

Stelara[®] (ustekinumab)

w leczeniu łuszczycy plackowatej

Analiza ekonomiczna

Wersja 4.1

Kraków 2015

Wykonawca:

[Redacted text]

Autorzy:

[Redacted text]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę **Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.**

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 4.1 – ostatnia aktualizacja dnia 1 września 2015 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
1. Analiza ekonomiczna.....	12
1.1 Cel analizy	13
1.2 Problem decyzyjny	13
1.2.1 Populacja	13
1.2.2 Interwencja i komparatory	14
1.2.3 Efekty zdrowotne	16
1.2.4 Aktualny sposób finansowania leku Stelara® i wnioskowane warunki objęcia refundacją 17	
1.3 Metodyka analizy	19
1.3.1 Strategia analityczna	19
1.3.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna	19
1.3.3 Perspektywa analizy	20
1.3.4 Horyzont czasowy.....	21
1.3.5 Dyskontowanie	21
1.3.6 Model ekonomiczny	21
1.3.7 Zestawienie parametrów modelu	27
1.3.8 Charakterystyka początkowa kohorty.....	28
1.3.8.1 Płeć	28
1.3.8.2 Wiek.....	29
1.3.8.3 Masa ciała	30
1.3.8.4 Wyjściowa punktacja DLQI	31
1.3.9 Prawdopodobieństwa przejścia	33
1.3.9.1 Odpowiedź na leczenie.....	33
1.3.9.1.1 Porównanie bezpośrednie UST vs SoC	33
1.3.9.1.1 Porównanie pośrednie UST vs INF vs SoC	37
1.3.9.2 Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych.....	38
1.3.9.3 Przerwanie leczenia w programie lekowym z powodu utraty odpowiedzi.....	38
1.3.9.4 Prawdopodobieństwo ponownego włączenia do programu	40
1.3.9.5 Ocena przeżycia.....	42
1.3.10 Ocena wyników zdrowotnych	46
1.3.10.1 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia	46

1.3.11	Ocena kosztów	64
1.3.11.1	Kategoria kosztów	64
1.3.11.1.1	Koszty leczenia produktem leczniczym Stelara®	65
1.3.11.1.2	Koszt leczenia produktem leczniczym Remsima®	67
1.3.11.1.3	Koszty leczenia standardowego	68
1.3.11.1.4	Koszty działań niepożądanych.....	74
1.3.12	Walidacja modelu.....	75
1.3.12.1	Walidacja wewnętrzna	75
1.3.12.2	Walidacja konwergencji.....	75
1.3.12.3	Walidacja zewnętrzna	75
1.3.13	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej	76
1.3.14	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.....	79
1.4	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	86
1.4.1	Metodyka.....	86
1.4.1.1	Cel.....	86
1.4.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	86
1.4.1.3	Źródła danych wtórnych.....	86
1.4.1.4	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych.....	87
1.4.2	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	88
1.5	Wyniki analizy podstawowej	116
1.5.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych	116
1.5.1.1	Zestawienie kosztów	117
1.5.1.1.1	UST104 (z RSS) vs INF	117
1.5.1.1.1	UST104 (bez RSS) vs INF	118
1.5.1.1.2	UST104 (z RSS) vs SoC.....	119
1.5.1.1.3	UST104 (bez RSS) vs SoC.....	120
1.5.1.2	Zestawienie wyników zdrowotnych	121
1.5.1.2.1	UST104 vs INF	121
1.5.1.2.1	UST104 vs SoC	122
1.5.2	Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia INF przez UST	124
1.5.2.1	Wyniki analizy kosztów-użyteczności (z RSS) – UST104 vs INF.....	124
1.5.2.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności (bez RSS) – UST104 vs INF.....	125

1.5.3	Oszacowanie ilorazów kosztów stosowania i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (UST104) i technologię opcjonalną (INF)	126
1.5.3.1	Wyniki analizy kosztów-użyteczności (z RSS) – UST104 vs INF.....	126
1.5.3.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności (bez RSS) – UST104 vs INF.....	127
1.5.4	Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia SoC przez UST.....	127
1.5.4.1	Wyniki analizy kosztów-użyteczności (z RSS) – UST104 vs SoC.....	128
1.5.4.2	Wyniki analizy kosztów-użyteczności (bez RSS) – UST104 vs SoC.....	129
1.5.5	Analiza progowa	130
1.5.5.1	Wyniki analizy progowej (z RSS) – UST104 vs INF	130
1.5.5.2	Wyniki analizy progowej (bez RSS) – UST104 vs INF	131
1.5.5.1	Wyniki analizy progowej (z RSS) – UST104 vs SoC.....	131
1.5.5.2	Wyniki analizy progowej (bez RSS) – UST104 vs SoC	132
1.6	Analiza wrażliwości.....	133
1.6.1	Zestawienie wariantów analizy wrażliwości.....	133
1.6.2	Wyniki analizy wrażliwości – UST104 vs INF.....	139
1.6.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	139
1.6.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	150
1.6.3	Wyniki analizy wrażliwości – UST104 vs SoC.....	159
1.6.3.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka	159
1.6.3.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka	166
1.7	Dyskusja.....	174
1.8	Ograniczenia analizy	179
2.	Piśmiennictwo	180
3.	Załączniki.....	192
3.1	Proponowany program lekowy	193
3.2	Wycena punktu rozliczeniowego w zakresie dermatologii i wenerologii	198
3.3	Wycena jednostkowa substancji czynnych stosowanych w leczeniu standardowym łuszczycy 200	
3.4	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	205
3.5	Spis tabel	206
3.6	Spis wykresów	209

Wykaz skrótów

AEs	działania niepożądane (z ang. <i>adverse effects</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd.	brak danych
Biw	dwa razy w tygodniu (z ang. <i>biweekly</i>)
BSA	obszar powierzchni ciała (z ang. <i>Body Surface Area</i>)
CEA	analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CI	przedział ufności (z ang. <i>confidence interval</i>)
CPI	indeks cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>consumer price index</i>)
CUA	analiza koszty-użyteczność (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
DLQI	subiektywny wskaźnik jakości życia chorych na choroby dermatologiczne (z ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>)
DN	działania niepożądane
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
EA	analiza ekonomiczna (z ang. <i>economic analysis</i>)
eow	co 2 tygodnie (z ang. <i>every other week</i>)
EQ-5D	standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (z ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (z ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności (z ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
INF	infliksymab
ISPOR	<i>International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
JGP	jednorodne grupy pacjentów
K, M	kobiety, mężczyźni
m.c.	masa ciała
MID	minimalna istotna różnica (z ang. <i>minimally important difference</i>)
MTC	metaanaliza sieciowa (z ang. <i>mixed treatment comparison</i>)
MTX	metotreksat
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (z ang. <i>National Institute for Clinical Excellence</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>number needed to treat</i>)
PASI	wskaźnik nasilenia łuszczycy (z ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)
PBO	placebo
PGA	ogólna ocena lekarza (z ang. <i>Physician's Global Assessment</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto

PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
PUVA	fotokemioterapia z wykorzystaniem doustnych lub miejscowych psoralenów (z ang. <i>Psoralen Ultra-Violet A</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)
qw	co tydzień
r.ż.	rok życia
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SF-6D	rodzaj formularza oceny jakości życia (z ang. <i>Short form-36</i>)
SG	metoda loterii (z ang. <i>standard gamble</i>)
SMR	standaryzowany współczynnik umieralności (z ang. <i>standardized mortality ratio</i>)
SoC	leczenie standardowe (z ang. <i>standard of care</i>)
TNF-α	czynnik martwicy nowotworu α (z ang. <i>tumor necrosis factor α</i>)
TTO	metoda handlowania czasem (z ang. <i>time trade off</i>)
UST	ustekinumab
UST104	maksymalny czas terapii ustekinumabem równy 104 tygodni
UST48	maksymalny czas terapii ustekinumabem równy 48 tygodni
UV	ultrafiolet (z ang. <i>Ultra-Violet</i>)
VAS	wizualna skala analogowa (z ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)

Streszczenie

ANALIZA EKONOMICZNA

Cel

Celem niniejszej analizy jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej w związku z proponowanymi zmianami w programie lekowym, obejmującymi obniżenie kryterium PASI do >10 oraz wydłużenie maksymalnego czasu leczenia do 104 tygodni.

Metodyka

Analizę ekonomiczną produktu leczniczego Stelara® przeprowadzono dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem leczenia łuszczycy plackowatej ustekinumabem.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (*ChPL Stelara 2015*) ustekinumab jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA.

Ustekinumab otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 50/2012*). Lek jest finansowany ze środków publicznych (wraz z innymi lekami biologicznymi) w ramach programu lekowego. Program skierowany jest do dorosłych pacjentów, u których stwierdza się wyjściowo następujące nasilenie procesu łuszczycowego (*MZ 26/08/2015*):

- według skali PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) > 18 punktów,
- według skali BSA (*Body Surface Area involved*) > 10%,
- według skali DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) > 10 punktów.

Celem wniosku refundacyjnego jest uzyskanie rozszerzenie obecnego programu lekowego w 2 głównych aspektach:

- umożliwienie stosowania leczenia ustekinumabem chorym z ciężkim nasileniem objawów, niekwalifikujących się obecnie do programu lekowego z powodu wyjściowej wartości wskaźnika PASI w zakresie od > 10 do 18 punktów, jednocześnie spełniających kryteria wartości minimalnej BSA > 10% i DLQI > 10 punktów,
- wydłużenie czasu leczenia w programie z 48 do maksymalnie 104 tygodni, w przypadku uzyskania adekwatnej odpowiedzi po 28 tygodniach terapii, lecz braku remisji choroby.

W modelu analizowano jednocześnie dwa scenariusze, odpowiadające poszczególnym rodzajom postępowania terapeutycznego. Główna analiza obejmuje porównanie:

- scenariusza aktualnego, w którym chorzy z punktacją PASI od >10 do 18, mimo wartości wskaźników DLQI > 10 i BSA >10, nie kwalifikują się do leczenia ustekinumabem w programie lekowym i otrzymują infliksymab lub jedynie suboptymalne leczenie standardowe, ze
- scenariuszem nowym, w którym chorzy ci mogą być kwalifikowani do leczenia ustekinumabem, zgodnie z projektem nowego programu lekowego w łuszczycy plackowatej, które jednocześnie może trwać do 104 tygodni.

W sytuacji realizacji rozszerzonego programu leczenia ciężkiej łuszczycy z zastosowaniem ustekinumabu przy urzędowej cenie zbytu [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[Redacted text]

[Redacted text]

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy efektywności klinicznej produktu leczniczego Stelara® (*Aestimo AEK 2015*). Po określeniu efektywności klinicznej ustekinumabu względem komparatora (infliksymab - porównanie pośrednie, SoC - porównanie bezpośrednie), w modelu ekonomicznym wykorzystano dane dotyczące kluczowych – z punktu widzenia kosztów i konsekwencji zdrowotnych w rozważanym stanie klinicznym – punktów końcowych, odpowiadających przyjętej strukturze modelu.

Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją (ustekinumab), a komparatorami (INF, SoC) w badaniach klinicznych, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej ustekinumabu uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowią lata życia skorygowane o jakość (z ang. *quality adjusted life years, QALY*). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) wynikający z zastosowania ocenianej interwencji zamiast komparatora.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*), analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP),

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P),

uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Ponieważ jednak w analizie kosztów znacząca większość kategorii kosztowych nie zawiera dopłat pacjentów, i ewentualne różnice w wynikach między perspektywami byłyby zaniedbywalne, zdecydowano się w analizie traktować obie perspektywy jako równoważne (PPP+P=PPP).

Łuszczycą pospolita jest chorobą przewlekłą, wymagającą przez większość czasu jej trwania zaangażowania zasobów systemu ochrony zdrowia. Ponieważ w przypadku rozważanej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w analizie przyjęto – zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2010*) – dożywotni horyzont czasowy.

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

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

Wykorzystany w analizie model farmakoekonomiczny został wykonany przy użyciu oprogramowania *TreeAge Pro 2015*. Jest on zmodyfikowaną wersją modelu, ocenianego uprzednio przez AOTMiT w ramach zlecenia Ministra Zdrowia nr 044/2012 (zakończono go pozytywną rekomendacją), uaktualnioną odpowiednio do obecnego i proponowanego kształtu programu lekowego w ciężkiej postaci łuszczycy. Podstawowe założenia opracowanego modelu są zgodne z brytyjskim modelem York, na którym oparto m.in. analizę ekonomiczną wykonaną dla systemu brytyjskiego (*Janssen-Cilag 2009*), na podstawie której ustekinumab uzyskał pozytywną rekomendację *National*

Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2009).

Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla wszystkich kluczowych parametrów modelu.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów z łuszczycą, ponoszone zarówno przez płatnika m.in. w ramach programu lekowego, jak i pacjentów, którzy ponoszą część kosztów związanych z leczeniem podstawowym. Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Koszty leczenia podzielono na następujące kategorie:

- koszty leków (Stelara®, Remsima®);
- wizyty ambulatoryjne w celu podania leku w programie lekowym;
- diagnostyka w programie lekowym;
- koszty leczenia standardowego.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1), przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2010) oraz Rozporządzeniem 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” (MZ 02/04/2012).

Wyniki

Ustekinumab PASI>10-18, do 104 tygodni vs leczenie infliksymabem, z RSS

[Redacted text block]

Średni

efekt zdrowotny, wyrażony długością przeżycia skorygowanego o jakość, w scenariuszach z ustekinumabem i leczeniem infliksymabem wyniósł, odpowiednio, **9,8 QALY** i **9,1 QALY**. Oznacza to, że dzięki zastosowaniu ustekinumabu pacjenci zyskują dodatkowe **0,7 QALY** w porównaniu z infliksymabem.

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości, dzięki zastosowaniu produktu Stelara® zamiast leczenia infliksymabem uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny przy zwiększonych wydatkach płatnika publicznego. Zakres zmian wartości parametru ICUR wyniósł od **-20,90%** do **+45,30%**.

Ustekinumab PASI>10-18, do 104 tygodni vs leczenie infliksymabem, bez RSS

Średni koszt leczenia jednego pacjenta z ciężką łuszczycą w scenariuszu zakładającym stosowanie ustekinumabu w ramach programu lekowego wynosi **324,6 tys. zł**, a w scenariuszu z infliksymabem **123,7 tys. zł**. Różnica tych kosztów (koszt inkrementalny) wynosi **200,9 tys. zł**. Średni efekt zdrowotny, wyrażony długością przeżycia skorygowanego o jakość, w scenariuszach z ustekinumabem i leczeniem infliksymabem wyniósł, odpowiednio, **9,8 QALY** i **9,1 QALY**. Oznacza to, że dzięki zastosowaniu ustekinumabu pacjenci zyskują dodatkowe **0,7 QALY** w porównaniu z infliksymabem. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia leczenia infliksymabem przez ustekinumab w rozważanej populacji docelowej wynosi **283,3 tys. zł**, jeżeli nie zostaną uwzględnione instrumenty dzielenia ryzyka.

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości, dzięki zastosowaniu produktu Stelara® zamiast leczenia infliksymabem uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny przy zwiększonych wydatkach płatnika publicznego. Zakres zmian wartości parametru ICUR wyniósł od **-20,90%** do **+45,30%**.

Ustekinumab PASI>10-18, do 104 tygodni vs leczenie standardowe, z RSS

[Redacted text]

Średni efekt zdrowotny, wyrażony długością przeżycia skorygowanego o jakość, w scenariuszach z ustekinumabem i leczeniem standardowym wyniósł, odpowiednio, **9,9 QALY** i **8,9 QALY**. Oznacza to, że dzięki zastosowaniu ustekinumabu pacjenci zyskują dodatkowe **1,0 QALY** w porównaniu z SoC. [Redacted text]

[Redacted text]

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości, dzięki zastosowaniu produktu Stelara® zamiast leczenia standardowego uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny przy zwiększonych wydatkach płatnika publicznego. Zakres zmian wartości parametru ICUR wyniósł od **-17,96%** do **+44,19%**.

Ustekinumab PASI>10-18, do 104 tygodni vs leczenie standardowe, bez RSS

Średni koszt leczenia jednego pacjenta z ciężką łuszczycą w scenariuszu zakładającym stosowanie ustekinumabu w ramach programu lekowego wynosi **345,9 tys. zł**, a w scenariuszu wyłącznie z leczeniem standardowym **101,0 tys. zł**. Różnica tych kosztów (koszt inkrementalny) wynosi **244,9 tys. zł**. Średni efekt zdrowotny, wyrażony długością przeżycia skorygowanego o jakość, w scenariuszach z ustekinumabem i leczeniem standardowym wyniósł, odpowiednio, **9,9 QALY** i **8,9 QALY**. Oznacza to, że dzięki zastosowaniu ustekinumabu pacjenci zyskują dodatkowe **1,0 QALY** w porównaniu z SoC. Obliczony koszt uzyskania dodatkowego roku życia

skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia leczenia standardowego przez ustekinumab wynosi **239,9 tys. zł**.

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości, dzięki zastosowaniu produktu Stelara® zamiast leczenia standardowego uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny przy zwiększonych wydatkach płatnika publicznego. Zakres zmian wartości parametru ICUR wyniósł od **-17,96%** do **+44,19%**.

Wnioski końcowe

Rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) poprzez objęcie programem lekowym grupy chorych, którzy mogą otrzymywać infliksymab, lub z różnych przyczyn nie otrzymują tego leczenia oraz wydłużenie obecnej maksymalnej granicy jednorazowej terapii ustekinumabem z 48 do 104 tygodni jest w zasadzie strategią kosztowo efektywną w warunkach polskich, pod warunkiem uwzględnienia proponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka. [Redacted text]

[Redacted text]

Z przeprowadzonej analizy wrażliwości wynika, że generalnie im większy zakres populacji objętej leczeniem i im dłużej trwa stosowanie ustekinumabu, tym lepszy uzyskiwany wynik wskaźnika kosztów użyteczności. Można, zatem wnioskować, że z punktu widzenia pacjentów z łuszczycą wydłużenie terapii jest bardzo korzystne, a obserwowany zysk kliniczny jest na tyle duży, że rekompensuje wzrost wydatków płatnika, i terapia ustekinumabem pozostaje kosztowo-efektywna (względem SoC) lub bliska poziomowi efektywności kosztowej (względem infliksymabu).

Analiza ekonomiczna

Rozdział

I

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab), w leczeniu łuszczycy plackowatej w związku z proponowanymi zmianami w programie lekowym, obejmującymi obniżenie kryterium PASI do >10 oraz wydłużenie maksymalnego czasu leczenia do 104 tygodni.

Analiza została wykonana na zlecenie *Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.*, w związku z wnioskiem o rozszerzenie wskazań refundacyjnych produktu Stelara®, znajdującego się już obecnie w wykazie leków refundowanych w ramach programu lekowego (*Ustawa 2011, art. 6 ust. 1 pkt 2*).

1.2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*Aestimo APD 2015*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P);
- proponowana interwencja (I);
- komparatory (C);
- efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Przeprowadzone rozumowanie odzwierciedla treść wniosku o finansowanie produktu leczniczego Stelara® ze środków publicznych oraz opis programu lekowego stanowiącego załącznik do dokumentacji refundacyjnej.

1.2.1 Populacja

Analizę ekonomiczną produktu leczniczego Stelara® przeprowadzono dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem leczenia łuszczycy plackowatej ustekinumabem, obejmującej dorosłych pacjentów z wcześniej leczoną ciężką postacią łuszczycy plackowatej (patrz: Rozdział 3.1).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (*ChPL Stelara 2015*) ustekinumab jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA.

Ustekinumab otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT (AOTMiT 50/2012). Lek jest finansowany ze środków publicznych (wraz z innymi lekami biologicznymi) w ramach programu lekowego. Program skierowany jest do dorosłych pacjentów, u których stwierdza się wyjściowo następujące nasilenie procesu łuszczycowego (MZ 26/08/2015):

- według skali PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) > 18 punktów,
- według skali BSA (*Body Surface Area involved*) > 10%,
- według skali DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) > 10 punktów.

Celem wniosku refundacyjnego jest uzyskanie rozszerzenie obecnego programu lekowego w 2 głównych aspektach:

- umożliwienie stosowania leczenia ustekinumabem u chorych niekwalifikujących się obecnie do leczenia tym lekiem w programie lekowym z powodu wyjściowej wartości wskaźnika PASI w zakresie od > 10 do 18 punktów, jednocześnie spełniających pozostałe kryteria,
- wydłużenie maksymalnego czasu leczenia w programie z 48 do 104 tygodni.

1.2.2 Interwencja i komparatory

Ocenianą interwencją jest preparat Stelara® (ustekinumab), ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1k przeciwko interleukinie (IL-12/23), wytworzone w linii komórkowej mysiego szpiczaka z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Zalecanym dawkowaniem produktu Stelara, podawanego podskórnie, jest dawka początkowa wynosząca 45 mg, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia terapii. Dla pacjentów z masą ciała > 100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Udowodniono, że u tych pacjentów, preparat podany w dawce 45 mg również wykazuje skuteczność. Jednakże w przypadku dawki 90 mg skuteczność leku była większa.

Głównym komparatorem dla ustekinumabu w populacji chorych z łuszczycą z wyjściowym PASI od > 10 do 18 punktów jest refundowany od niedawna w programie lekowym infliksymabu. Jednakże należy zaznaczyć, że nie istnieją dostępne dane porównujące skuteczność ustekinumabu z infliksymabem w rozważanej populacji. Wyniki skuteczności w ściśle wnioskowanej populacji chorych z łuszczycą z wyjściowym PASI od > 10 do 18 punktów dostępne są wyłącznie dla porównania ustekinumabu

z leczeniem standardowym. Z tego względu dodatkowo w ramach analizy wykonano porównanie z leczeniem standardowym.

