstotliwością ich wykonywania zostały zawarte w tabeli poniżej.

Tabela 91.  
Opis poszczególnych świadczeń – monitorowanie terapii łuszczycy lekami biologicznymi

Świadczenie	Częstotliwość wykonywania	Rodzaj świadczenia	Wartość punktowa	Wartość świadczenia

Tabela 92.  
Wycena świadczeń medycznych wykonywanych w poszczególnych miesiącach roku