Proponowane rozszerzenie programu lekowego z udziałem ustekinumabu implikuje więc porównanie następujących opcji terapeutycznych w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej (w odniesieniu do populacji chorych z wyjściowym PASI od > 10 do 18 punktów), które zostały uwzględnione w analizie ekonomicznej:

- leczenie ustekinumabem vs leczenie infliksymabem w ramach programu lekowego, z jednoczesnym wydłużeniem maksymalnego czasu leczenia UST w programie do 104 tygodni (UST104 vs INF).
- leczenie ustekinumabem w ramach programu lekowego z jednoczesnym wydłużeniem maksymalnego czasu leczenia w programie do 104 tygodni vs leczenie standardowe (UST104 vs SoC).

Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości wzięto pod uwagę wariant, w którym program lekowy byłby rozszerzony o populację PASI od > 10 do 18 punktów, lecz maksymalna długość terapii pozostaje na poziomie 48 tygodni (UST48 vs INF) oraz wariant, który stanowi następny krok rozszerzenia programu, czyli przy założeniu, że ustekinumab mogą otrzymywać chorzy z PASI > 10, oceniono leczenie ustekinumabem w ramach programu lekowego przez maksymalnie 104 tygodnie vs maksymalnie 48 tygodni (UST104 vs UST48).

W przypadku rozważanych porównań, komparatorem dla stosowania ustekinumabu jest infliksymab, leczenie standardowe albo leczenie ustekinumabem, lecz przez inny okres. Po zakończeniu leczenia w programie lekowym, część chorych może zostać ponownie zakwalifikowanych do programu, a pozostali mogą otrzymywać tylko nieskuteczne leczenie standardowe. Leczenie standardowe oznacza klasyczne terapie systemowe, najczęściej w połączeniu z leczeniem miejscowym. Aktualne polskie wytyczne praktyki klinicznej (*Szepietowski 2014*) w charakterze leczenia standardowego rekomendują zastosowanie:

- fototerapii PUVA, wąskim spektrum UVB 311 nm lub ewentualnie szerokopasmowym UVB,
- klasycznego leczenia ogólnego (cyklosporyna A, metotreksat, acytretyna, także w skojarzeniu z fototerapią PUVA lub UVB),
- leczenia miejscowego, jako terapii uzupełniającej leczenie systemowe.

Zgodnie z zapisami aktualnie obowiązującego (*MZ 26/08/2015*) oraz proponowanego programu lekowego, ustekinumab mogą otrzymywać pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po zastosowaniu co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej:

- leczenia metotreksatem w dawce co najmniej 15 mg/tydzień, oceniane po trzech miesiącach,
- leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach,
- leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach,
- leczenie metodą PUVA (psoralen + UVA), oceniane po trzech miesiącach.

W analizie przyjęto, że leczenie standardowe u chorych po niepowodzeniu co najmniej 2 terapii odpowiada postępowaniu stosowanemu w badaniach klinicznych w grupach placebo. Ponieważ są to jednak chorzy z ciężką, niepoddającą się leczeniu postacią łuszczycy, u których już podejmowano próby zastosowania najlepszych z dostępnych terapii standardowych, pozostałe opcje terapeutyczne w większości przypadków będą miały minimalną skuteczność, lub nie będą mogły być zastosowane. Dlatego leczenie standardowe będzie u tych chorych ograniczone do leczenia miejscowego i do powtarzanych prób ponownego wdrożenia wcześniej nieskutecznych metod leczenia (*Aestimo APD 2015*).

Szczegółowy opis interwencji i dobór komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo APD 2015*).

1.2.3 Efekty zdrowotne

Podstawowym efektem zdrowotnym ocenianym w analizie jest przeżycie skorygowane o jakość. Jest oczywiste, że zmiany skórne, zwłaszcza w obrębie głowy wpływają negatywnie na jakość życia chorych z łuszczycą (*Petit 2014, Kanikowska 2008*), jednocześnie w mniejszym stopniu wpływając na jego długość (*AOTMiT 50/2012*). Opracowany model ekonomiczny umożliwia przełożenie skuteczności rozpatrywanych metod leczenia, wyrażonych jako procentowa zmiana wyjściowej punktacji wg skali PASI na wartości dermatologicznego wskaźnika jakości życia (DLQI), a następnie na obliczenie odpowiadających im indeksów użyteczności, i dalej, lat życia skorygowanych o jakość (QALY), które są miarą efektu zdrowotnego rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ocenie technologii medycznych (*AOTMiT 2010*) i odpowiadają minimalnym wymaganiom, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, określonym w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1.3 Metodyka analizy

1.3.1 Strategia analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy efektywności klinicznej produktu leczniczego Stelara® (*Aestimo AEK 2015*). Po określeniu efektywności klinicznej ustekinumabu względem komparatorów (INF, SoC), w modelu ekonomicznym wykorzystano dane dotyczące kluczowych – z punktu widzenia kosztów i konsekwencji zdrowotnych w rozważanym stanie klinicznym – punktów końcowych, odpowiadających przyjętej strukturze modelu.

Wykorzystany w analizie model farmakoekonomiczny został wykonany przy użyciu oprogramowania *TreeAge Pro 2015 (Build-Id: 15.2.0.0-v20150702, TreeAge Software Inc., Williamstown, USA)*. Jest on zmodyfikowaną wersją modelu, ocenianego uprzednio przez AOTMiT w ramach zlecenia Ministra Zdrowia nr 044/2012 (zakończono go pozytywną rekomendacją), uaktualnioną odpowiednio do obecnego i proponowanego kształtu programu lekowego w ciężkiej postaci łuszczycy. Podstawowe założenia opracowanego modelu są zgodne z brytyjskim modelem York, na którym oparto m.in. analizę ekonomiczną wykonaną dla systemu brytyjskiego (*Janssen-Cilag 2009*), na podstawie której ustekinumab uzyskał pozytywną rekomendację *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2009)*.

Analiza ekonomiczna zawiera analizę podstawową oraz analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla wszystkich kluczowych parametrów modelu. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów znajduje się w kolejnych podrozdziałach.

W opracowaniu uwzględniono aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych (wersja 2.1) stanowiące załącznik do Zarządzenia nr 1 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. (*AOTMiT 2010*) oraz 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 (*MZ 02/04/2012*).

1.3.2 Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna

Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją (ustekinumab), a komparatorami (INF, SoC) w badaniach klinicznych, za najbardziej odpowiednią technikę analitycz-

ną w ocenie ekonomicznej ustekinumabu uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Podstawową miarę wyników zdrowotnych w analizie kosztów-użyteczności stanowią lata życia skorygowane o jakość (z ang. *quality adjusted life years, QALY*). Wynik analizy ekonomicznej przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności ICUR¹, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) wynikający z zastosowania ocenianej interwencji zamiast komparatora. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności dla porównania dwóch opcji lekowych A i B stanowi iloraz różnicy kosztów (C_A i C_B) oraz wyników zdrowotnych (E_A i E_B) obu strategii, tj. wyraża się wzorem:

$$ICUR [\text{zł}/QALY] = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B}.$$

Lata życia skorygowane o jakość są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji miarą efektu w analizach ekonomicznych (*AOTMiT 2010*). Oszacowanie kosztu uzyskania roku życia skorygowanego o jakość jest także zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*).

Zgodnie z ustalonym progiem kosztowej efektywności dla technologii medycznych w Polsce, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Obowiązująca od 31.10.2014 r. wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 119 577 zł ($3 \times 39\,859$ zł; *GUS 2014a*).

Dla rozważanych w raporcie porównań wykonano także analizę kosztów-konsekwencji, w ramach której zestawiono szczegółowe elementy kosztów i efektów uzyskanych na drodze modelowania.

1.3.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*), analizę przeprowadzono z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP),

¹ W odniesieniu do analizy kosztów-efektywności używa się określenia inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności – ICER.

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P),

uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Ponieważ jednak w analizie kosztów znacząca większość kategorii kosztowych nie zawiera dopłat pacjentów, i ewentualne różnice w wynikach między perspektywami byłyby zaniedbywalne (w poprzednich analizach ekonomicznych dla ustekinumabu w łuszczycy różnice wartości wskaźników ICUR dla obu perspektyw wynosiły nie więcej, niż ok. 1 %), zdecydowano się w analizie traktować obie perspektywy jako równoważne (PPP+P = PPP).

1.3.4 Horyzont czasowy

Łuszczycza pospolita jest chorobą przewlekłą, wymagającą przez większość czasu jej trwania zaangażowania zasobów systemu ochrony zdrowia. Ponieważ w przypadku rozważanej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w analizie przyjęto – zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMIT 2010) – dożywotni horyzont czasowy. Symulacje w modelu Markowa przeprowadzono przy założeniu, że maksymalny wiek chorego to 100 lat, co jest uwarunkowane dostępnością danych n/t przeżycia polskiej populacji ogólnej (GUS 2014b). W analizie wrażliwości rozważono także horyzont 5 lat, który w przybliżeniu odpowiada czasowi leczenia ustekinumabem w badaniach klinicznych.

1.3.5 Dyskontowanie

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

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

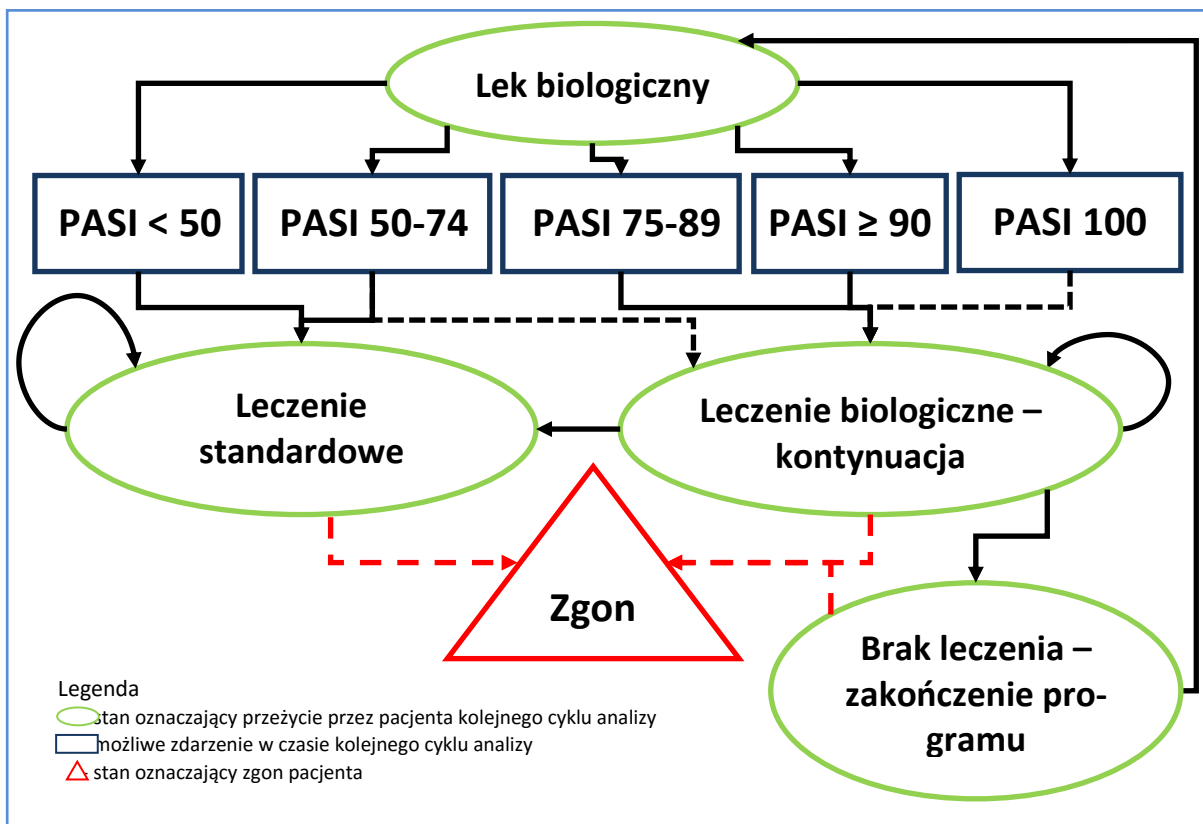
1.3.6 Model ekonomiczny

Opracowany model farmakoekonomiczny, w odróżnieniu od klasycznych, kohortowych modeli Markowa charakteryzujących się własnością „braku pamięci”, wykorzystuje tzw. zmienne śledzące (z ang. *tracker variables*), definiowane m.in. w celu monitorowania indywidualnych charakterystyk pacjentów (np. wiek chorych), aktualnych i historycznych wartości parametrów klinicznych (np. statusu odpowiedzi na leczenie), oraz innych parametrów. Wykorzystanie modelu z pamięcią i zmiennymi śle-

dzącymi wymagało posłużenia się metodą mikrosymulacji Monte Carlo, w której każda iteracja (próba) odpowiada pojedynczemu pacjentowi „wędrującemu” po drzewie decyzyjnym. Wykonanie odpowiednio dużej liczby prób Monte Carlo pozwala z akceptowalnym przybliżeniem uzyskać oszacowania średnich kosztów i efektów w badanej (wchodzącej do modelu) populacji. Biorąc pod uwagę uzyskiwaną zmienność wyników, czasochłonność obliczeń oraz stopień złożoności modelu, w każdej symulacji wykonywano 5×10^3 iteracji². W modelu przyjęto cykle 4-tygodniowe, odpowiadające najmniejszemu odstępowi pomiędzy dawkami ustekinumabu w programie lekowym.

Na wykresie poniżej przedstawiono schemat modelu zastosowanego w analizie.

Wykres 1. Schemat modelu zastosowanego w analizie.



Rdzeń modelu stanowi ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie przeciwłuszczycowe, rozumianej jako zmiana wyjściowej punktacji PASI, rozpatrywanej w przedziałach: <50% (PASI <50); od 50% do <75% (PASI 50-74); od 75% do <90% (PASI 75-89); od 90% do <100% (PASI 90-99) i 100% (PASI 100).

² Wadą techniki mikrosymulacji, wynikającą z jej specyfiki jest brak ścisłej powtarzalności uzyskiwanego wyniku. Rozwiązaniem tego problemu (niezalecanym w literaturze) jest zastosowanie parametru *seed* (wartość inicjująca generatora liczb pseudolosowych), który pozwala uzyskać względną powtarzalność wyniku symulacji przy danym zestawie parametrów modelu na różnych systemach (komputerach). Jednakże w niektórych przypadkach (różne wersje oprogramowania TreeAge, różne systemy operacyjne) wyniki mikrosymulacji przy tej samej wartości parametru *seed* mogą dawać nieco inne wyniki, wynikające z innego zestawu losowanych wartości parametrów modelu. Podobna sytuacja występuje w przypadku probabilistycznej analizy wrażliwości. W tym przypadku z założenia nie stosuje się definiowania wartości *seed* i wyniki analizy probabilistycznej przy każdym powtórzeniu minimalnie się różnią.

Poprawa punktacji PASI jest skorelowana z oceną jakości życia na skali DLQI – im wyższa poprawa PASI, tym wyższa redukcja wyjściowej punktacji DLQI. Uzyskiwana wartość DLQI jest z kolei skalowana na zakres 0-1, w celu obliczenia bieżącego indeksu użyteczności w każdym kolejnym cyklu modelu. Wartość indeksu użyteczności koryguje przeżycie w danym cyklu, wynoszące domyślnie 4 tygodnie lub średnio 2 tygodnie, jeśli wystąpił zgon.

Zgodnie z treścią programu lekowego, włączenie, wyłączenie oraz ponowne włączenie do programu ma miejsce po jednoczesnym ustaleniu aktualnych wartości wskaźników PASI, DLQI oraz BSA. Jakkolwiek dostępne są średnie wartości tych wskaźników w populacji chorych włączonych do tej pory do obowiązującego programu lekowego, nie było możliwe ustalenie wyjściowej punktacji PASI w populacji docelowej (obecnie poza programem), tj. z PASI od >10 do 18 punktów. Z tego względu, w model możliwe było śledzenie bieżącej wartości punktacji wg DLQI, zrezygnowano natomiast ze śledzenia wartości PASI oraz skorelowanej z nią liniowo wartości BSA (*Henseler 2008*).

Ocena bieżących wartości PASI, DLQI i BSA w odniesieniu do wymienionych sytuacji została uwzględniona następująco:

- **Włączenie do programu:** w analizie zakładano, że wszyscy chorzy z rozpatrywanej populacji spełniają ściśle kryteria włączenia do programu lekowego, a więc początkowe wartości PASI, DLQI i BSA są osiągnięte automatycznie.
- **Wyłączenie z programu:** jeżeli chodzi o utratę odpowiedzi na leczenie i powrót wartości wszystkich 3 wskaźników do poziomu zbliżonego do wyjściowego – uznano, że w modelu nie będą uwzględniane przerwania terapii ustekinumabem z tej przyczyny. Wynika to z faktu, iż w badaniach klinicznych (*Leonardi 2008*) praktycznie nie obserwowano tego zjawisko podczas kontynuacji terapii. W badaniu *PHOENIX 1*, w okresie od 40 do 76 tygodnia leczenia mediana procentowej poprawy wg PASI utrzymywała się na niezmiennym poziomie. Także odsetek chorych z odpowiedzią PASI 75 w długoterminowej (do 5 lat) obserwacji (utrzymywał się na niezmiennym poziomie (*Aestimo AEK 2015*)). Założenie to jest też zgodne z obecną praktyką kliniczną, gdyż zgodnie z danymi przekazanymi przez wnioskodawcę w praktyce w obowiązującym programie lekowym, wszyscy chorzy, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie ustekinumabem po 28 tygodniach terapii, kontynuują to leczenie przez maksymalny okres określony w treści programu lekowego (obecnie do 48 tygodni). W przypadku infliksymabu, na podstawie dostępnych badań klinicznych przyjęto, że chorzy stopniowo przerywają

leczenie (program nie przewiduje możliwości zwiększenia dawki leku), co jest spowodowane utratą skuteczności leku (m.in. w wyniku wytwarzania przeciwciał przez organizm chorego).

- **Ponowne włączenie do programu:** oceniając możliwość ponownego włączenia do programu lekowego chorego, który utrzymał odpowiedź na leczenie ustekinumabem lub infliksymabem przez maksymalny czas trwania terapii, brano pod uwagę tempo utraty odpowiedzi z badania dla ustekinumabu (*Leonardi 2008*), mierzonej wg PASI oraz bieżącą wartość DLQI. Brak uwzględnienia kryterium wartości PASI i BSA oznacza, że zastosowanie samego kryterium DLQI może zawyżać liczbę chorych powracających do programu. Dodatkowo przyjęto, że chorzy mogą być włączani do programu leczenia łuszczycy maksymalnie 2 razy (*MZ 26/08/2015*).

W modelu analizowano jednocześnie dwa scenariusze, odpowiadające poszczególnym rodzajom postępowania terapeutycznego. Główna analiza obejmuje porównanie **scenariusza aktualnego**, w którym chorzy z punktacją PASI od >10 do 18, mimo wartości wskaźników DLQI > 10 i BSA >10, nie kwalifikują się do leczenia ustekinumabem w programie lekowym i otrzymują infliksymab lub jedynie suboptymalne leczenie standardowe, ze **scenariuszem nowym**, w którym chorzy ci mogą być kwalifikowani do leczenia ustekinumabem, zgodnie z projektem nowego programu lekowego w łuszczycy plackowatej, które jednocześnie może trwać do 104 tygodni. W ramach analizy wrażliwości, przeprowadzono podobne porównanie dla tak określonej populacji docelowej, ale przy założeniu, że pozytywna decyzja Ministra Zdrowia rozszerzy program dla tych chorych, jednakże maksymalna długość leczenia ustekinumabem pozostanie na poziomie dotychczasowych 48 tygodni. Wykonano także porównanie, które miało za zadanie ocenić wpływ wydłużenia maksymalnego czasu leczenia ustekinumabem, przy założeniu, że początkowa decyzja Ministra Zdrowia obejmie tylko rozszerzenie populacji. W poniższej tabeli zestawiono założenia uwzględnione w rozpatrywanych porównaniach.

Tabela 3. Główne założenia dotyczące możliwych zdarzeń w modelu.

Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy
UST104 vs SoC (wyjściowe PASI od >10 do 18)	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ leczenie standardowe w modelu reprezentuje wszystkie dostępne klasyczne metody leczenia łuszczycy (o niskiej skuteczności w rozważanej populacji chorych – potwierdzone niepowodzenie 2 lub więcej metod), ➤ zarówno koszty, jak i skuteczność tego leczenia w modelu stanowią wypadkową wszystkich metod klasycznych, co obejmuje możliwe warianty ich stosowania, w tym okresowe zmiany jednej metody na inną; 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ dorośli chorzy ze wskaźnikami PASI od >10 do 18, DLQI > 10 i BSA > 10 rozpoczynają terapię ustekinumabem; ➤ zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego programu lekowego, chorzy otrzymujący ustekinumab mają wykonywaną ocenę odpowiedzi na leczenie po 28 tygodniach od podania pierwszej dawki leku i przerywają udział w programie jeżeli wystąpi „brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzony w przypadku nieuzy-

Scenariusz aktualny

- skuteczność takiego uśrednionego leczenia standardowego przyjęto na poziomie grup nieotrzymujących ustekinumabu w badaniach *PHOENIX 1 i 2* (ocena poprawy wyjściowej punktacji PASI po 12 tygodniach leczenia);
- przyjęto, że w całym horyzoncie czasowym, ocena skuteczności leczenia standardowego powtarzana jest co 12 tygodni, a uzyskiwane wyniki nie ulegają zmianie, tzn. prawdopodobieństwa uzyskania danego poziomu poprawy wg PASI są stałe w czasie, a uzyskana poprawa nie jest trwała i poziom odpowiedzi pojedynczego pacjenta może zmieniać się co 12 tygodni; ma to odzwierciedlać fakt, iż obserwowana u nielicznych chorych znacząca poprawa wg PASI jest rezultatem działania raczej innych, niezidentyfikowanych czynników, niż samego leczenia standardowego;
- koszt leczenia standardowego również stanowi średnią wartość uzyskaną po uwzględnieniu stosowania różnych dostępnych metod;
- wystąpienie działań niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia oznacza zmianę (czasową) jednej klasycznej metody na inną, zatem z punktu widzenia przyjętych założeń jest bez znaczenia dla uzyskiwanych wyników, dlatego parametr ten w scenariuszu aktualnym został pominięty; dodatkowo przyjęto, że ewentualne koszty związane z leczeniem tych działań niepożądanych zawierają się we wspomnianym, uśrednionym koszcie standardowego leczenia łuszczycy, ponieważ działania te występowały stosunkowo rzadko;

Scenariusz nowy

- skania poprawy klinicznej, to znaczy: zmniejszenia wartości PASI o 75% albo nieuzyskania poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50-75% wraz z jednoczesnym nieuzyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI (ew. CDLQI) o minimum 5 punktów”; w modelu chorzy nie uzyskujący zdefiniowanej wyżej minimalnej poprawy wg PASI przechodzą na leczenie standardowe (jak w scenariuszu aktualnym);
- przyjęto, że w początkowym okresie leczenia (do 3 cykli) chorzy mogą też przerwać udział w programie z powodu wystąpienia działań niepożądanych; w tej sytuacji również przechodzą do leczenia standardowego;
- pacjenci, którzy uzyskali co najmniej minimalną adekwatną odpowiedź na leczenie, pozostają na terapii przez maksymalny dopuszczony programem czas (48 tygodni obecnie, 104 tygodnie wg nowej propozycji), chyba, że wcześniej wystąpi zgon;
- pacjenci z odpowiedzią po osiągnięciu maksymalnej długości leczenia przestają otrzymywać jakiegokolwiek leczenie i są obserwowani pod kątem utraty odpowiedzi wg PASI, ale jeśli spełnią kryteria ponownego włączenia do programu, rozpoczynają od początku terapię ustekinumabem; w oparciu o badania *PHOENIX 1 i 2* przyjęto, że skuteczność reterapii jest taka sama jak pierwszej terapii; ponieważ w zapisach programu lekowego nie określono ile raz chorzy mogą powracać na terapię po osiągnięciu maksymalnego czasu leczenia i utracie odpowiedzi na leczenie po odstawieniu leku, uznano, że chorzy będą leczeni tym samym lekiem maksymalnie 2 razy;

UST104 vs INF (wyjściowe PASI od >10 do 18)

- dorośli chorzy ze wskaźnikami PASI od >10 do 18, DLQI > 10 i BSA > 10 rozpoczynają terapię infliksymabem;
- zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego programu lekowego, chorzy otrzymujący infliksymab mają wykonywaną ocenę odpowiedzi na leczenie po 14 tygodniach od podania pierwszej dawki leku i przerywają udział w programie jeżeli wystąpi „brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzony w przypadku nieuzyskania poprawy klinicznej, to znaczy: zmniejszenia wartości PASI o 75% albo nieuzyskania poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50-75% wraz z jednoczesnym nieuzyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI (ew. CDLQI) o minimum 5 punktów”; w modelu chorzy nie uzyskujący zdefiniowanej wyżej minimalnej poprawy wg PASI przechodzą na leczenie standardowe;
- przyjęto, że w początkowym okresie leczenia (do 14
- dorośli chorzy ze wskaźnikami PASI od >10 do 18, DLQI > 10 i BSA > 10 rozpoczynają terapię ustekinumabem;
- zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego programu lekowego, chorzy otrzymujący ustekinumab mają wykonywaną ocenę odpowiedzi na leczenie po 28 tygodniach od podania pierwszej dawki leku i przerywają udział w programie jeżeli wystąpi „brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzony w przypadku nieuzyskania poprawy klinicznej, to znaczy: zmniejszenia wartości PASI o 75% albo nieuzyskania poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50-75% wraz z jednoczesnym nieuzyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI (ew. CDLQI) o minimum 5 punktów”; w modelu chorzy nie uzyskujący zdefiniowanej wyżej minimalnej poprawy wg PASI przechodzą na leczenie standardowe;
- przyjęto, że w początkowym okresie leczenia (do 12

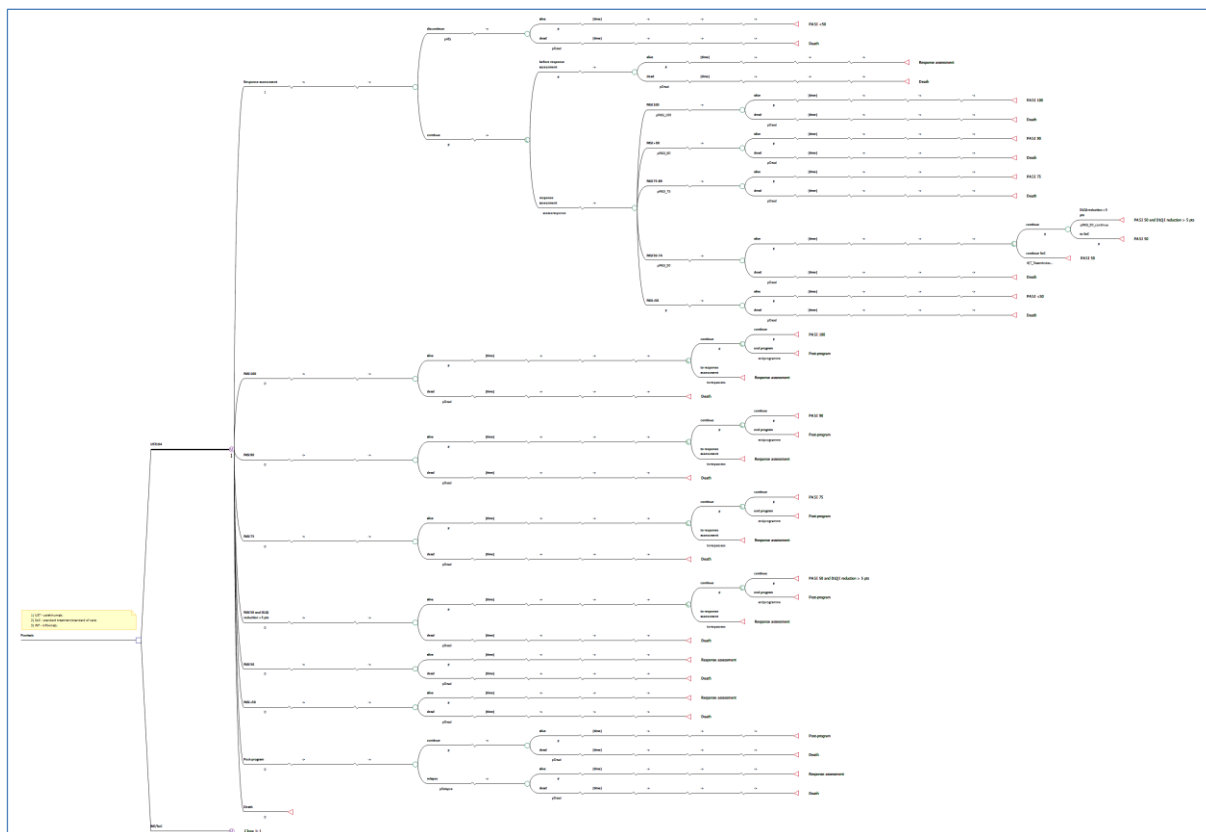
Scenariusz aktualny	Scenariusz nowy
<p>tygodni – 3 cykle modelu) chorzy mogą też przerwać udział w programie z powodu wystąpienia działań niepożądanych; w tej sytuacji również przechodzą do leczenia standardowego;</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ pacjenci, którzy uzyskali co najmniej minimalną adekwatną odpowiedź na leczenie, pozostają na terapii przez maksymalny dopuszczony programem czas (96 tygodni), chyba, że wcześniej wystąpi zgon lub utrata odpowiedzi; ➤ pacjenci z odpowiedzią po osiągnięciu maksymalnej długości leczenia przestają otrzymywać jakiegokolwiek leczenie i są obserwowani pod kątem utraty odpowiedzi wg PASI, ale jeśli spełnią kryteria ponownego włączenia do programu, rozpoczynają od początku terapię infliksymabem; przyjęto, że skuteczność reterapii jest taka sama jak pierwszej terapii; ponieważ w zapisach programu lekowego nie określono ile raz chorzy mogą powracać na terapię po osiągnięciu maksymalnego czasu leczenia i utracie odpowiedzi na leczenie po odstawieniu leku, uznano, że chorzy będą leczeni tym samym lekiem maksymalnie 2 razy. 	<p>tygodni – 3 cykle modelu) chorzy mogą też przerwać udział w programie z powodu wystąpienia działań niepożądanych; w tej sytuacji również przechodzą do leczenia standardowego;</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ pacjenci, którzy uzyskali co najmniej minimalną adekwatną odpowiedź na leczenie, pozostają na terapii przez maksymalny dopuszczony programem czas (48 tygodni obecnie, 104 tygodnie wg nowej propozycji), chyba, że wcześniej wystąpi zgon; ➤ pacjenci z odpowiedzią po osiągnięciu maksymalnej długości leczenia przestają otrzymywać jakiegokolwiek leczenie i są obserwowani pod kątem utraty odpowiedzi wg PASI, ale jeśli spełnią kryteria ponownego włączenia do programu, rozpoczynają od początku terapię ustekinumabem; w oparciu o badania PHOENIX 1 i 2 przyjęto, że skuteczność reterapii jest taka sama jak pierwszej terapii; ponieważ w zapisach programu lekowego nie określono ile raz chorzy mogą powracać na terapię po osiągnięciu maksymalnego czasu leczenia i utracie odpowiedzi na leczenie po odstawieniu leku, uznano, że chorzy będą leczeni tym samym lekiem maksymalnie 2 razy;

Kalkulacja wyników w modelu (pojedyncza iteracja) rozpoczyna się po początkowym ustaleniu wartości zmiennych określających wiek, płeć, masę ciała oraz wyjściową wartość DLQI kolejnego pacjenta.

Po zaistnieniu warunku przerwania obserwacji – terminacji (zgon lub osiągnięcie horyzontu czasowego analizy, tj. wieku 100 lat), sumowane są łączne koszty i efekty wygenerowane przez danego pacjenta we wszystkich cyklach. Po wykonaniu założonej liczby kroków w mikrosymulacji dla każdego z ramion odpowiadających porównywanym strategiom, następuje podsumowanie statystyczne wyników uzyskanych w każdej iteracji i obliczenie m.in. średniego kosztu i skorygowanego o jakość przeżycia, stanowiących podstawę do kalkulacji inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności (ICUR).

Poniżej przedstawiono schemat skonstruowanego w modelu drzewa decyzyjnego, którego 2 główne ramiona odpowiadają scenariuszom UST104 i INF/SoC.

Wykres 2. Drzewo decyzyjne wykorzystane w modelu.



Wykonanie odpowiednio dużej liczby prób Monte Carlo pozwala z akceptowalnym przybliżeniem uzyskać oszacowania średnich kosztów i efektów w badanej („wchodzącej” do modelu) populacji. Biorąc pod uwagę uzyskiwaną zmienność wyników, czasochłonność obliczeń oraz stopień złożoności modelu, w każdej symulacji wykonywano 10^4 prób Monte Carlo (mikrosymulacji).

1.3.7 Zestawienie parametrów modelu

W modelu kosztów-użyteczności leczenia łuszczycy plackowatej można wyróżnić następujące kategorie parametrów wejściowych, szczegółowo opisane w kolejnych podrozdziałach analizy:

- charakterystyka początkowa kohorty (parametry demograficzne: wiek, płeć, masa ciała i wyjściowa punktacja DLQI);
- prawdopodobieństwa przejść między stanami:
 - prawdopodobieństwa uzyskania poszczególnych poziomów odpowiedzi wg PASI;
 - prawdopodobieństwo uzyskania poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI o minimum 5 punktów, przy odpowiedzi PASI w przedziale 50-75%;
 - prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych;
 - prawdopodobieństwo ponownego włączenia do programu lekowego

- prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn ogólnych;
- użyteczności stanów zdrowia:
 - średnia redukcja wyjściowej wartości DLQI w zależności od poziomu odpowiedzi wg PASI;
 - korelacja wyników w skali DLQI ze skalą EQ-5D;
- koszty i zużyte zasoby:
 - koszty interwencji (ustekinumabu, infliksymab);
 - koszty podania leczenia;
 - koszty diagnostyki i monitorowania leczenia;
 - koszty leczenia ciężkich działań niepożądanych;
 - koszty leczenia standardowego.

Dane źródłowe, metodykę obliczeń oraz wartości parametrów wejściowych modelu kosztów-użyteczności omówiono szczegółowo w kolejnych rozdziałach raportu.

1.3.8 Charakterystyka początkowa kohorty

Do tej grupy parametrów modelu należą: płeć, wiek, masa ciała pacjenta służąca do obliczenia dawki należnej leków Stelara® i Remsima® oraz wynik punktacji wg skali DLQI wykorzystywany w kalkulacji cząstkowych efektów zdrowotnych w kolejnych cyklach.

1.3.8.1 Płeć

Rozkład płci w modelu wykorzystywany jest w celu uwzględnienia różnic w przeżyciu ogólnym analizowanej populacji chorych z łuszczycą, które szacowane jest na podstawie danych dotyczących umieralności w polskiej populacji (patrz: Rozdział 1.3.9.5). Uznano, iż najbardziej wiarygodnym źródłem tego parametru są opublikowane przez NFZ dane dotyczące wykonania świadczenia zdefiniowanego w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów jako grupa J40, istniejącego jeszcze w roku 2010, w ramach którego chorzy z łuszczycą mogli otrzymywać leczenie ustekinumabem zanim został utworzony obecnie istniejący program lekowy. Najbardziej aktualne dane dotyczące liczby hospitalizacji przypadających na pacjentów danej płci przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4. Charakterystyka populacji docelowej – płeć (Statystyka JGP).

Statystyki JGP	Kobiety	Mężczyźni
Liczba hospitalizacji	43	303
Odsetek	12,43%	87,57%

Odnotowany w statystykach JGP udział kobiet i mężczyzn w populacji chorych z łuszczycą wynosi odpowiednio 12,43% i 87,57%. Ponieważ na etapie walidacji modelu stwierdzono (Rozdział 1.3.12), iż zmiana wartości tego parametru nie ma istotnego wpływu na wynik analizy, nie był on analizowany w ramach analizy wrażliwości.

1.3.8.2 Wiek

Konsekwentnie, również średni wyjściowy wiek pacjentów oszacowano na podstawie Statystyk JGP Narodowego Funduszu Zdrowia za rok 2010. Dane dotyczące liczby hospitalizacji J40 ze względu na wiek pacjenta przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Charakterystyka populacji docelowej – wiek na początku analizy (Statystyka JGP).

Statystyki JGP	Wiek pacjenta (r.ż.)							Średnia ważona (19-80 lat)
	> 1	1-6	7-18	19-40	41-60	61-80	> 80	
Przedział wiekowy	> 1	1-6	7-18	19-40	41-60	61-80	> 80	42,5
Liczba hospitalizacji	0	0	5	162	145	34	0	-
Odsetek	0	0	1,45%	46,82%	41,91%	9,82%	0	-

Podobnie jak poprzednio, zakładając niezależność liczby hospitalizacji od rozkładu wiekowego chorych, średni wiek pacjenta z łuszczycą w modelu, obliczony jako średnia ważona środków przedziałów wiekowych (19-80 lat), wynosi 42,5 roku. Przyjęto, że w przybliżeniu, obliczony średni wiek chorych z łuszczycą będzie taki sam w przypadku uwzględnienia chorych także w wieku 18 lat, zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego. Wykorzystując średnią oraz zakres, parametr ten opisano w modelu rozkładem prawdopodobieństwa typu *beta-Pert*. W analizie wrażliwości przyjęto alternatywne założenie dot. wieku chorych z łuszczycą, pochodzące z odnalezionych badań dla polskiej populacji: 39,38 (17-62) lat (Zalewska 2007) i 47,9 (±15,2) lat (Palotai 2010). Wartość zmiennej opisującej ten parametr w kolejnych iteracjach obliczano ze wzoru: $min + (max - min) * beta$, gdzie, *min* oznacza wartość najniższą, *max* wartość najwyższą, a *beta* wartość z przedziału (0; 1), wylosowaną z rozkładu *beta*. Poniżej zestawiono szczegóły rozkładów wyjściowego wieku chorych z łuszczycą, przyjęte w analizie.

Tabela 6. Szczegółowe wartości wykorzystane w oszacowaniach wyjściowego wieku analizowanej kohorty.

Wariant	Wiek		Parametr rozkładu beta		Źródło
	średnia	zakres	alfa	beta	
Podstawowy	42,52	18-80	2,3729	3,6271	Statystyka JGP

Wariant	Wiek		Parametr rozkładu beta		Źródło
	średnia	zakres	alfa	beta	
Analiza wrażliwości	39,38	18-62	2,9155	3,0845	Zalewska 2007
	47,90	18-80*	2,8935	3,1065	Palotai 2010

* w publikacji nie podano zakresu wieku, zatem przyjęto zakres jak dla wariantu podstawowego.

W analizie przyjęto te same oszacowania wiekowe w obu analizowanych populacjach chorych z łuszczycą (wg wyjściowych wartości PASI).

1.3.8.3 Masa ciała

W przypadku ustekinumabu, chorzy o masie ciała ≤ 100 kg otrzymują jedną fiolkę (45 mg) leku, natomiast pacjenci z masą ciała powyżej 100 kg otrzymują 2 fiołki produktu Stelara® (2×45 mg). Ponieważ nie odnaleziono specyficznych danych na temat rozkładu masy ciała w populacji polskich chorych z łuszczycą, w modelu posłużono danymi z innych dostępnych źródeł.

[Redacted text block]

W trakcie przygotowywania niniejszej analizy nie udało się uzyskać bardziej aktualnych danych sprzedażowych, jednakże zbliżoną wartość odsetka chorych z masą ciała powyżej 100 kg (26,3%) uzyskali autorzy analiz stanowiących załączniki do wniosku refundacyjnego dla infliksymabu (AWA 9/2015). Ostatecznie, w analizie podstawowej przyjęto wartość pośrednią na podstawie badania *PHOENIX 2*, a w analizie wrażliwości wartość z opracowania dla infliksymabu oraz z badania *PHOENIX 1*. Ponieważ jednak proponowany instrument dzielenia ryzyka oznacza przejście kosztów zwiększonej dawki przez wnioskodawcę, parametr ten (poza wariantami bez uwzględnienia RSS) w analizie ma ograniczone znaczenie.

W przypadku infliksymabu, dawka leku obliczana jest z uwzględnieniem masy ciała chorego. W analizie podstawowej została ona przyjęta na poziomie 87,0 kg (AWA 9/2015). Jest to założenie konserwatywne, gdyż w badaniach z udziałem ustekinumabu średnia masa ciała była wyższa 90,3-91,5 kg (*PHOENIX 2*). W analizie wrażliwości przyjęto wartość pośrednią z badania *PHOENIX 2*, tj. 91 kg.

1.3.8.4 Wyjściowa punktacja DLQI

Ponieważ w opracowaniu odnośnie oceny użyteczności stanów zdrowia przyjęto założenia brytyjskiego modelu dla terapii biologicznych w łuszczycy (PASI → DLQI → EQ-5D), konieczne było określenie wyjściowej jakości życia pacjentów z łuszczycą wyrażonej wg skali DLQI, które następnie posłużyło do oszacowania całkowitego efektu zdrowotnego (QALY) dla każdego wirtualnego pacjenta (odpowiadającego pojedynczej próbie mikrosymulacji) w założonym horyzoncie czasowym. W wyniku wykonanego szybkiego przeglądu literatury w bazie Medline przez Pubmed (słowa kluczowe: „psoriasis”, „Dermatology Life Quality Index”, „DLQI”, „Polish”, „Poland”) i zasobów Internetu przez Google.com (słowa kluczowe: „łuszczycza”, „Dermatology Life Quality Index”, „DLQI”), odnaleziono cztery badania dotyczące wyłącznie polskiej populacji chorych z łuszczycą (Hrehorów 2007, Kanikowska 2008, Kowalewska 2010, Hawro 2014) i jedno z polską subpopulacją badanych (Palotai 2010), w których za pomocą skali DLQI oceniano jakość życia chorych na łuszczycę pospolitą.

Tabela 7. Charakterystyka populacji docelowej – punktacja wg skali DLQI.

	N	DLQI	
		Średnia	SD
Palotai 2010	210	10,8	6,0
Kanikowska 2008	120	11,0	7,3
Hrehorów 2007	78	11,6	6,8
Kowalewska 2010	115	13,5	bd.
Hawro 2014	83	13,67	7,438

Populacja wszystkich wymienionych badań obejmowała pacjentów z różnym nasileniem łuszczycy (w tym chorych z DLQI ≤ 10). Badanie Kowalewska 2010 było jedynym, w którym przedstawione dane dotyczące rozkładu DLQI pozwalały w przybliżeniu na wyodrębnienie grupy pacjentów odpowiadającej kryteriom włączenia do programu (DLQI od > 10 do 18). W publikacji Kowalewska 2010, opisującej polskie badanie przeprowadzone w grupie 281 chorych z różnymi chorobami skóry – (łuszczycza stanowiła 40,9% przypadków), za pomocą anonimowej ankiety oraz załączonego do niej kwestionariusza DLQI, zaprezentowano dane o odsetkach chorych w wybranych przedziałach DLQI.

Tabela 8. Charakterystyka populacji docelowej w badaniu Kowalewska 2010 ze względu na wartość parametru DLQI (chorzy z DLQI > 10).

	DLQI 11-15	DLQI 16-20	DLQI 21-25	DLQI 26-30	Średnia ważona
Średnia punktacja DLQI dla przedziału	13	18	23	28	18,76
Odsetek chorych	0,22	0,15	0,13	0,09	

Obliczona średnia wartość wyjściowego DLQI w grupie chorych z DLQI > 10 wyniosła ok. 19 punktów.

Podczas parlamentarnego posiedzenia Zespołu ds. Łuszczycy, które odbyło się 24 września 2014 roku (transmisje archiwalne iTV Sejm, *Sejm 2014*), prof. Witold Owczarek podał m.in. informację, że średnia wartość jakości życia (DLQI) chorych włączanych do obecnego programu leczenia łuszczycy wyniosła 20,84 punktów (ustekinumab) lub 22,1 punktów (adalimumab). Mimo, iż wartość DLQI jako kryterium włączenia do programu lekowego jest taka sama zarówno w populacji wnioskowanej, jak i obecnie leczonej, należy oczekiwać, że jakość życia chorych obecnie włączanych do programu (PASI > 18 punktów) jest nieco niższa, niż chorych z rozpatrywanej grupy o niższej wyjściowej wartości wskaźnika PASI. Ponieważ jednak nie są dostępne dane, które pozwalałyby na oszacowanie wartości parametru DLQI dla rozważanych podgrup, w analizie podstawowej przyjęto we wszystkich badanych scenariuszach wyjściowe DLQI jak w dotychczasowym programie w grupie chorych otrzymujących ustekinumab, a w analizie wrażliwości uwzględniono wartość z grupy leczonych adalimumabem oraz oszacowanie na podstawie badania *Kowalewska 2010*. Na podstawie uzyskanych średnich oraz możliwego zakresu wartości (11-30 punktów), w modelu zdefiniowano odpowiednie rozkłady typu *beta-Pert*.

Tabela 9. Szczegółowe wartości wykorzystane w oszacowaniach wyjściowej wartości DLQI analizowanej kohorty.

Wariant	DLQI		Parametr rozkładu beta		Źródło
	średnia	zakres	alfa	beta	
Podstawowy	20,84	11-30	3,1074	2,8926	<i>Sejm 2014</i>
Analiza wrażliwości	18,76	11-30	2,4505	3,5495	<i>Kowalewska 2010</i>
	22,1	11-30	3,5053	2,4947	<i>Sejm 2014</i>

Analogicznie, jak w przypadku wieku chorych, wartość zmiennej opisującej wyjściowy poziom DLQI w kolejnych iteracjach obliczano ze wzoru: $min + (max - min) * beta$, gdzie, *min* oznacza wartość najniższą, *max* wartość najwyższą, a *beta* wartość z przedziału (0; 1), wylosowaną z rozkładu *beta*.

1.3.9 Prawdopodobieństwa przejścia

W tej grupie parametrów modelu znalazły się następujące prawdopodobieństwa zdarzeń:

- prawdopodobieństwo uzyskania poprawy o $\geq 100\%$ w stosunku do wyjściowego poziomu wg skali PASI (PASI 100);
- prawdopodobieństwo uzyskania poprawy o $\geq 90\%$ w stosunku do wyjściowego poziomu wg skali PASI (PASI 90);
- prawdopodobieństwo uzyskania poprawy o $\geq 75\%$ i $< 90\%$ w stosunku do wyjściowego poziomu wg skali PASI (PASI 75);
- prawdopodobieństwo uzyskania poprawy o $\geq 50\%$ i $< 75\%$ w stosunku do wyjściowego poziomu wg skali PASI (PASI 50);
- prawdopodobieństwo uzyskania redukcji DLQI o co najmniej 5 punktów u chorych z poprawą PASI $\geq 50\%$ i $< 75\%$ w stosunku do wyjściowego poziomu;
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych;
- prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie po osiągnięciu maksymalnej długości terapii w programie lekowym;
- prawdopodobieństwo zgonu z przyczyn ogólnych.

1.3.9.1 Odpowiedź na leczenie

1.3.9.1.1 Porównanie bezpośrednie UST vs SoC

Ocenę efektywności analizowanego leku biologicznego oraz leczenia standardowego oparto na wynikach opracowanej wcześniej analizy efektywności klinicznej (*Aestimo AEK 2015*).

W ramach analizy efektywności wykonano wyszukiwanie w wyniku którego zostały zidentyfikowane 2 próby kliniczne z randomizacją porównujące ustekinumab z placebo: *PHOENIX 1* (opisane w publikacjach pełno tekstowych *Leonardi 2008, Lebwohl 2010, Kimball 2012, Kimball 2013*), oraz próbę *PHOENIX 2* (opisane w publikacjach *Papp 2008, Langley 2010, Reich 2011* oraz *Langley 2014*).

Oba zidentyfikowane badania kliniczne były próbami z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w których starano się wykazać większą skuteczność ustekinumabu (podawanego w dawkach 45 lub 90 mg) nad placebo. Zarówno próba *PHOENIX 1*, jak i badanie *PHOENIX 2* były przeprowadzone w wielu ośrodkach europejskich oraz położonych w Ameryce Północnej. W 28 tygodniu w badaniu *PHOENIX 2* oraz w 28 i 40 tygodniu w badaniu *PHOENIX 1* dokonywano oceny punktacji wskaźnika PASI, a następnie decydowano o dalszym schemacie leczenia pacjentów.

Ponieważ populacja docelowa, czyli chorzy z PASI od >10 do 18 punktów stanowią podgrupę populacji włączonych do obu badań, w analizie wykorzystano dodatkowe, nieopublikowane dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny, wyodrębnione ściśle dla wnioskowanej populacji, dodatkowo z wydzieleniem tylko chorych z masą ciała ≤ 100 kg w grupie otrzymujących ustekinumab 45 mg i chorych z masą ciała > 100 kg w grupie otrzymującej ustekinumab 90 mg (Janssen 2015).

[Redacted Table Content]

Prawdopodobieństwa uzyskania określonej poprawy według skali PASI dla ustekinumabu w dawce 45 mg oraz 90 mg oszacowano jako zmetaanalizowane odsetki z prób PHOENIX 1 i PHOENIX 2. Zostały one przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 11. Zmetaanalizowane odsetki odpowiedzi (w 28 tyg.) w poszczególnych kategoriach PASI w grupach z leczeniem ustekinumabem 45 mg i 90 mg (model fixed).

	PASI > 10			PASI > 10 do ≤ 18		
	Średnia	Min	Max	Średnia	Min	Max
<u>Ustekinumab 45 mg (chorzy z masą ciała ≤ 100 kg)</u>						
PASI-50	0,942463	0,919119	0,962041	0,937186	0,904121	0,963647

W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki metaanalizy odsetków dla częstości odpowiedzi na placebo, wyrażonych zmianą punktacji wg skali PASI.

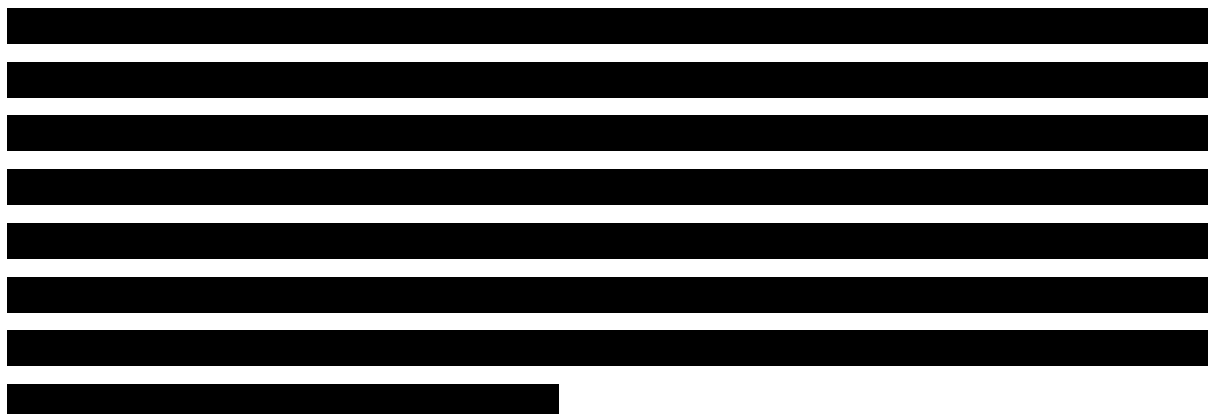
Tabela 13. Zmetaanalizowane odsetki odpowiedzi (w 12 tyg.) w poszczególnych kategoriach PASI w grupie z leczeniem placebo (PHOENIX 1, PHOENIX 2).

	PASI > 10			PASI > 10 do ≤ 18		
	Średnia	Min	Max	Średnia	Min	Max
PASI-50	0,108035	0,085466	0,132894	0,124247	0,092319	0,160159
PASI-75	0,039395	0,025880	0,055601	0,034512	0,018209	0,055751
PASI-90	0,014796	0,006991	0,025437	0,010863	0,002797	0,024116
PASI-100	0,002399	0,000116	0,007590	0,000000	0,000000	0,000000

W podstawowym wariancie analizy wykorzystano obliczone odsetki odpowiedzi na leczenie, a w analizie wrażliwości przyjęto wartości skrajne z przedziałów ufności dla częstości odpowiedzi na danym poziomie wg PASI.

Zgodnie z kryteriami leczenia biologicznego zawartymi w projekcie programu lekowego (patrz: Rozdział 3.1), leczenie można kontynuować u chorych uzyskujących poprawę PASI o co najmniej 50% lecz poniżej 75% (PASI 50-74) pod warunkiem jednoczesnego wystąpienia redukcji wskaźnika DLQI o co najmniej 5 punktów w stosunku do wartości wyjściowej. Odsetek pacjentów z jednoczesną poprawą DLQI ≥ 5 wśród chorych osiągających PASI 50-74 obliczono w oparciu o dane z niepublikowanej analizy otrzymanej od podmiotu odpowiedzialnego dotyczącej korelacji między kategorią odpowiedzi PASI a bezwzględną zmianą DLQI, opartej na badaniach *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* (Janssen 2015).

[Redacted content]



1.3.9.1.1 Porównanie pośrednie UST vs INF vs SoC

Szczegółowy opis przeprowadzonego porównania pośredniego ustekinumabu z infliksymabem znajduje się w analizie klinicznej (*Aestimo AEK 2015*). W porównaniu pośrednim uwzględniono 2 badania RCT dotyczące ustekinumabu, które porównywały ten lek z placebo (*PHOENIX 1* oraz *PHOENIX 2*), oraz 6 prób klinicznych przedstawiających dane dla infliksymabu podawanego w dawce 5 mg/kg masy ciała (*Chaudhari 2001*, *EXPRESS*, *EXPRESS II*, *SPIRIT*, *Torii 2010* oraz *Yang 2012*), również w porównaniu do placebo. Nie było możliwe porównanie obu leków biologicznych ściśle w subpopulacji chorych z wyjściowym PASI od > 10 do 18, gdyż nie są dostępne odpowiednie dane dla infliksymabu. Z tego względu porównanie opiera się na wynikach dla populacji ogólnej z badań dla ustekinumabu i infliksymabu (wyjściowe PASI > 10). Jednakże przyjęto, że analogicznie jak w przypadku ustekinumabu można uznać, że skuteczność infliksymabu w podgrupach do i powyżej 18 punktów PASI będzie podobna. Na tej podstawie wyniki porównania pośredniego wykorzystano w ocenie porównawczej obu leków biologicznych stosowanych w rozważanej populacji docelowej.

Prawdopodobieństwo uzyskania określonej poprawy według skali PASI dla poszczególnych interwencji uwzględnionych w analizie MTC zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego skuteczności, ustekinumab vs infliksymab.

Interwencja	PASI 50	PASI 75	PASI 90
Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi PASI 50/75/90, model probitowy (95% CrI)			

Interwencja	PASI 50	PASI 75	PASI 90
Ustekinumab	0,8706 (0,7826; 0,9348)	0,7249 (0,5960; 0,8346)	0,4549 (0,3185; 0,5981)
Infliksymab	0,9183 (0,8653; 0,9546)	0,8048 (0,7133; 0,8754)	0,5576 (0,4379; 0,6659)
Leczenie objawowe (placebo)	0,1123 (0,0919; 0,1348)	0,0398 (0,0296; 0,0518)	0,0067 (0,0044; 0,0097)

W przypadku badań oceniających ustekinumab wykorzystano dane dla podgrup chorych wyróżnionych na podstawie masy ciała (na podstawie danych dostarczonych przez producenta leku, *Janssen 2015*), tworząc jedną grupę leczenia UST, w której chorzy otrzymywali odpowiednią do masy ciała dawkę ustekinumabu (45 mg u chorych o masie ≤ 100 kg, oraz 90 mg u chorych z masą powyżej 100 kg).

1.3.9.2 Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

We wszystkich wykonanych porównaniach uwzględniono częstości działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, uzyskanych w wyniku metaanalizy sieciowej. Wyniki uzyskane w modelu MTC (model logitowy *random*) dla porównania poszczególnych leków biologicznych z placebo zestawiono w tabeli poniżej, pogrubioną czcionką wyróżniając znamienne statystycznie rezultaty.

Tabela 16. Wyniki metaanalizy sieciowej dla oceny ryzyka przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych (95% CrI).

Ustekinumab 45 mg	Ustekinumab 90 mg	Infliksymab	Placebo/SoC
0,0028 (0,0002; 0,0118)	0,0134 (0,0027; 0,0400)	0,0323 (0,0131; 0,0613)	0,0160 (0,0069; 0,0286)

Ryzyko przedwczesnego zakończenia leczenia było generalnie niskie w analizowanych grupach terapii. Najmniejsze odnotowano w grupie otrzymującej ustekinumab 45 mg, gdzie wyniosło 0,28% (95% CrI: 0,02%; 1,18%), w dalszej kolejności wśród chorych leczonych ustekinumabem 90 mg (1,34% [95% CrI: 0,27%; 4,0%]) oraz w grupie otrzymującej placebo (1,60% [95% CrI: 0,69%; 2,86%]). Największe ryzyko zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych odnotowano wśród chorych otrzymujących infliksymab – wyniosło ono w tej grupie pacjentów 3,23% (95% CrI: 1,31%; 6,13%). Wartości te zostały przyjęte w analizie podstawowej. Natomiast w analizie wrażliwości, wartość odsetka przerwania dla wszystkich terapii założono na poziomie placebo, tj. 1,6%.

W przypadku ponownego włączenia chorego do programu, prawdopodobieństwa przerwania terapii były liczone w taki sam sposób.

1.3.9.3 Przerwanie leczenia w programie lekowym z powodu utraty odpowiedzi

W poprzednich wersjach analiz farmakoekonomicznych dotyczących stosowania ustekinumabu u chorych z ciężką łuszczycą, za modelem brytyjskim (*Janssen-Cilag 2009*) przyjęto, że w przypadku dłuższego okresu leczenia (do 10 lat) chorzy otrzymujący leczenie biologiczne, stopniowo, głównie z powodu utraty odpowiedzi, przerywają terapię. W obecnej wersji analizy, gdzie maksymalny okres terapii wynosi 104 tygodnie, przyjęto, że chorzy kontynuują leczenie przez maksymalny czas określony w programie. Założenie to przyjęto głównie na podstawie wyników badania *PHOENIX 1*, gdzie zaobserwowano, że u chorych otrzymujących ciągłe leczenie ustekinumabem, w okresie 40-76 tygodnia terapii, odpowiedź na leczenie mierzona wg zmian wartości PASI utrzymywała się na niezmiennym poziomie w obu grupach chorych (45 mg i 90 mg). Także odsetek chorych z odpowiedzią PASI 75 w długoterminowej (do 5 lat) obserwacji był stały (*Aestimo AEK 2015*). Zdaniem wnioskodawcy, założenie o braku przerwania leczenia ustekinumabem znajduje odzwierciedlenie w obecnym programie lekowym, w którym również chorzy w zasadzie kontynuują leczenie przez maksymalny okres określony w programie.

Uznano więc, że uzyskana odpowiedź na leczenie ustekinumabem również w rozważanej populacji, u wszystkich chorych utrzymywac się będzie przez maksymalny czas leczenia w programie lekowym (104 tygodnie).

Inaczej wygląda sytuacja infliksymabu. W niektórych odnalezionych próbach klinicznych przedstawiających dane o skuteczności infliksymabu podawanego w dawce 5 mg/kg masy ciała (*EXPRESS, EXPRESS II, SPIRIT, Torii 2010* oraz *Yang 2012*) znajdują się dane na temat stopnia odpowiedzi w okresie do 50 tygodni.

W badaniu *EXPRESS* (*Reich 2005*) odsetek chorych z danym poziomem poprawy PASI małał w okresie od 10 do 50 tygodnia.

Tabela 17. Wyniki skuteczności infliksymabu (*Reich 2005*).

Infliksymab	Tydzień 10	Tydzień 24	Tydzień 50
PASI ≥ 90%	57%	58%	45%
PASI ≥ 75%	80%	82%	61%
PASI ≥ 50%	91%	90%	69%

Podobnie, w badaniu *EXPRESS II* (Menter 2007), odsetek chorych z odpowiedzią na poziomie PASI 75 malał od wartości 76,7% w 14 tygodniu od pierwszej randomizacji, do 54,5% w 50 tygodniu stosowania infliksymabu. Również w badaniu *SPIRIT* (Gottlieb 2004) z okresem obserwacji 267 tygodni, zaobserwowano stopniowe zmniejszenie się odsetka chorych z odpowiedzią PASI 75, z 87,9% w 10. tygodniu do poniżej 40% w 26. tygodniu terapii.

Natomiast w niewielkim badaniu *Torii 2010*, przeprowadzonym na populacji azjatyckiej, zaobserwowano utrzymywanie się odsetka odpowiedzi na leczenie infliksymabem od 10. do 66. tygodnia terapii. W drugim badaniu na populacji azjatyckiej (*Yang 2012*) zaobserwowano spadek odsetka odpowiedzi PASI 75 od maksymalnej wartości 88,1% w 16. tygodniu do 80,0% w 26 tygodniu.

W powyższych badaniach nie odnaleziono danych o utrzymywaniu się odpowiedzi na leczenie infliksymabem w maksymalnym dopuszczonym w programie lekowym okresie 96 tygodni.

Powyższe dane pokazują, że w głównych badaniach klinicznych występowała znacząca utrata odpowiedzi u chorych leczonych infliksymabem. W związku z tym, w modelu założono, że w przeciwieństwie do ustekinumabu, chorzy leczeni infliksymabem będą przerywać leczenie w programie z powodu utraty odpowiedzi na lek. Założenie to jest dodatkowo uzasadnione tym, iż zapisy obowiązującego programu lekowego nie przewidują możliwości zwiększenia dawki infliksymabu, co w praktyce klinicznej bywa stosowane w celu podtrzymania odpowiedzi na leczenie. Cykliczne (4-tygodniowe) prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi i tym samym przerwania udziału w programie lekowym przyjęto jako równe 2,53% (*AWA 9/2015*). Ponieważ oszacowanie wartości tego parametru na podstawie dostępnych danych wiąże się z dużą niepewnością wynikającą z doboru wartości źródłowych i dodatkowych założeń, wydaje się, że wartość oszacowana przez autorów analiz dla produktu Remsima, co do której analitycy AOTMiT nie zgłaszali zastrzeżeń jest najbardziej wiarygodna.

1.3.9.4 Prawdopodobieństwo ponownego włączenia do programu

W modelu przyjęto, że chorzy po osiągnięciu maksymalnego czasu leczenia w programie, zostają z niego wyłączeni, lecz są monitorowani pod względem utraty uzyskanego poziomu odpowiedzi wg PASI. Znajdują się oni w stanie, w którym nie otrzymują leczenia (tylko wizyty kontrolne) i są narażeni na wystąpienie nawrotu choroby. Jeżeli on nastąpi, to wszyscy, którzy spełniają kryteria ponownego włączenia do programu, otrzymują leczenie ustekinumabem.

Prawdopodobieństwo nawrotu dla obu leków biologicznych oszacowano również na podstawie badania *PHOENIX 1* (Leonardi 2008), gdzie w okresie od 40-76 tygodnia oceniano 2 grupy chorych

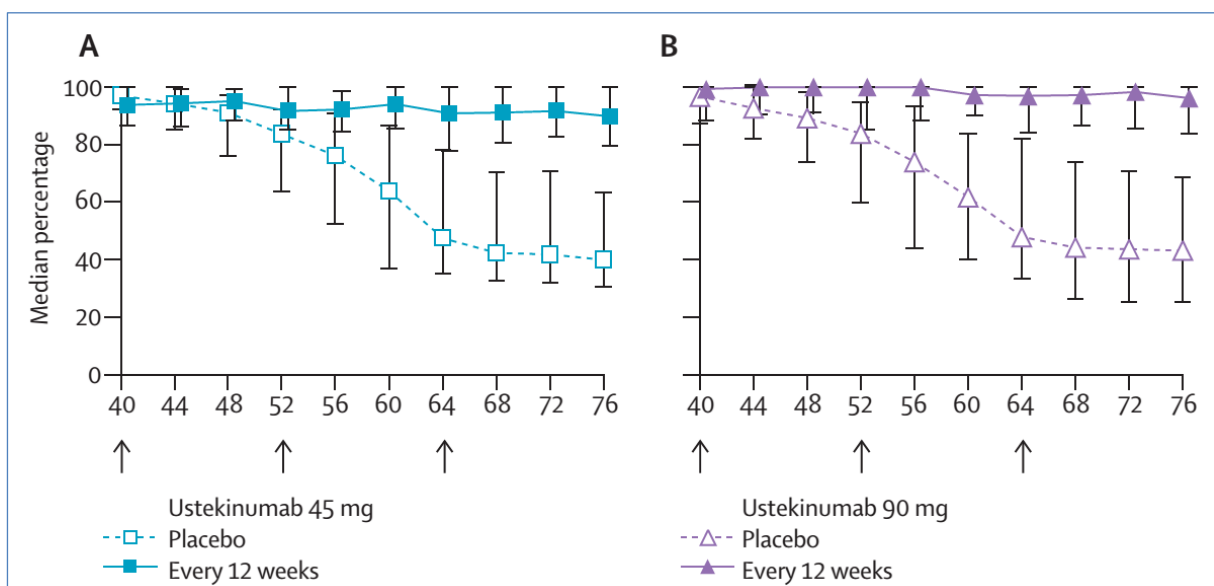
z odpowiedzią na ustekinumab, u których wstrzymano leczenie celem oszacowania tempa utraty odpowiedzi wg PASI. Utrata odpowiedzi w obu grupach (45 mg i 90 mg) była bardzo podobna. Mediana odsetka poprawy wg PASI w obu grupach obniżyła się z 96% w 40 tygodniu, do około 40% w tygodniu 64.

Prawdopodobieństwo 4-tygodniowe utraty odpowiedzi obliczono przy następujących założeniach:

- zgodnie z treścią programu, pacjent może zostać ponownie włączony do programu, jeżeli podczas badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby definiowany jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI (ew. CDLQI) oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 10;
- wyjściowe PASI w obu grupach chorych wynosiło ok. 20 punktów, zatem powrót do wartości 10 punktów oznacza utratę odpowiedzi PASI na poziomie 50% ($20 - 50\% \cdot 20 = 10$);
- zgodnie danymi zaprezentowanymi na wykresie w publikacji *Leonardi 2008* (patrz niżej), czas po którym u 50% chorych następuje utrata odpowiedzi PASI do poziomu 50% (równoważnego z PASI 10 punktów) wyniósł w przybliżeniu $64 - 40 = 24$ tygodnie (grupa 45 mg i 90 mg);
- prawdopodobieństwo 4-tygodniowe utraty odpowiedzi obliczono więc ze wzoru:

$$p_{4\text{tyg}} = 1 - (0,5)^{(4/24)} = 0,10910128.$$

Wykres 3. Utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie w badaniu PHOENIX 1 (Leonardi 2008).



Obliczone prawdopodobieństwo przyjęto w analizie podstawowej, natomiast w analizie wrażliwości oceniono wariant, w którym osiągnięcie poziomu 50% następuje w punkcie maksymalnej obserwacji w badaniu *PHOENIX 1*, tj. w 76 tygodniu ($p_{4tyg} = 1 - (0,5)^{4/(76-40)} = 0,074125288$) oraz symetryczny wariant, gdzie czas ten odpowiada 52 tygodniowi ($p_{4tyg} = 1 - (0,5)^{4/(52-40)} = 0,206299474$).

Oprócz wskaźnika PASI, kryteria powrotu do programu lekowego obejmują także DLQI i BSA. Ponieważ w modelu zaimplementowano bieżącą ocenę wartości wskaźnika DLQI, może on być wzięty pod uwagę w ocenie utraty odpowiedzi na leczenie. Z danych przedstawiających korelację procentowej poprawy PASI ze zmianą punktacji DLQI (patrz: Rozdział 1.3.10) wynika jednak, że w każdym przypadku utrata odpowiedzi wg PASI (PASI < 50%) oznacza, że zmiana DLQI jest tak mała, że uzyskiwana wartość jest większa niż 50% wartości uzyskiwanej przy odpowiedzi co najmniej PASI 75%. Dlatego w modelu spełnienie kryterium powrotu do programu wg PASI oznacza automatycznie spełnianie kryterium DLQI. Ponieważ jak wspomniano wcześniej istnieje liniowa korelacja PASI i BSA, przyjęto, że również kryterium BSA będzie spełnione w tym przypadku.

Ponieważ na podstawie odnalezionych badaniach dla infliksymabu nie było możliwe wykonanie analogicznego oszacowania, jak dla ustekinumabu, tempo utraty odpowiedzi po zakończeniu leczenia obu leków biologicznych modelowano w taki sam sposób.

1.3.9.5 Ocena przeżycia

W celu oceny wpływu ciężkiej postaci łuszczycy na długość życia chorych wykonano szybki przegląd literatury (z ang. *rapid review*) w bazie Medline przez Pubmed (słowa kluczowe: „psoriasis”, „standardized mortality rate”, „mortality hazard rate”, „mortality hazard function”, „mortality rate”, „mortality hazard”, „force of mortality”, „SMR”) ukierunkowany na ustalenie wskaźnika śmiertelności u osób z tym problemem zdrowotnym. W jego wyniku odnaleziono 4 badania dotyczące śmiertelności wśród osób z łuszczycą, w których umieralność w populacji chorych przedstawiano w odniesieniu do populacji ogólnej w postaci standaryzowanego współczynnika umieralności (SMR), określane go równoważnie przez niektórych autorów ryzykiem (lub hazardem) względnym (HR).

W publikacji *Gelfand 2007* opisano retrospektywne badanie kohortowe przeprowadzone na podstawie angielskiej bazy danych *General Practice Research Database (GPRD)*, gromadzącej informacje dotyczące leczenia pacjentów rejestrowane przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. W badaniu wykorzystano dane z lat 1987-2002 dotyczące pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy w wieku od 18 lat wzwyż. Z bazy GPRD wyekstrahowano dane dla 133 568 pacjentów z umiarkowaną (średnia wieku – 46,9 lat) oraz 3 951 pacjentów z ciężką postacią łuszczycy (średnia wieku –

52,4 lat), dla których na każdego pacjenta dopasowano do 5 osób bez udokumentowanej historii łuszczycy. Wyliczone w oparciu o model regresji Coxa całkowite ryzyko zgonu było większe wśród pacjentów z ciężką postacią łuszczycy (HR = 1,5; 95% CI: [1,3-1,7]), natomiast pozostawało niezmiennione wśród pacjentów z umiarkowaną łuszczycą oraz biorąc pod uwagę obie grupy chorych. Szczegółowe dane dla poszczególnych grup wiekowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Śmiertelność wśród pacjentów z łuszczycą – badanie Gelfand 2007.

Populacja	Współczynnik śmiertelności – ryzyko względne (95% CI)							Wszystkie grupy wiekowe
	35 lat	45 lat	55 lat	65 lat	75 lat	85 lat	95 lat	
Chorzy z ciężką łuszczycą	2,5 (1,7-3,7)	2,2 (1,6-2,9)	1,9 (1,5-2,3)	1,6 (1,4-1,9)	1,4 (1,3-1,6)	1,3 (1,0-1,5)	1,1 (0,8-1,5)	1,5 (1,3-1,7)
Chorzy z umiarkowaną łuszczycą				bd.				1,0 (0,97-1,02)
Wszyscy chorzy				bd.				1,0 (0,99-1,04)

Również w kohortowym badaniu *Abuabara 2010* posłużono się danymi angielskiej bazy GPRD. Do badania włączono dane wszystkich dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z ciężką postacią łuszczycy z lat 1987-2002, tj. 3 603 chorych (średnia wieku – 52,19 lat), do których dopasowano do 4 osób bez historii łuszczycy. W badaniu zaprezentowano wyniki dotyczące ryzyka względnego zgonu w podziale na przyczynę zgonu. Podano również dane dotyczące odsetka zgonów (bez względu na przyczynę) przypadającego na 1 000 osobo-lat, który dla pacjentów z łuszczycą był wyższy i wyniósł 26,0 (95% CI: 23,23-29,01) vs 17,71 (95% CI: 16,55-18,94) w grupie kontrolnej. Obliczone na tej podstawie względne ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny wynosi 1,47.

W badaniu *Mehta 2010* analizowano tę samą populację chorych, co w publikacji *Abuabara 2010* tj. 3 603 chorych z ciężką postacią łuszczycy zarejestrowanych w angielskiej bazie GPRD. W badaniu tym podano jednakże jedynie wyniki dotyczące zgonów, których przyczyną były choroby układu krążenia.

W publikacji *Stern 2011* populację badanych stanowili pacjenci z ciężką postacią łuszczycy leczeni przy pomocy naświetlania promieniowaniem UVA w obecności fotouczulacza – psoralenu, włączeni do kohortowego badania przeprowadzonego w latach 1975-1976. Od 1977 do 2005 roku zmarło 617 spośród 1 376 pacjentów (45%). W porównaniu do populacji ogólnej odsetek zgonów był znacząco wyższy, a standaryzowany współczynnik umieralności (SMR) wyniósł 1,1 (95%CI: 1,02-1,2). W badaniu zaprezentowano również wyniki dotyczące SMR w podziale na przyczynę zgonu.

Z odnalezionych w ramach przeglądu badań zebrano dane dotyczące ryzyka zgonu wśród chorych z łuszczycą, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 19. Raportowane w badaniach dane dotyczące śmiertelności chorych z łuszczycą.

Badanie	Gelfand 2007	Abuabara 2010	Stern 2011
Współczynnik śmiertelności	HR = 1,5 (95% CI: 1,3-1,7)	HR = 1,47	SMR = 1,1 (95% CI: 1,02-1,20)

W oparciu o wyniki badania *Gelfand 2007* przyjęto, że chorzy z ciężką łuszczycą, nieodpowiadający na stosowane leczenie mają o 50% zwiększone ryzyko zgonu (HR = 1,5). W przypadku chorych z utrzymującą się adekwatną odpowiedzią na leczenie (PASI \geq 75) przyjęto, że śmiertelność w tej grupie może odpowiadać populacji z łuszczycą umiarkowaną, a więc zgodnie z badaniem *Gelfand 2007* (SMR = 1,0) jest na poziomie populacji ogólnej. Dane dotyczące przeżywalności ogólnej w polskiej populacji zaczerpnięto z ogólnodostępnych materiałów Głównego Urzędu Statystycznego (*GUS 2014b*).

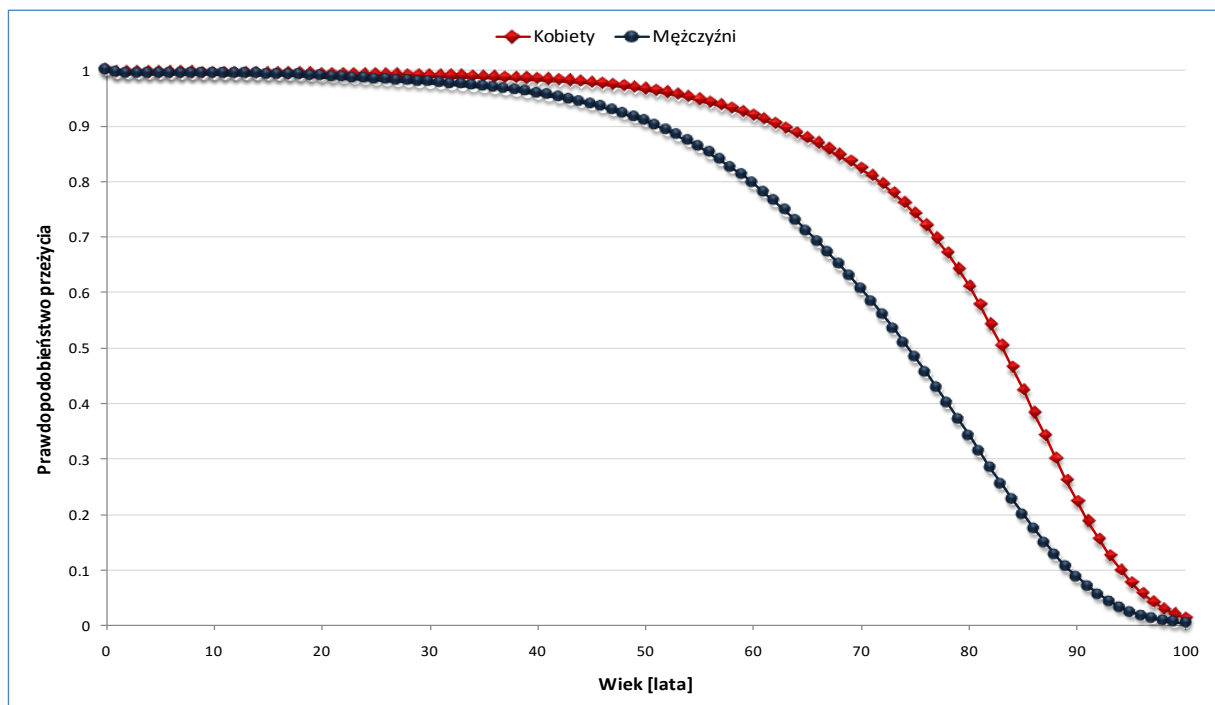
Tabela 20. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w podziale na wiek i płeć w populacji Polski wg tablic trwania życia GUS z 2013 roku.

Wiek	P. zgonu (K)	P. zgonu (M)	Wiek	P. zgonu (K)	P. zgonu (M)	Wiek	P. zgonu (K)	P. zgonu (M)
0	0,00496	0,00418	34	0,00154	0,00045	68	0,03056	0,01365
1	0,00027	0,00026	35	0,00168	0,0005	69	0,03262	0,01473
2	0,00022	0,00019	36	0,00185	0,00055	70	0,03489	0,01595
3	0,00017	0,00013	37	0,00203	0,00061	71	0,03741	0,01735
4	0,00014	0,0001	38	0,00224	0,00069	72	0,04022	0,01899
5	0,00012	0,00009	39	0,00247	0,00077	73	0,04337	0,02094
6	0,00011	0,00008	40	0,00272	0,00086	74	0,04689	0,02327
7	0,00011	0,00008	41	0,00299	0,00097	75	0,05084	0,02604
8	0,00011	0,00008	42	0,00329	0,00109	76	0,05523	0,02933
9	0,00011	0,00009	43	0,00362	0,00122	77	0,06008	0,03317
10	0,00012	0,0001	44	0,00399	0,00138	78	0,06542	0,0376
11	0,00013	0,00011	45	0,0044	0,00155	79	0,07124	0,04266
12	0,00015	0,00013	46	0,00486	0,00174	80	0,07755	0,04833
13	0,00018	0,00015	47	0,00537	0,00195	81	0,08436	0,05462
14	0,00024	0,00018	48	0,00595	0,00219	82	0,09166	0,06154
15	0,00033	0,00021	49	0,00659	0,00244	83	0,09949	0,06908
16	0,00047	0,00023	50	0,00729	0,00273	84	0,10785	0,07725
17	0,00065	0,00025	51	0,00805	0,00304	85	0,11678	0,08607
18	0,0008	0,00026	52	0,00887	0,00337	86	0,12633	0,0956
19	0,00091	0,00025	53	0,00976	0,00374	87	0,1365	0,10585

Wiek	P. zgonu (K)	P. zgonu (M)	Wiek	P. zgonu (K)	P. zgonu (M)	Wiek	P. zgonu (K)	P. zgonu (M)
20	0,00097	0,00024	54	0,0107	0,00415	88	0,14737	0,1169
21	0,00099	0,00023	55	0,0117	0,00458	89	0,15899	0,12883
22	0,001	0,00022	56	0,01277	0,00505	90	0,17131	0,14157
23	0,00101	0,00022	57	0,0139	0,00556	91	0,18456	0,15545
24	0,00101	0,00022	58	0,01509	0,0061	92	0,19857	0,17024
25	0,00102	0,00023	59	0,01635	0,00668	93	0,21336	0,18597
26	0,00103	0,00024	60	0,01768	0,00729	94	0,2289	0,20262
27	0,00105	0,00026	61	0,01906	0,00794	95	0,24522	0,22019
28	0,00108	0,00027	62	0,0205	0,00863	96	0,26228	0,23868
29	0,00113	0,0003	63	0,022	0,00935	97	0,28008	0,25805
30	0,00118	0,00032	64	0,02355	0,01011	98	0,2986	0,27829
31	0,00124	0,00034	65	0,02517	0,01091	99	0,31781	0,29936
32	0,00132	0,00037	66	0,02686	0,01176	100	0,33768	0,3212
33	0,00142	0,00041	67	0,02865	0,01267			

Poniżej przedstawiono krzywe przeżycia całkowite dla obu płci w polskiej populacji ogólnej (GUS 2014b).

Wykres 4. Skumulowane przeżycie całkowite wykorzystane w analizie – dane GUS.



Prawdopodobieństwo zgonu wśród chorych z ciężką łuszczycą obliczono poprzez skorygowanie podstawowej śmiertelności w populacji ogólnej o standaryzowany współczynnik umieralności (z ang.

standardized mortality ratio, SMR), wyrażający względne ryzyko (hazard) zgonu w populacji chorych z ciężką łuszczycą w stosunku do populacji ogólnej. Wskaźnik SMR stanowi iloraz dwóch ryzyk (hazardów) a nie prawdopodobieństw zgonu, zatem roczne prawdopodobieństwa zgonu z dowolnej przyczyny w populacji docelowej liczone były w modelu poprzez przekształcenie prawdopodobieństw w populacji ogólnej na hazardy zgonu, wymnożenie tych hazardów przez SMR, oraz powrotną transformację „nowych” hazardów w ocenianej populacji docelowej na prawdopodobieństwa. Przekształcenia pomiędzy prawdopodobieństwem i hazardem dokonano przy użyciu standardowych formuł:

$$\text{hazard} = -\ln(1 - \text{prob}) / t$$

oraz

$$\text{prob} = 1 - \exp(-\text{hazard} \cdot t),$$

gdzie t jest jednostką czasu (w tym przypadku 1 rok).

W analizie wrażliwości przyjęto skrajne wartości z przedziału ufności dla SMR z badania *Gelfand 2007*.

1.3.10 Ocena wyników zdrowotnych

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie było przeżycie skorygowane o jakość wyrażone w jednostkach QALY. Dane na temat efektywności eksperymentalnej pochodzące z badań klinicznych ekstrapolowano do warunków rzeczywistej praktyki na drodze modelowania i analizy wrażliwości. Średnie wartości efektu zdrowotnego przypadającego na jednego pacjenta obliczono na podstawie estymacji okresowych, odpowiadających długości cyklu modelu, wartości użyteczności, zależnych od wyjściowej wartości wskaźnika DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) oraz bieżącego poziomu zmian wskaźnika PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) względem jego wartości początkowej. Uzyskane czasowe wartości użyteczności dla poszczególnych gałęzi drzewa decyzyjnego przeliczane były na jednostkę czasu i sumowane dla wszystkich cykli w kolejnych iteracjach symulacji Monte Carlo. W wariancie podstawowym analizy dyskontowano efekty zdrowotne na poziomie 3,5% rocznie.

1.3.10.1 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia

Zgodnie z wymaganiami dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 02/04/2012*), przeprowadzono systematyczny przegląd badań pierwotnych i wtórnych opisujących użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby w bazach informacji medycznych Embase, Pubmed oraz CEA Registry.

Przeszukania wyżej wymienionych baz informacji medycznych dokonano w dniach 28 stycznia 2015 roku (Embase, Pubmed) oraz 4 lutego 2015 roku (CEA Registry).

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: chorzy z łuszczycą w stopniu umiarkowanym i/lub zaawansowanym (z ang. *moderate and/or to severe psoriasis/plaque psoriasis*) bez łuszczycowego zapalenia stawów (z ang. *psoriatic arthritis*);
- Metodyka: badania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich bezpośrednich i pośrednich metod pomiaru (wizualna skala analogowa, metoda handlowania czasem, metoda loterii, klasyfikacja stanu zdrowia EQ-5D oraz SF-6D) lub na podstawie oszacowań ekspertów. Do przeglądu kwalifikowano badania publikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączenia badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej Pubmed i Embase zawierała słowa kluczowe określające jednostki chorobowe, systemy klasyfikacji stanów zdrowia oraz metody mierzenia użyteczności. Z kolei bazę CEA Registry przeszukano przy pomocy słowa kluczowego będącego jednostką chorobową.

Tabela 21. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z łuszczycą (Embase).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	'psoriasis'	60 231
2	sf-6d OR eq-5d OR euroqol OR 'time trade off' OR tto OR 'standard gamble' OR sg OR 'quality adjusted life year' OR qaly OR 'utility scores' OR 'utility values' OR 'utility score'	68 353
3	#1 AND #2 AND [embase]/lim	290
Data przeszukania bazy danych: 28 styczeń 2015 rok		

Tabela 22. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z łuszczycą (Pubmed).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
1	psoriasis	35 951

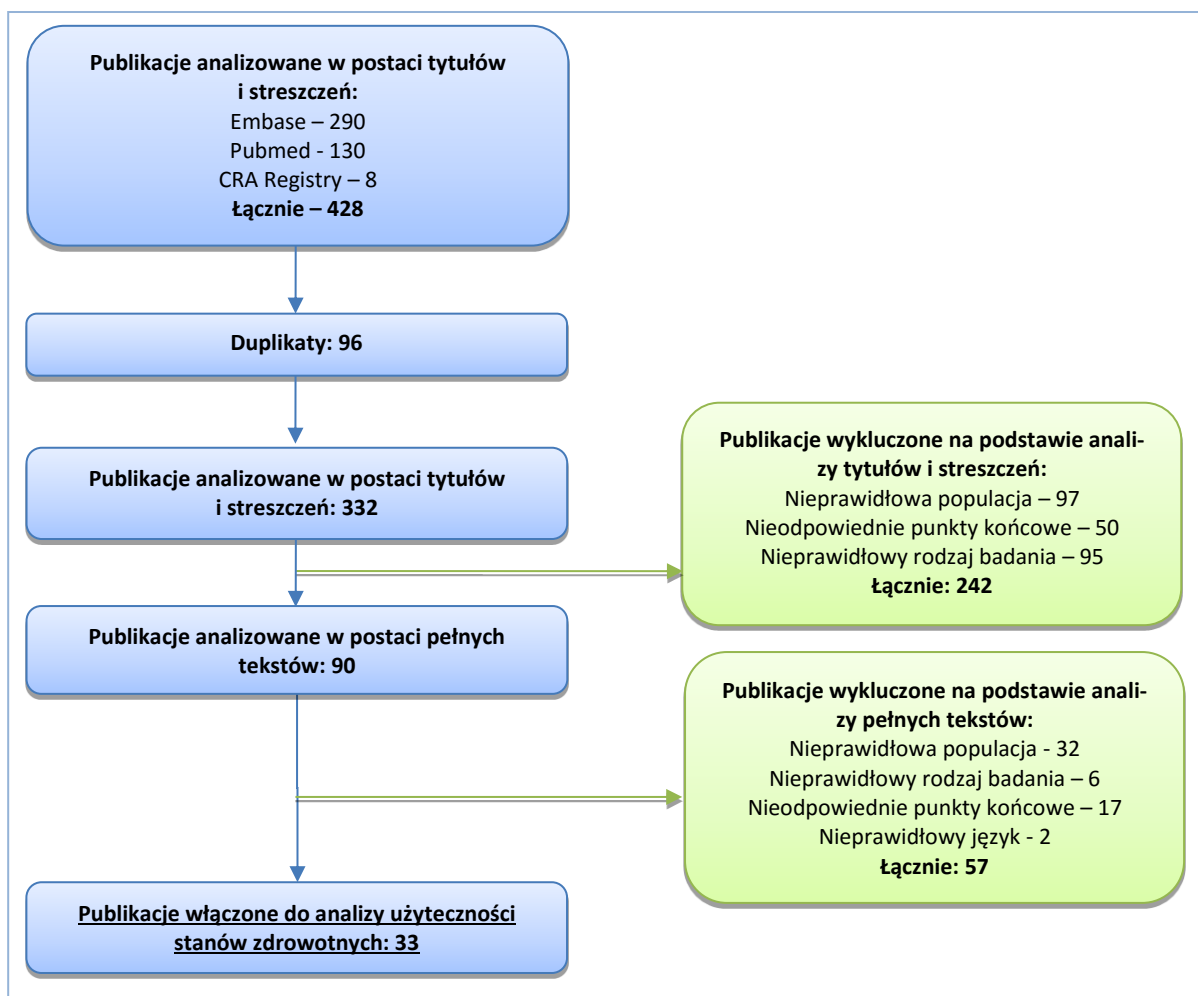
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
2	sf-6d OR eq-5d OR euroqol OR "time trade off" OR tto OR "standard gamble" OR sg OR "quality adjusted life year" OR qaly OR "utility scores" OR "utility values" OR "utility score"	35 951
3	#1 AND #2	130
Data przeszukania bazy danych: 28 styczeń 2015 rok		

Tabela 23. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z łuszczycą (CEA Registry).

Zapytania (kwerendy)	Wyniki wyszukiwania
psoriasis	8
Data przeszukania bazy danych: 4 luty 2015 rok	

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie **428 wyników**. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 90 publikacji, z czego zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia spełniło **33 publikacje**. Na zamieszczonym poniżej diagramie, w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania badań ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.



Do analizy użyteczności stanów zdrowotnych włączano publikacje w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych prezentujące najbardziej pierwotne wartości użyteczności dla stanów zdrowotnych związanych z umiarkowaną i/lub ciężką postacią łuszczycy.

W dniu 19 marca 2015 roku wykonano aktualizację wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z łuszczycą w bazach medycznych Embase, Pubmed oraz CEA Registry. W wyniku aktualizacji zidentyfikowano łącznie 15 publikacji, w tym 2 duplikaty (Pubmed – 3 publikacje, Embase – 12 publikacji oraz CEA Registry – 0 publikacji). Żadna z wyszukanych prac nie spełniła kryteriów włączenia do przeglądu badań dotyczących użyteczności stanów klinicznych pacjentów z łuszczycą umiarkowaną i/lub ciężką. Powodem wykluczenia z przeglądu była niezgodna populacja (5 publikacji) i nieprawidłowy rodzaj badania (8 publikacji).

W poniższej tabeli zaprezentowano wartości użyteczności pochodzące z włączonych publikacji.

Tabela 24. Zestawienie użyteczności raportowanych w odnalezionych publikacjach.

Metodyka i populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji		
	<i>Anis 2011</i>		
	Brak odpowiedzi (< PASI50)		±0,04*
<u>Rodzaj badania:</u> CEA;			
<u>Populacja:</u> umiarkowana do ciężkiej postaci łuszczycy;	Umiarkowana odpowiedź (≥ PASI 50 do <PASI 90)		±0,12*
<u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone;			
<u>Metoda:</u> EQ-5D;	Dobra odpowiedź (≥ PASI 90)		±0,21*
	<i>Augustin 2005</i>		
	Brak leczenia	EQ-5D	0,79
<u>Rodzaj badania:</u> CEA;		EQ-5D VAS	64
<u>Populacja:</u> umiarkowana do ciężkiej postaci łuszczycy;		EQ-5D	0,81
<u>Kraj:</u> Niemcy;	Terapia	EQ-5D VAS	66
<u>Metoda:</u> EQ-5D, EQ-5D VAS;			
	<i>Balogh 2014</i>		
	Brak leczenia systemowego	EQ-5D	0,65
		EQ-5D VAS	55,00
<u>Rodzaj badania:</u> ocena jakości życia;	Tradycyjne leczenie systemowe	EQ-5D	0,62
<u>Populacja:</u> umiarkowana do ciężkiej postaci łuszczycy;		EQ-5D VAS	59,0
<u>Kraj:</u> Węgry;	Leczenia biologiczne	EQ-5D	0,75
<u>Metoda:</u> EQ-5D, EQ-5D VAS;		EQ-5D VAS	70,0
	Populacja całkowita	EQ-5D	0,69
		EQ-5D VAS	64,0
	<i>Bottomley 2007</i>		
	Leczenie miejscowe PASI ≥ 75		+0,09*
<u>Rodzaj badania:</u> CAE;	Leczenie miejscowe PASI < 75		+0,07*
<u>Populacja:</u> umiarkowana do ciężkiej postaci łuszczycy plackowata;	Fototerapia PASI ≥ 75		+0,09*
<u>Kraj:</u> Szkocja;	Fototerapia PASI < 75		+0,07*
<u>Metoda:</u> EQ-5D;	Przed leczeniem miejscowym/ w czasie nawrotu/ w czasie oczekiwania		0,8
	<i>Dauden 2009</i>		
<u>Rodzaj badania:</u> CAE;		EQ-5D	0,65
<u>Populacja:</u> umiarkowana do ciężkiej postaci łuszczycy plackowata (badanie CRYSTAL);	etanercept – wyjściowo	EQ-5D VAS	60,9
<u>Kraj:</u> kilka centrów w Europie oraz 1 centrum w Turcji;	terapia ciągła		
<u>Metoda:</u> EQ-5D, EQ-5D VAS;	w 52 tyg.	EQ-5D	0,82

Metodyka i populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji		
		EQ-5D VAS	75,9
		EQ-5D	0,66
	wyjściowo	EQ-5D VAS	60,7
		EQ-5D	0,79
	w 52 tyg.	EQ-5D VAS	72,0
<i>Guh 2010</i>			
<u>Rodzaj badania:</u> ocena jakości życia; <u>Populacja</u> umiarkowana do ciężkiej postaci łuszczycy plackowata, niepowodzenie wcześniejszej terapii (badanie PRIDE); <u>Kraj:</u> Kanada; <u>Metoda:</u> EQ-5D;	Wyjściowo		0,79
	Adalimumab – 16 tyg.		0,89
<i>Kalb 2013</i>			
		wyjściowo	0,78
		dzień 2	0,83
		dzień 5	0,85
	EQ-5D	w 2 tyg.	0,85
<u>Rodzaj badania:</u> ocena jakości życia; <u>Populacja</u> umiarkowana do ciężkiej postaci łuszczycy, niepowodzenia terapii etanerceptem (badania PSUN-RISE); <u>Kraj:</u> bd.; <u>Metoda:</u> EQ-5D, EQ-5D VAS;	Terapia infliksymabem	w 4 tyg.	0,85
		w 10 tyg.	0,86
		w 26 tyg.	0,87
		wyjściowo	73,9
	EQ-5D VAS	w 10 tyg.	+7,7*
		w 26 tyg.	+9,5*
<i>Knight 2012</i>			
	PASI <50		0,66
<u>Rodzaj badania:</u> CEA; <u>Populacja</u> umiarkowana do ciężkiej postaci łuszczycy; <u>Kraj:</u> Szwecja; <u>Metoda:</u> EQ-5D;	PASI ≥ 75		0,892
	PASI 50-74		0,861
	PASI 14-74		0,761
<i>Luger 2009</i>			
<u>Rodzaj badania:</u> ocena jakości życia; <u>Populacja:</u> umiarkowana do ciężkiej postaci łuszczycy plackowata (badanie CRYSTAL);	Pacjenci z bólem stanów - wyjściowo	EQ-5D	0,59
		EQ-5D VAS	58,15

Metodyka i populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji		
Kraj: bd.; Metoda: EQ-5D, EQ-5D VAS;	Pacjenci bez bólu nóg - wyjściowo	EQ-5D	0,79
		EQ-5D VAS	65,41
	Pacjenci z łuszczycą paznokci - wyjściowo	EQ-5D	0,65
		EQ-5D VAS	59,75
	Pacjenci bez łuszczycy paznokci - wyjściowo	EQ-5D	0,70
		EQ-5D VAS	64,73
	Pacjenci z bólem stanów - etanercept	EQ-5D	0,76
		EQ-5D VAS	71
	Pacjenci bez bólu nóg - etanercept	EQ-5D	0,88
		EQ-5D VAS	79
	Pacjenci z łuszczycą paznokci - etanercept	EQ-5D	0,80
		EQ-5D VAS	74
	Pacjenci bez łuszczycy paznokci - etanercept	EQ-5D	0,82
		EQ-5D VAS	74
<i>Noppakun 2012</i>			
Rodzaj badania: ocena jakości życia; Populacja: umiarkowana do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (badanie PRISTINE); Kraj: bd.; Metoda: EQ-5D;	wyjściowo	0,70	
	Etanercept - 24 tyg.	0,85	
<i>Papp 2014</i>			
Rodzaj badania: ocena jakości życia; Populacja: umiarkowana do ciężkiej postaci łuszczycy; Kraj: bd.; Metoda: EQ-5D VAS;	wyjściowo	73,73	
		w 0 tyg.	72,7 [^]
		w 2 tyg.	75,7 [^]
		w 4 tyg.	77,6 [^]
	etanercept	w 8 tyg.	80,6 [^]
		w 12 tyg.	82,0 [^]
		w 16 tyg.	83,0 [^]
		w 24 tyg.	83,1 [^]
<i>Papp 2012</i>			

Metodyka i populacja		Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji			
<p><u>Rodzaj badania:</u> ocena poziomu bezpieczeństwa leczenia łuszczycy (z ang. <i>Safe Psoriasis Control, SPC</i>);</p> <p><u>Populacja:</u> umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy;</p> <p><u>Kraj:</u> bd.;</p> <p><u>Metoda:</u> EQ-5D;</p>	SPC	całkowite	0,94		
		doskonałe	0,91		
		dobrze	0,83		
		brak	0,76		
<i>Pan 2011</i>					
<p><u>Rodzaj badania:</u> CUA;</p> <p><u>Populacja:</u> umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy (badania PHOENIX, TA 146);</p> <p><u>Kraj:</u> Kanada;</p> <p><u>Metoda:</u> EQ-5D;</p>	PHOENIX	< PASI 50	+0,04*		
		≥ PASI 50 i < PASI 75	+0,17*		
		≥ PASI 75 i < PASI 90	+0,22*		
		≥ PASI 90	+0,25*		
	TA 146	< PASI 50	+0,063*		
		≥ PASI 50 i < PASI 75	+0,178*		
		≥ PASI 75 i < PASI 90	+0,178*		
		≥ PASI 90	+0,0308*		
<i>Reich 2012</i>					
<p><u>Rodzaj badania:</u> ocena jakości życia;</p> <p><u>Populacja:</u> umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy plackowatej, niepowodzenie terapii metotreksatem (badania TRANSIT);</p> <p><u>Kraj:</u> bd.;</p> <p><u>Metoda:</u> EQ-5D VAS;</p>	Ustekinumab + zakończenie terapii metotreksatem	wyściowo	70,0		
		w 52 tyg.	85,0		
	Ustekinumab + zmniejszenie dawki metotreksatu	wyściowo	70,0		
		w 52 tyg.	85,0		
<i>Reich 2009</i>					
<p><u>Rodzaj badania:</u> ocena jakości życia;</p> <p><u>Populacja:</u> umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy plackowatej;</p> <p><u>Kraj:</u> bd.;</p> <p><u>Metoda:</u> EQ-5D, EQ-5D VAS;</p>	wyściowo	EQ-5D	0,662		
		EQ-5D VAS	58,9		
		Placebo-etanercept	w 12 tyg.	EQ-5D	0,69 / +0,02*
			EQ-5D VAS	-4,9*	
	etanercept	wyściowo	EQ-5D	0,78 / +0,07*	
			EQ-5D VAS	+3,9*	
		EQ-5D	0,698		
			EQ-5D VAS	59,4	

Metodyka i populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji			
		EQ-5D	0,81 / +0,12*	
	w 12 tyg.	EQ-5D VAS	+6,8*	
		EQ-5D	0,86 / +0,16*	
	w 24 tyg.	EQ-5D VAS	+17*	
<i>Reich 2011</i>				
		w 12 tyg.	+0,20*	
	ABT-874	w 52 tyg.	+0,24*	
		w 12 tyg.	+0,14*	
	metotreksat	w 52 tyg.	+0,15*	
<i>Rencz 2014</i>				
		EQ-5D	0,71	
	wyjściowo	EQ-5D VAS	65,3	
	6 miesięcy terapii	EQ-5D	+0,1*	
	60 lat	EQ-5D	0,56	
	70 lat	EQ-5D	0,38	
	80 lat	EQ-5D	0,15	
	90 lat	EQ-5D	-0,17	
<i>Revicki 2008</i>				
		EQ-5D	0,7	
	wyjściowo	EQ-5D VAS	65,3	
		EQ-5D	0,8	
	Placebo	w 12 tyg.	EQ-5D VAS	71,5
		EQ-5D	0,8	
		w 16 tyg.	EQ-5D VAS	71,3
		EQ-5D	0,7	
	wyjściowo	EQ-5D VAS	64,8	
	metotreksat	EQ-5D	0,9	
	w 12 tyg.	EQ-5D VAS	75,5	

Rodzaj badania: ocena jakości życia;
Populacja: umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy;
Kraj: bd.;
Metoda: EQ-5D;

Rodzaj badania: ocena jakości życia;
Populacja: umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy;
Kraj: Węgry.;
Metoda: EQ-5D, EQ-5D VAS;

Rodzaj badania: ocena jakości życia;
Populacja: umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy;
Kraj: 8 krajów europejskich, Kanada;
Metoda: EQ-5D, EQ-5D VAS;

Metodyka i populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji			
	w 16 tyg.	EQ-5D	0,9	
		EQ-5D VAS	76,2	
		wyjściowo	EQ-5D	0,7
			EQ-5D VAS	62,4
	adalimumab w 12 tyg.	EQ-5D	0,9	
		EQ-5D VAS	83,2	
		w 16 tyg.	EQ-5D	0,9
			EQ-5D VAS	84,3
	<i>Sawyer 2015</i>			
	<u>Rodzaj badania:</u> CEA; <u>Populacja:</u> umiarkowana do ciężkiej postaci łuszczycy; <u>Kraj:</u> Wielka Brytania; <u>Metoda:</u> EQ-5D, na podstawie <i>Woolacott 2006</i> ;	Populacja ogólna	<PASI 50	+0,05*
			≥ PASI 50 i <PASI 75	+0,17*
			≥ PASI 50 i <PASI 90	+0,19*
≥ PASI 90			+0,21*	
Ciężka postać łuszczycy (niższe wyjściowe DLQI)		<PASI 50	+0,12*	
		≥ PASI 50 i <PASI 75	+0,29*	
		≥ PASI 50 i <PASI 90	+0,38*	
		≥ PASI 90	+0,41*	
<i>Schaefer 2013</i>				
<u>Rodzaj badania:</u> CEA; <u>Populacja:</u> umiarkowana do ciężkiej postaci łuszczycy; <u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone; <u>Metoda:</u> EQ-5D;		Chorzy z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycy		0,82
<i>Shikier 2007</i>				
<u>Rodzaj badania:</u> CEA; <u>Populacja:</u> umiarkowana do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej; <u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone, Kanada; <u>Metoda:</u> EQ-5D, EQ-5D VAS;	Adalimumab – co tydzień	wyjściowo	EQ-5D	0,69
		EQ-5D VAS	74,7	
		w 12 tyg.	EQ-5D	0,86
			EQ-5D VAS	84,0
	Adalimumab – co 2 tyg.	wyjściowo	EQ-5D	0,69
			EQ-5D VAS	70,8
		w 12 tyg.	EQ-5D	0,89

Metodyka i populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji	
		EQ-5D VAS 88,1
	wyjściowo	EQ-5D 0,67
	Placebo	EQ-5D VAS 72,8
	w 12 tyg.	EQ-5D 0,68
		EQ-5D VAS 72,7
<i>Shikar 2006</i>		
	wyjściowo	EQ-5D 0,66
		EQ-5D VAS 72,25
	w 12 tyg.	EQ-5D 0,82
	Adalimumab	EQ-5D VAS 81,22
	Odpowiedź (PASI ≥ 75%)	EQ-5D +0,25*
		EQ-5D VAS +15,69*
	Brak odpowiedzi (PASI <50%)	EQ-5D +0,04*
		EQ-5D VAS +1,92*
<i>Sizto 2009</i>		
	Brak odpowiedzi (< PASI 50)	+0,06*
	Umiarkowana odpowiedź (≥ PASI 50 do < PASI 90)	+0,18*
	Dobra odpowiedź (≥ PASI 90)	+0,31*
<i>Strand 2011</i>		
	Apremilast 30 mg	+0,058*
	Apremilast 10 mg	+0,046*
<i>Vender 2012</i>		
	etanercept	wyjściowo 0,67
		po 12 mies. 0,83
<i>Villacorta 2013</i>		
	PASI 75	0,93

Rodzaj badania: ocena jakości życia;
Populacja: umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy plackowatej;
Kraj: Stany Zjednoczone, Kanada;
Metoda: EQ-5D, EQ-5D VAS;

Rodzaj badania: ocena jakości życia;
Populacja: umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy plackowatej (badanie CHAMPION, REVEAL);
Kraj: Wielka Brytania;
Metoda: EQ-5D,

Rodzaj badania: ocena jakości życia;
Populacja: umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy plackowatej;
Kraj: Stany Zjednoczone, Kanada;
Metoda: SF-6D;

Rodzaj badania: ocena jakości życia;
Populacja: umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy plackowatej;
Kraj: Kanada;
Metoda: EQ-5D;

Rodzaj badania: CEA;

Metodyka i populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji		
<u>Populacja:</u> umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy plackowatej; <u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone; <u>Metoda:</u> na podstawie <i>Schmitt 2008</i> ;	PASI 50-74	0,75	
	PASI <50	0,56	
	PASI <50 - odpowiedź na alternatywną terapię	0,84	
<i>Weiss 2002</i>			
<u>Rodzaj badania:</u> ocena jakości życia; <u>Populacja:</u> umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy; <u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone; <u>Metoda:</u> EQ-5D, EQ-5D VAS;	EQ-5D	0,724 (średnia) 0,796 (mediana)	
	EQ-5D VAS	75,1 (średnia) 80,0 (mediana)	
<i>Weiss 2006</i>			
<u>Rodzaj badania:</u> CUA; <u>Populacja:</u> umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy; <u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone; <u>Metoda:</u> EQ-5D, EQ-5D VAS;	Przed terapią	EQ-5D	0,78
		EQ-5D VAS	67,65
	Po terapii	EQ-5D	0,87
		EQ-5D VAS	73,16
<i>Weißenseel 2011</i>			
<u>Rodzaj badania:</u> ocena jakości życia; <u>Populacja:</u> umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy (badanie TRANSIT); <u>Kraj:</u> bd.; <u>Metoda:</u> EQ-5D VAS;	ustekinumab	wyjściowo	63,5
		w 16 tyg.	73,1
	ustekinumab i od 4 tyg. równocześnie metotreksat	wyjściowo	63,7
		w 16 tyg.	74,5
<i>Wu 2013</i>			
<u>Rodzaj badania:</u> ocena jakości życia; <u>Populacja:</u> umiarkowana do ciężkiej postać łuszczycy; <u>Kraj:</u> Chiny; <u>Metoda:</u> EQ-5D, EQ-5D VAS, SF-6D;	EQ-5D	0,64	
	EQ-5D VAS	63,23	
	SF-6D	0,72	
<i>Zhao 2013</i>			
<u>Rodzaj badania:</u> ocena jakości życia; <u>Populacja:</u> łagodna do ciężkiej postać łuszczycy; <u>Kraj:</u> Chiny; <u>Metoda:</u> EQ-5D, SF-6D;	EQ-5D	0,64	
	SF-6D	0,72	
<i>Zhao 2014</i>			
<u>Rodzaj badania:</u> ocena jakości życia; <u>Populacja:</u> łagodna, umiarkowana i ciężka postać łuszczycy; <u>Kraj:</u> Stany Zjednoczone; <u>Metoda:</u> EQ-5D;	Postać choroby	umiarkowana vs łagodna	-0,04*
		ciężka vs łagodna	-0,18*
<i>Zug 1995</i>			

Metodyka i populacja	Stany zdrowotne wyróżnione w publikacji		
Rodzaj badania: ocena jakości życia; Populacja: łuszczycą; Kraj: Stany Zjednoczone; Metoda: VAS, TTO, SG;	BSA < 10%	VAS	0,71
		TTO	0,89
		SG	0,82
	10% < BSA < 30%	VAS	0,52
		TTO	0,79
		SG	0,78
		VAS	0,35
	BSA > 30%	TTO	0,59
		SG	0,62

* wzrost (+) lub redukcja (-) użyteczności w stosunku do wartości wyjściowej;

^ wartości odczytane w wykresie

Kalkulacja użyteczności stanów zdrowia wykonana została dwuetapowo, ponieważ najlepszą metodą oceny jakości życia pacjentów z łuszczycą jest powiązanie jej z obiektywną oceną postępu choroby, co umożliwia precyzyjne śledzenie zmian pierwszego parametru, związanego m.in. z rodzajem zastosowanego leczenia. Pierwszym krokiem było ustalenie zależności między dwoma wspomnianymi wyżej popularnymi wskaźnikami, stosowanymi często w ocenie obu parametrów u chorych z łuszczycą, tj. PASI oraz DLQI. W tym celu przeprowadzono szybki przegląd literatury (pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych) w bazie *Medline* przez *PubMed*. Podstawowym kryterium włączenia były dane dotyczące oceny korelacji wskaźników PASI oraz DLQI w ocenianej populacji. Nie włączano publikacji, w których opisywano zmodyfikowane warianty tych wskaźników lub wskaźniki innego typu, oraz dotyczących populacji ze współistniejącymi chorobami skóry. W tabeli poniżej przedstawiono zastosowane słowa kluczowe oraz uzyskane wyniki wyszukiwania.

Tabela 25. Strategia wyszukiwania badań dotyczących korelacji PASI oraz DLQI.

Nr	Zapytania (kwerendy)
#1	PASI
#2	Psoriasis Area and Severity Index
#3	#1 OR #2
#4	DLQI
#5	Dermatology Life Quality Index
#6	#4 OR #5

Nr	Zapytania (kwerendy)
#7	#3 AND #6
#8	#3 AND #6

Data ostatniego wyszukiwania: 21 stycznia 2015 r.

W pięciu odnalezionych publikacjach oceniano korelację indeksów PASI i DLQI.

Tabela 26. Zestawienie badań oceniających korelację wartości wskaźników PASI i DLQI.

Badanie	Populacja	Interwencja	Korelacja PASI-DLQI
<i>Feldman 2005</i>	249 osób; PASI \geq 12 pkt.; wcześniej leczeni psoralenem i naświetlani długofalowym UV	infliksymab (INF) vs PBO	zaobserwowano istotną statystycznie korelację na początku badania: INF + PBO: $r = 0,24$ ($p < 0,001$); i po 10 tygodniach: INF + PBO: $r = 0,61$ ($p < 0,001$); Po 10 tygodniach: PASI \geq 75% – śred. poprawa DLQI = 81%; PASI 50%-75% – śred. poprawa DLQI = 60%; 42% pacjentów z PASI \geq 75% i 17% pacjentów z PASI 50%-75% po 10 tygodniach miało wynik DLQI = 0 pkt..
<i>Revicki 2008</i>	1 469 osób (populacje z badań CHAMPION i REVEAL dla adalimumabu)	Adalimumab vs PBO/MTX	zaobserwowana średnia zmiana punktacji DLQI: -10,2 (PASI 100), -10,7 (PASI 90-99), -8,5 (PASI 75-89), -6,1 (PASI 50-74), -3,5 (PASI 25-49), -0,5 (PASI <25).
<i>Mattei 2014</i>	Łuszczycza plackowata (umiarkowana do ciężkiej)	Terapia lekami biologicznymi	Po 10-16 tygodniach terapii: Poprawa PASI <50% - redukcja DLQI 5,17 (SD 1,01, CI 1,14) Poprawa PASI 50-75% - redukcja DLQI 6,12 (SD 1,52, CI 0,94) Poprawa PASI > 75% - redukcja DLQI 9,36 (SD 0,89, CI 0,58)
<i>Ghatnekar 2012</i>	Łuszczycza – u 74% plackowata	Leczenie systemowe, fototerapia, terapia lekami biologicznymi	Δ PASI = 0,29 Δ DLQI
<i>Poulin 2014</i>	Łuszczycza plackowata (umiarkowana do ciężkiej), populacja z badania REVEAL	Adalimumab vs PBO	Po 4 tygodniach: $DLQI = 0,1978 \times PASI + 2,671$; $R^2 = 0,0721$ Po 52 tygodniach: $DLQI = 0,5094 \times PASI + 1,803$ $R^2 = 0,2764$



[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] natomiast wartości z badania *Revicki 2008* przyjęto w jednym z wariantów analizy wrażliwości.

Kolejnym krokiem było przeliczenie uzyskanej wartości punktacji wg skali DLQI na wartość użyteczności z przedziału 0-1. W tym celu wykonano szybki przegląd literatury, który oprócz wspomnianej już analizy *Janssen-Cilag 2009* pozwolił zidentyfikować sześć publikacji (*Woolacott 2006, Currie 2007, Norlin 2012, Parsi 2012, Blome 2013, Heredi 2014*), w których była oceniana korelacja tych dwóch parametrów.

Autorzy analiz *Currie 2007*, *Janssen-Cilag 2009* i *Woolacott 2006* oparli swoje obliczenia na danych z brytyjskiej bazy HODaR, prowadzonej przez ośrodek Cardiff & Vale NHS Hospital Trust (*Woolacott 2006*), aczkolwiek opracowanie *Janssen-Cilag 2009* korzystało z tych danych pośrednio przez publikację *Woolacott 2006*. Było to spowodowane faktem, że autorzy opracowania *Woolacott 2006* nie opublikowali szczegółów korelacji wykorzystanej w obliczeniach, a jedynie zaprezentowali wykres typu *scatter-plot*, na którym zaznaczono dane pierwotne (lub prawdopodobnie część z nich) pochodzące z bazy HODaR. Z treści opracowania *Janssen-Cilag 2009* wynika, iż jego autorzy przeprowadzili próbę odtworzenia zależności oszacowanej przez autorów publikacji *Woolacott 2006*, jakkolwiek uzyskany przez nich poziom korelacji był stosunkowo niski, gdyż w najlepszym razie (wykonano kilka wariantów korelowania DLQI z EQ-5D) model wyjaśniał 13% zmienności użyteczności zmianami DLQI. Korelacja liniowa, wykorzystana w obliczeniach dla ustekinumabu może być przedstawiona za pomocą równania:



Z kolei autorzy publikacji *Currie 2007* (abstrakt z konferencji ISPOR) podali, że w oparciu o dane pochodzące od 94 pacjentów z łuszczycą, którzy uzupełnili kwestionariusz HODaR obejmujący m.in. narzędzia EQ-5D oraz DLQI, opracowano model regresji, który wskazywał na istotną statystycznie korelację tych dwóch parametrów. Autorzy publikacji *Currie 2007* ustalili, że przy liniowej zależności: $EQ-5D = 0,956 - 0,02548 \times DLQI$, 27% zmienności wartości użyteczności jest wyjaśnionych zmianami wartości DLQI. Jest to wynik lepszy niż w analizie *Janssen-Cilag 2009*.

W największym z odnalezionych, kohortowym badaniu *Norlin 2012* wykorzystano dane zgromadzone w szwedzkiej bazie PsoReg (*National Registry for Systemic Treatment of Psoriasis*). Analizowano zgromadzone w okresie kwietnia 2006 – czerwca 2010 dane dla 2 450 pacjentów z łuszczycą pochodzące z uzupełnionych kwestionariuszy EQ-5D, DLQI i PASI. Wyniki kwestionariusza EQ-5D porównano z danymi dla populacji ogólnej (oddzielne badanie przeprowadzone wśród 3 069 respondentów)

oraz zbadano zależność parametru EQ-5D od specyficznych dla chorób dermatologicznych wskaźników DLQI i PASI. W próbie chorych z łuszczycą za pomocą prostej regresji liniowej oszacowano zależność: $EQ-5D = 0,8777 - 0,0196 \times DLQI$. Wyniki analizy wskazują na istotną statystycznie umiarkowaną ($p = 0,55$) ujemną korelację parametrów EQ-5D i DLQI, silniejszą dla wyższych wartości parametru PASI. Wyliczona liniowa zależność EQ-5D i DLQI, w zależności od stopnia zaawansowania choroby wyrażonego za pomocą parametru PASI, przedstawiona została przy pomocy dwóch wzorów:

$$EQ-5D = 0,8781 - 0,0197 \times DLQI, \text{ dla PASI} < 10,$$

$$EQ-5D = 0,8789 - 0,0201 \times DLQI, \text{ dla PASI} \geq 10.$$

Celem badania *Blome 2013* było ustalenie algorytmu pozwalającego na transformację DLQI w wartości użyteczności. Populację docelową stanowili chorzy z łuszczycą z Niemiec, którzy byli uprzednio włączeni do przekrojowych wieloosrodkowych badań obserwacyjnych. W ramach badania wykazano istotną statystycznie korelację DLQI z EQ-5D. Korelacja ta została przedstawiona za pomocą równania:

$$EQ-5D = 104,376 - 1,579 \times DLQI \pm k,$$

gdzie k , oznacza inne zmienne takie jak: wiek (-0,277), płeć (3,636), lata od wystąpienia pierwszej zmiany skórnej (0,091), obecność chorób współistniejących (-3,980), obecność zapalenia stawów (-5,279), zmiany na paznokciach (-1,978).

W analizie ekonomicznej *Parsi 2012* opartej na 24-tygodniowym badaniu randomizowanym mającym na celu porównanie skuteczności monitorowania terapii łuszczycy *on-line* oraz tradycyjnych wizyt. Autorzy analizy przyjęli, że w populacji chorych z ciężką łuszczycą ze zmianami na skórze rąk, korelacja między DLQI i EQ-5D może być wyrażona za pomocą poniższego równania:

$$EQ-5D = 0,956 - 0,0248 \times DLQI.$$

W przekrojowym badaniu *Heredi 2014* rozpatrywano korelację między EQ-5D, DLQI oraz PASI w łuszczycy. W okresie od września 2012 roku do maja 2013 roku analizowano dane dorosłych chorych z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy ($n = 200$) z dwóch węgierskich uniwersyteckich ośrodków klinicznych. Pacjenci oraz lekarze uzupełniali kwestionariusze EQ-5D, PGA VAS, PASI-72 oraz DLQI przystosowane do warunków węgierskich. Autorzy publikacji *Heredi 2014* ustalili prostą liniową zależność: $EQ-5D = 0,8 - 0,02 \times DLQI$ ($r^2 = 0,169$, $p < 0,001$). Wynik DLQI wyjaśnia 16,9% zależ-

ności od EQ-5D. W ramach publikacji przedstawiono również korelację między EQ-5D VAS oraz DLQI (EQ VAS = 71,23 – 1,07 × DLQI, $r^2 = 0,129$, $p < 0,001$) (Heredi 2014).

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie populacji docelowych z badań: Woolacott 2006 i Janssen-Cilag 2009, Currie 2007, Norlin 2012, Blome 2013 oraz Heredi 2014.

Tabela 28. Korelacja DLQI i EQ-5D – charakterystyka populacji z badań:

Źródło	Populacja docelowa	Szczegółowa charakterystyka populacji docelowej
Woolacott 2006, Janssen-Cilag 2009	Chorzy z brytyjskiej bazy HODaR oraz z badań RCT dotyczących skuteczności etanerceptu (Leonardi 2003, Elewski 2004, Gottlieb 2003)	
Currie 2007	Pacjenci z łuszczycą ze szpitala Llandough w Cardiff w Wielkiej Brytanii, z 2 letnią historią choroby.	Liczebność populacji: 94 chorych Rozkład płci: 50% kobiety Średni wiek: 50 lat Czas od diagnozy: 15,6 lat
Norlin 2012	Chorzy z łuszczycą uwzględnieni w Krajowym Rejestrze Chorych z Łuszczycą w Szwecji.	Liczebność populacji: 2 450 chorych Rozkład płci: 39,6% kobiety Średni wiek: 54 lat PASI (mediana): 4,7 DLQI (mediana): 4 EQ-5D (mediana): 0,77
Blome 2013	Chorzy z łuszczycą zwyczajną zakwalifikowani do dwóch wielośrodkowych obserwacyjnych badań przeprowadzonych w Niemczech.	Liczebność populacji: 1 511 / 2 009 chorych Rozkład płci: 42,0% / 43,7% kobiet Średni wiek: 50,5 lat / 51,5 lat PASI (średnia): 11,4 / 10,1 DLQI (średnia): 8,6 / 7,5 EQ-5D (średnia): 77,1 / nie podano
Heredi 2014	Chorzy z umiarkowaną do zaawansowanej łuszczycy, poddani leczeniu w Klinice Uniwersyteckiej na Węgrzech.	Liczebność populacji: 200 chorych Czas od diagnozy: 21,96 lat Średni wiek: 51,24 lat PASI (średnia): 8,01 DLQI (średnia): 6,29 EQ-5D (średnia): 0,69

Ostatecznie zdecydowano, że w modelu zastosowana zostanie, jako najbardziej wiarygodna, korelacja DLQI-użyteczność opisana wzorem:

$$EQ-5D = 0,8789 - 0,0201 \times DLQI, \text{ dla PASI} \geq 10.$$

Pierwotne badanie Norlin 2012, z którego pochodzi, oparto na licznej populacji, zawiera obszerny opis metodyki, a poziom uzyskanej korelacji dla obu parametrów jest najwyższy spośród odnalezionych modeli.

Uzyskane na drodze opisanych przekształceń wartości użyteczności posłużyły do obliczenia cząstkowych efektów przypadających na jeden cykl modelu, dając na końcu każdej mikrosymulacji sumaryczny wynik w postaci całkowitego przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Po zakończeniu symulacji Monte Carlo, wyniki ze wszystkich iteracji posłużyły następnie do obliczenia średniej wartości efektu przypadającej na jednego pacjenta w rozpatrywanym horyzoncie czasowym.

1.3.11 Ocena kosztów

1.3.11.1 Kategoria kosztów

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem pacjentów z łuszczycą, ponoszone zarówno przez płatnika m.in. w ramach programu lekowego, jak i pacjentów, którzy ponoszą część kosztów związanych z leczeniem podstawowym. Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Koszty leczenia podzielono na następujące kategorie:

- koszty leków (Stelara®, Remsima®);
- wizyty ambulatoryjne w celu podania leku w programie lekowym;
- diagnostyka w programie lekowym;
- koszty leczenia standardowego.

Oszacowane koszty wprowadzono do modelu jako oddzielne parametry. Nie wykonano bezpośredniej kalkulacji kosztów jednostkowych. Wyceny jednostkowe leków i świadczeń oparto na obowiązujących zasadach rozliczania i finansowania świadczeń Narodowego Funduszu Zdrowia publikowanych na stronach internetowych Funduszu w postaci Zarządzeń Prezesa NFZ, internetowego informatora o umowach NFZ ze świadczeniodawcami oraz opublikowanych rozporządzeń Ministerstwa Zdrowia. Standardowo przyjęto, że 1 punkt w przypadku wyceny świadczeń szpitalnych kosztuje 52 zł.

W analizie korzystano z następujących aktów prawnych:

- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r. (*MZ 26/08/2015*);
- Zarządzenie nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) (*NFZ 48/2015*);
- Zarządzenie nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna (*NFZ 79/2014*);
- Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne (*NFZ 81/2014*);
- Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2012*).

W następujących rozdziałach przedstawiono oszacowanie kosztów jednostkowych, zużycia poszczególnych zasobów oraz wartości parametrów kosztowych wprowadzonych ostatecznie do modelu.

1.3.11.1.1 Koszty leczenia produktem leczniczym Stelara®

W analizie uwzględniono koszty leku Stelara®, koszty podania ustekinumabu oraz monitorowania chorego w programie.

Produkt leczniczy Stelara® jest obecnie w Polsce finansowany ze środków publicznych w ramach programu leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (B.47, MZ 26/08/2015). W wykazie leków refundowanych znajduje się jeden produkt (EAN: 5909997077505), zawierający 45 mg ustekinumabu w ampułko-strzykawce z roztworem do wstrzykiwań.

Tabela 29. Aktualna wycena ustekinumabu (MZ 26/08/2015).

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto (ex factory)	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa/limit finansowania
Stelara 45 mg	██████████	██████████	██████████

W wariantcie nie uwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka urzędowa cena zbytu leku Stelara® w dawce 45 mg wynosi ██████████ natomiast koszt dawki 90 mg leku Stelara® jest dwukrotnie (proporcjonalnie do ilości substancji czynnej) wyższa od dawki 45 mg. ██████████

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

██████████
██████████
██████████

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie założono, że każde podanie ustekinumabu wiąże się z wizytą ambulatoryjną, której koszt dla płatnika w ramach realizacji programów lekowych będzie odpowiadał aktualnej wycenie świadczenia „5.08.06.0000004 - przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” z katalogu świadczeń i zakresów w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych (NFZ 48/2015). Zatem biorąc pod uwagę cenę punktu rozliczeniowego w zakresie świadczeń szpitalnych wynoszącą 52 zł w 2015 roku oraz wycenę wizyty ambulatoryjnej w przypadku programów lekowych (2 punkty), koszt pojedynczej wizyty ambulatoryjnej podczas leczenia ustekinumabem wynosi 104 zł. Koszty monitorowania w programie przyjęto na poziomie ryczału za diagnostykę w aktualnie realizowanego programu lekowego „leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”. Wycena punktowa ryczału za diagnostykę w ww. programie wynosi 14,4, tj. 748,80 zł (przy założeniu ceny punktu w wysokości 52 zł). Ryczałt diagnostyczny rozliczany jest proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia pacjenta w programie. W programie „leczenia ciężkiej łuszczycy plackowatej” zdefiniowana maksymalna długość terapii jest dłuższa niż rok (96 tygodni w przypadku infliksymabu). Zatem dla uproszczenia założono, że wycena ryczału tj. 14,4 pkt obejmuje pełny rok leczenia dowolnym lekiem biologicznym i na jej podstawie oszacowano 4-tygodniowy (zgodnie z cyklem modelu) koszt monitorowania leczenia w programie. Wartość ta wynosi $748,80 \text{ zł} / (365,25/7/4) = 57,40 \text{ zł}$.

Uwzględniono także koszt procedury związanej z kwalifikacją chorych do programu lekowego: „5.08.07.0000011 - kwalifikacja i weryfikacja leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”, wycenionego na 6,25 punktu. Jednorazowy koszt tej procedury wynosi zatem 325 zł.

Dodatkowo, w okresie zakończenia leczenia ustekinumabem z powodu osiągnięcia dopuszczalnej długości terapii, przyjęto również koszt monitorowania odpowiedzi na leczenie, na poziomie monitorowania w programie lekowym.

1.3.11.1.2 Koszt leczenia produktem leczniczym Remsima®

W analizie uwzględniono koszty leku Remsima®, koszty podania leku oraz monitorowania chorego w programie.

Produkt leczniczy Remsima® jest obecnie w Polsce finansowany ze środków publicznych w ramach programu leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (B.47, MZ 26/08/2015). W wykazie leków refundowanych znajduje się jeden produkt (EAN: 5909991086305), zawierający 100 mg infliksymabu w postaci fiołki z proszkiem do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Tabela 32. Aktualna wycena ustekinumabu (MZ 26/08/2015).

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto (<i>ex factory</i>)	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa/limit finansowania
Remsima 100 mg	1 330,00 zł	1 436,40 zł	1 508,22 zł

W wariantach nie uwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka urzędowa cena zbytu leku Remsima® w dawce 100 mg wynosi 1 436,40 zł, a przyjęta w analizie cena jednostkowa leku jest równa 15,0822 zł/mg. Analizując dane sprzedażowe leków refundowanych, publikowane przez NFZ, w okresie styczeń-maj 2015 r. (1 805 opakowań, kwota refundacji 2 256 894,30 zł) rzeczywista cena jednostkowa produktu Remsima® wyniosła 12,5059 zł/mg. Ceny pojedynczej dawki infliksymabu z perspektywy płatnika publicznego w poszczególnych wariantach analizy zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Cena jednostkowa brutto leku Stelara®.

Produkt leczniczy	Rzeczywista	Oficjalna
Remsima®	12,5059 zł/mg	15,0822 zł/mg

Ostatecznie, w analizie podstawowej przyjęto cenę rzeczywistą infliksymabu, a w analizie wrażliwości uwzględniono także cenę oficjalną tego leku.

Zgodnie z programem lekowym dawkowanie produktu Remsima® obejmuje podanie dawki 5 mg/kg masy ciała należy podawać w infuzji dożylniej w tygodniach 0, 2, 6, a następnie co 8 tygodni. Średnia masa ciała chorego w programie została przyjęta na poziomie 87 kg lub 91 kg (analiza wrażliwości). W poniższej tabeli przedstawiono obliczony koszt jednej dawki produktu Remsima® w poszczególnych wariantach analizy.

Tabela 34. Koszt pojedynczej dawki leku Remsima®.

	Koszt pojedynczej dawki	
	Rzeczywisty	Oficjalny
Analiza podstawowa (5 mg x 87 kg)	5 440,07 zł	6 560,76 zł
Analiza wrażliwości (5 mg x 91 kg)	5 690,18 zł	6 862,40 zł

Koszt pojedynczej, średniej dawki infliksymabu w analizie podstawowej wynosi 5 440,07 zł.

W analizie założono, że każde podanie infliksymabu wiąże się z jednodniową hospitalizacją konieczną do dożylnego podania leku, której koszt dla płatnika w ramach realizacji programów lekowych będzie odpowiadał aktualnej wycenie świadczenia „5.08.06.0000003. hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu” z katalogu świadczeń i zakresów w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych (NFZ 48/2015). Zatem biorąc pod uwagę cenę punktu rozliczeniowego w zakresie świadczeń szpitalnych wynoszącą 52 zł w 2015 roku oraz wycenę wizyty ambulatoryjnej w przypadku programów lekowych (9 punktów), koszt pojedynczej wizyty ambulatoryjnej podczas leczenia infliksymabem wynosi 468 zł. Podobnie jak w przypadku ustekinumabu, 4-tygodniowy koszt monitorowania leczenia w programie wynosi 748,80 zł / (365,25/7/4) = 57,40 zł.

Uwzględniono także koszt procedury związanej z kwalifikacją chorych do programu lekowego: „5.08.07.0000011 - kwalifikacja i weryfikacja leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”, wycenionego na 6,25 punktu. Jednorazowy koszt tej procedury wynosi zatem 325 zł.

Dodatkowo, w okresie zakończenia leczenia ustekinumabem z powodu osiągnięcia dopuszczalnej długości terapii, przyjęto również koszt monitorowania odpowiedzi na leczenie, na poziomie monitorowania w programie lekowym.

1.3.11.1.3 Koszty leczenia standardowego

W pierwotnej wersji analizy ekonomicznej (Aestimo 2009), koszty leczenia standardowego łuszczycy oszacowano m.in. w oparciu o dane uzyskane od prof. Andrzeja Kaszuby, ówczesnego Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii i wenerologii. Na tym etapie uwzględniono koszty leczenia obejmującego hospitalizację, ambulatoryjną opiekę specjalistyczną oraz farmakoterapię. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego koszty leczenia standardowego łuszczycy są uzależnione od nasilenia choroby. Na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej, kalkulację kosztów terapii standardowej zaktualizowano w oparciu o aktualne wyceny leków i świadczeń. Koszty zostały skalkulowane z perspektywy płatnika publicznego w podziale na stopień ciężkości łuszczycy (umiarkowana i ciężka).

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego chory z łuszczycą w postaci ciężkiej wymaga średnio 2 hospitalizacji po 20 dni w ciągu roku, natomiast w przypadku leczenia objawów łuszczycy umiarkowanej jest to jedna hospitalizacja trwająca 12 dni. W opinii eksperta 30% spośród powyższych procedur rozliczanych jest jako „J38. Ciężkie choroby dermatologiczne”, natomiast pozostałe 70% jest rozliczane jako „J39. Duże choroby dermatologiczne”. Sposób oszacowania kosztów hospitalizacji pacjentów z łuszczycą przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Koszty hospitalizacji w leczeniu standardowym łuszczycy (NFZ 81/2014).

Procedura	Łuszczycza umiarkowana		Łuszczycza ciężka	
	J38 (30%)	J39 (70%)	J38 (30%)	J39 (70%)
Nazwa grupy	J38 (30%)	J39 (70%)	J38 (30%)	J39 (70%)
Średnie liczba pobytów w ciągu roku	1		2	
Średnia długość pobytu [dni]	12		20	
Liczba punktów rozliczeniowych (NFZ 81/2014)	82	33	82	41*
Średnia ważona liczba punktów	47,7		53,3	
Wartość punktu rozliczeniowego – leczenie szpitalne [zł]	52,0		52,0	
Średni koszt hospitalizacji [zł/rok]	2 480,40		5 543,20	

* zgodnie z NFZ 81/2014 liczba dni pobytu finansowana grupą - typ umowy hospitalizacja, w przypadku J39 wynosi 18 dni. Oznacza to, że 2 osobodni (=20-18) znajdują się poza limitem liczby dni pobytu finansowanego typem umowy hospitalizacja. Wówczas wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt w J39 wynosi 4 punkty rozliczeniowe. Liczba punktów rozliczeniowych oszacowano: 33 punkty + ((20 dni -18 dni) × 4 punkty).

Średni roczny koszt hospitalizacji w przypadku łuszczycy umiarkowanej i łuszczycy ciężkiej wynosi odpowiednio 2 480,40 zł i 5 543,20 zł.

Na podstawie danych od eksperta klinicznego ustalono, że w przebiegu leczenia łuszczycy w stopniu umiarkowanym i ciężkim chorzy poddawani są fototerapii, czyli naświetlaniu promieniami ultrafioletowymi emitowanymi przez specjalistyczne lampy. Poza tym w czasie roku chorzy odbywają wielokrotne wizyty ambulatoryjne w celu monitorowania choroby oraz uzupełnienia recept na leki. W poniższej tabeli przedstawiono wskazaną przez eksperta klinicznego liczbę wykonań fototerapii oraz liczbę wizyt ambulatoryjnych w ciągu roku.

Tabela 36. Częstość fototerapii i liczba wizyt ambulatoryjnych w łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej.

Świadczenie	Liczba świadczeń/rok	
	Łuszczycza umiarkowana	Łuszczycza ciężka
Lecznice naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry	15	20

Świadczenie	Liczba świadczeń/rok	
	Łuszczycy umiarkowana	Łuszczycy ciężka
W02 Świadczenie receptowe	6	12
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3	6
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	1	2

W poniższej tabeli przedstawiono wycenę pojedynczego świadczenia w zakresie ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych (NFZ 79/2014).

Tabela 37. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (NFZ 79/2014).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa
5.31.00.0000025	Lecznicze naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry	1,0 pkt
5.30.00.0000002	W02 Świadczenie receptowe	1,0 pkt
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5 pkt
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0 pkt

Wycenę punktu rozliczeniowego w zakresie dermatologii i wenerologii, równą 8,42 zł, obliczono w oparciu o dane pochodzące z wybranych ośrodków o różnym poziomie referencyjności z terenu całego kraju (Rozdział 3.2). W poniższej tabeli przedstawiono roczne koszty wizyt ambulatoryjnych oraz sesji fototerapii chorego z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą.

Tabela 38. Koszt wizyt ambulatoryjnych oraz sesji fototerapii w czasie leczenia standardowego u chorego z umiarkowaną i ciężką łuszczycą.

Świadczenie	Wycena świadczenia [zł]	Łuszczycy umiarkowana		Łuszczycy ciężka	
		Liczba wykonań/rok	Koszt roczny [zł]	Liczba wykonań/rok	Koszt roczny [zł]
Lecznicze naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry	8,42	15	126,30	20	168,40
W02 Świadczenie receptowe	8,42	6	50,52	12	101,04
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	29,47	3	88,41	6	176,82
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	58,94	1	58,94	2	117,88

W opinii eksperta klinicznego najczęściej stosowana farmakoterapia łuszczycy o stopniu umiarkowanym do ciężkiego obejmuje:

- Cyklosporynę;

- Metotreksat;
- Leki katalityczne (kwas salicylowy, kwas mlekowy, mocznik);
- Steroidy (betametazon, mometazon, hydrokortyzon);
- Pochodne witaminy D (calcipotriol, takalcitol);
- Pochodne witaminy A (Zorac);
- Cygnolinę.

Oszacowanie kosztów standardowego leczenia łuszczycy zostało wykonane z perspektywy płatnika publicznego, ponieważ znacząca większość kosztów leków nie zawiera dopłat pacjentów lub są one niewielkie, i co za tym idzie ewentualne różnice w wynikach między perspektywami są zaniedbywalne. Z tego powodu w analizie nie uwzględniano leków dostępnych bez recepty oraz leków recepturowych tj. leków katalitycznych, pochodnych witaminy D i A oraz cygnoliny. Poza tym w oszacowaniu nie została ujęta substancja czynna mometazon, ponieważ w chwili obecnej nie jest refundowana we wskazaniu obejmującym leczenie łuszczycy (MZ 26/08/2015).

Aktualnie na liście leków refundowanych znajdują się preparaty z substancjami czynnymi cyklosporyna oraz metotreksat oraz preparaty steroidowe (betametazon, hydrokortyzon). Wyceny jednostkowe preparatów stosowanych w leczeniu łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej zostały oparte na bieżącym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia oraz danych sprawozdawczych NFZ (MZ 26/08/2015, NFZ 24/08/2015). Ceny jednostkowe leków z perspektywy płatnika publicznego oszacowano na podstawie oficjalnych cen opublikowanych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia. Następnie obliczono średnią ważoną z tych cen jednostkowych, gdzie wagę stanowił udział danego preparatu w liczbie zrefundowanych jednostek przez płatnika w okresie od stycznia do maja 2015 roku (NFZ 24/08/2015). Ceny jednostkowe refundowanych preparatów w leczeniu łuszczycy oraz dane sprawozdawcze NFZ przedstawiono w załączniku (Rozdział 3.3). Zestawienie średnich kosztów jednostkowych z perspektywy płatnika publicznego zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Cena jednostkowa substancji czynnych stosowanych w leczeniu łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej (PPP).

Substancja czynna	Cena jednostkowa
<i>Ciclosporinum</i>	13,21 zł/DDD
<i>Methotrexatum</i>	0,50 zł/mg
<i>Hydrocortisonum</i>	12,40 zł/g

Substancja czynna	Cena jednostkowa
<i>Hydrocortisoni butyras</i>	124,50 zł/g
<i>Betamethasonum</i>	0,44 zł/DDD

Dawkowanie leków zostało ustalone w oparciu o opinię eksperta klinicznego, charakterystyki produktu leczniczego lub zostało przyjęte na poziomie definiowanej dawki dobowej (DDD).

Tabela 40. Dawkowanie substancji czynnych stosowanych w leczeniu łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej (PPP).

Substancja czynna	Łuszczycza umiarkowana	Łuszczycza ciężka
<i>Ciclosporinum</i>	DDD = 0,25 g	DDD = 0,25 g
<i>Methotrexatum</i>	15 mg/tydzień*	25 mg/tydzień [^]
<i>Hydrocortisonum</i>	1 opakowanie tygodniowo	1 opakowanie tygodniowo
<i>Hydrocortisoni butyras</i>	1 opakowanie tygodniowo	1 opakowanie tygodniowo
<i>Betamethasonum</i>	Nie dotyczy**	DDD = 0,0015 g

* średnia z zakresu podanego przez eksperta klinicznego (15-25 mg);

[^] górna granica przedziału podanego przez eksperta klinicznego (15-25 mg);

** zgodnie z ChPL Celestone 2010 wskazanie obejmuje łuszczycę ciężką.

W poniższej tabeli przedstawiono roczne koszty farmakoterapii stosowanej w leczeniu łuszczycy w stopniu umiarkowanym lub ciężkim.

Tabela 41. Roczne koszty farmakoterapii w leczeniu łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej (PPP).

Substancja czynna	Łuszczycza umiarkowana	Łuszczycza ciężka
<i>Ciclosporinum</i>	4 825,33 zł	4 825,33 zł
<i>Methotrexatum</i>	519,05 zł	648,81 zł
<i>Hydrocortisonum</i>	97,05 zł	97,05 zł
<i>Hydrocortisoni butyras</i>	129,92 zł	129,92 zł
<i>Betamethasonum</i>	Nie dotyczy	160,25 zł
Średni koszt	1 392,94 zł	1 172,35 zł

Średni koszt leczenie farmakologicznego pacjenta z łuszczycą w stopniu umiarkowanym wynosi 1 392,94 zł w ciągu roku, natomiast chorego z łuszczycą ciężką – 1 172,35 zł.

Łączny koszt leczenia standardowego chorego z łuszczycą w stopniu umiarkowanym lub ciężkim jest sumą kosztów leczenia szpitalnego, kosztów wizyt ambulatoryjnych, fototerapii oraz farmakoterapii.

Tabela 42. Roczne koszty leczenia standardowego łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej (PPP).

Kategoria kosztów	Roczne koszty	
	Łuszczycza umiarkowana	Łuszczycza ciężka
Leczenie szpitalne	2 480,40 zł	5 543,20 zł
Lecznice naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry	126,30 zł	168,40 zł
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	58,94 zł	117,88 zł
W02 Świadczenie receptowe	50,52 zł	101,04 zł
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	88,41 zł	176,82 zł
Średni koszt farmakoterapii	1 392,94 zł	1 172,35 zł
Łączny koszt	4 197,51 zł	7 279,69 zł

Łączny roczny koszt leczenia standardowego chorego z łuszczycą w stopniu umiarkowanym wynosi 4 197,51 zł, natomiast chorego z łuszczycą ciężką jest równy 7 279,69 zł.

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono alternatywny sposób oszacowania kosztów leczenia standardowego. W celu zaktualizowania obliczonych kosztów na rok 2015, przeprowadzono ich korektę przy użyciu współczynnika CPI (z ang. *consumer price index*). Informację o CPI zaczerpnięto z opracowań Głównego Urzędu Statystycznego, publikowanych na stronie internetowej.

Tabela 43. Wartość współczynnika CPI.

Źródło	Rok	CPI
GUS 2015a	2010 w stosunku do 2009	2,60%
GUS 2015b	2011 w stosunku do 2010	4,30%
GUS 2015c	2012 w stosunku do 2011	3,70%
GUS 2015d	2013 w stosunku do 2012	0,90%
GUS 2015e	2014 w stosunku do 2013	0,00%
Założenie	2015 w stosunku do 2014	0,00%

Przy szacowaniu kosztów leczenia standardowego założono, że współczynnik CPI w 2015 roku względem 2014 będzie takie jak w roku poprzedzającym. W poniższej tabeli przedstawiono koszty standardowego leczenia łuszczycy skorygowane o wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych.

Tabela 44. Zestawienie rocznych kosztów standardowego leczenia łuszczycy – analiza wrażliwości.

Stopień zaawansowania łuszczycy	Koszt leczenia standardowego	
	2009/2010 rok	2015 rok
Łuszczycy umiarkowana	4 375,72 zł	4 899,49 zł
Łuszczycy ciężka	7 806,21 zł	8 740,61 zł

Po skorygowaniu kosztów standardowego leczenia łuszczycy o wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych koszt ten w skali roku wynosi 4 899,49 zł (łuszczycy umiarkowana) lub 8 740,61 zł (łuszczycy ciężka).

1.3.11.1.4 Koszty działań niepożądanych

W badaniach *PHOENIX 1* i *2* poważne działania niepożądane definiowano, jako wszystkie zdarzenia powodujące zgon, zagrażające życiu, wymagające hospitalizacji lub jej przedłużenia lub działania niepożądane, których wynikiem jest trwałe bądź znaczne inwalidztwo, niesprawność lub wada wrodzona/wada okołoporodowa, bez względu na ich związek ze stosowanym leczeniem. Częstość występowania poważnych działań niepożądanych w analizowanych badaniach była niewielka (0,8-2,0%) i nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami chorych otrzymujących ustekinumab, a grupą kontrolną (*Aestimo AEK 2015*). W przypadku infliksymabu częstości poważnych działań niepożądanych były nieco wyższe, nawet do 8,1% (*Gottlieb 2004*).

Ostatecznie w analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych ustekinumabu ze względu na niskie odsetki chorych z ciężkimi zdarzeniami wymagającymi kosztownej terapii oraz brak znamienych statystycznie różnic między podgrupami chorych otrzymujących leczenie ustekinumabem i placebo. W przypadku infliksymabu konserwatywnie założono, że podobnie jak w przypadku ustekinumabu koszty leczenia ciężkich działań niepożądanych w przeliczeniu na jednego chorego będą zaniedbywalne i zostały pominięte.

1.3.12 Walidacja modelu

1.3.12.1 Walidacja wewnętrzna

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych,
- analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 1.6.

1.3.12.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania ustekinumabu we wskazaniu leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Wyniki przeglądu przedstawiono w Rozdziale 1.4.

1.3.12.3 Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu była utrudniona gdyż odzwierciedlała on specyficzną sytuację, w której chorzy z łuszczycą mogą otrzymywać reterapię lekiem biologicznym, przy czym ich liczba w przypadku spełnienia zdefiniowanych kryteriów ponownego włączenia, nie jest w żaden sposób ograniczona. W ramach walidacji zewnętrznej przeanalizowano, więc najważniejsze szczegółowe wyniki modelowania, przedstawione w ramach analizy kosztów konsekwencji (patrz: Rozdział 1.5.1.2).

Średnia długość życia chorych w modelu wyniosła 30,69 lat w grupie UST104 i 29,46 lat w grupie SoC. Oznacza to, że chorzy dożywają odpowiednio ponad 73 i ok. 72 lat. Ponieważ z literatury wynika, że ryzyko zgonu chorych z łuszczycą jest w pewnym stopniu obniżone w porównaniu do populacji ogólnej (patrz Rozdział: 1.3.9.5), należy oczekiwać, że przeżycie chorych w modelu powinno być niższe, niż oczekiwane przeżycie w populacji ogólnej. Wg GUS, oczekiwane przeżycie mężczyzn w wieku

45 lat w 2013 roku wynosiło 30,45 roku, a kobiet w tym samym wieku 37,27 roku. Zatem wynik niniejszej analizy jest prawidłowy, gdyż z jednej strony jego wartość jest na poziomie populacji ogólnej (nie obniżony), ale jest to spowodowane wyższym przeżyciem w grupie kobiet stanowiących ok 12% tej populacji. Obserwowane różnice w przeżyciu między porównywanymi grupami biorą się natomiast z założenia, że w przypadku odpowiedzi na leczenie i ustąpienia objawów łuszczycy, ryzyko zgonu zmienia się na odpowiadające populacji ogólnej. Ponieważ w scenariuszu z ustekinumabem czas z odpowiedzią na leczenie jest znacznie dłuższy, niż w scenariuszu z wyłącznie leczeniem standardowym, generuje to obserwowane różnice w przeżyciu, wynoszące ok. roku (bez dyskontowania).

Generalnie należy uznać, że uzyskane wyniki są logiczne i zgodne z oczekiwaniami, przy założeniu wnioskowanego kształtu programu lekowego leczenia chorych z łuszczycą z PASI w przedziale od > 10 do 18 punktów.

1.3.13 Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej zamieszczono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej kosztów-użyteczności.

Tabela 45. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.

Parametr modelu		Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych
Charakterystyka początkowa kohorty			
Płeć (Rozdział 1.3.8.1)	Kobiety	12,43%	Oszacowane na podstawie najbardziej aktualnych Statystyk JGP opublikowanych przez NFZ
	Mężczyźni	87,57%	
Wiek (Rozdział 1.3.8.2)	średnia	42,52	Oszacowane na podstawie najbardziej aktualnych Statystyk JGP opublikowanych przez NFZ
	zakres	18-80	
	Parametry rozkładu beta	Beta: 2,3729 Alfa: 3,6271	
Masa ciała (Rozdział 1.3.8.3)	≤ 100 kg	71,3%	Wartość z badania PHOENIX 2,
	> 100 kg	28,7%	
	Średnia	87 kg	Wartość z AWA 9/2015 dla infliksymabu
Wyjściowa punktacja DLQI (Rozdział 1.3.8.4)	średnie	20,84	Rzeczywiste wartości DLQI chorych włączonych do obecnego programu leczenia łuszczycy
	zakres	11-30	

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych				
Parametry rozkładu beta	Alfa: 3,1074 Beta: 2,8926	czyty podana przez prof. Witolda Owczarka podczas Zespołu ds. Łuszczycy 24 września 2014 roku (<i>Sejm 2014</i>)				
Prawdopodobieństwa przejścia						
Odpowiedź na leczenie (Rozdział 1.3.9.1)	Ustekinumab 45 mg (chorzy z masą ciała < 100 kg) (wyjściowe PASI ≤ 18)	PASI-50 PASI-75 PASI-90 PASI-100	0,937186 0,790817 0,513559 0,239748	Oszacowano na podstawie danych z prób <i>PHOENIX 1</i> i <i>PHOENIX 2</i>		
	Ustekinumab 45 mg (chorzy z masą ciała > 100 kg) (wyjściowe PASI ≤ 18)	PASI-50 PASI-75 PASI-90 PASI-100	0,965176 0,739662 0,385200 0,270077			
	SoC (wyjściowe PASI ≤ 18)	PASI-50 PASI-75 PASI-90 PASI-100	0,124247 0,034512 0,010863 0,000000		Metaanaliza danych z prób <i>PHOENIX 1</i> i <i>PHOENIX 2</i>	
	Ustekinumab 45/90 mg (wyjściowe PASI > 10, MTC)	PASI-50 PASI-75 PASI-90	0,8706 0,7249 0,4549			
	Infliksymab (wyjściowe PASI > 10, MTC)	PASI-50 PASI-75 PASI-90 PASI-50	0,9183 0,8048 0,5576 0,1123	Metaanaliza sieciowa – porównanie pośrednie UST vs INF vs placebo na podstawie badań: <i>PHOENIX 1</i> oraz <i>PHOENIX 2</i> , oraz <i>Chaudhari 2001</i> , <i>EXPRESS</i> , <i>EXPRESS II</i> , <i>SPIRIT</i> , <i>Torii 2010</i> i <i>Yang 2012</i>		
	SoC (wyjściowe PASI > 10, MTC)	PASI-75 PASI-90	0,0398 0,0067			
	Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych (Rozdział 1.3.9.2)	Ustekinumab 45 mg			0,28%	Metaanaliza sieciowa – porównanie pośrednie UST vs INF vs placebo na podstawie badań: <i>PHOENIX 1</i> oraz <i>PHOENIX 2</i> , oraz <i>Chaudhari 2001</i> , <i>EXPRESS</i> , <i>EXPRESS II</i> , <i>SPIRIT</i> , <i>Torii 2010</i> i <i>Yang 2012</i>
		Ustekinumab 90 mg			1,34%	
		Infliksymab		3,23%		
		SoC		1,6%		
	Przerwanie leczenia w programie lekowym	Ustekinumab		Brak	Założenie na podstawie badań klinicznych (<i>PHOENIX 1</i> i <i>PHOENIX 2</i>)	

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło danych	
(Rozdział 1.3.9.3) Infliksymab	2,53%	AWA 9/2015	
Prawdopodobieństwo ponownego włączenia do programu (Rozdział 1.3.9.4)	$p_{4tyg} = 1 - (0,5)^{(4/24)} = 0,10910128$	Leonardi 2008	
Względne ryzyko zgonu w populacji chorych z brakiem odpowiedzi (Rozdział 1.3.9.5)	SMR = 1,5	Gelfand 2007	
Użyteczności stanów zdrowia			
Korelacja PASI-DLQI (Rozdział 1.3.10)		Janssen-Cilag 2009	
Korelacja DLQI-EQ-5D (Rozdział 1.3.10.1)	EQ-5D = 0,8789 - 0,0201 × DLQI, dla PASI ≥ 10.	Norlin 2012	
Koszty i zużyte zasoby			
Urzędowa cena zbytu – Stelara 45 mg (Rozdział 1.3.11.1.1)	Bez RSS 		
Koszt jednostkowy infliksymabu (Remsima®) (Rozdział 1.3.11.1.2)	12,5059 zł/mg	Publikowane dane NFZ na temat sprzedaży refundowanej (NFZ 24/08/2015)	
Koszt podania leku Stelara® (Rozdział 1.3.11.1.1)	102,00 zł	NFZ 48/2015	
Koszt podania leku Remsima® (Rozdział 1.3.11.1.2)	468,00 zł	NFZ 48/2015	
Koszt ryczałtu diagnostycznego (Rozdział 1.3.11.1.1)	748,80 zł	Koszty monitorowania w programie przyjęto na poziomie ryczałtu za diagnostykę w aktualnie realizowanym programie lekowym „leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”, realizowanemu w okresie 1 roku. (MZ 26/08/2015)	
Koszty leczenia standardowego	Łuszczycy umiarkowana	4 197,51 zł	Oszacowano na podstawie

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej		Źródło danych
(Rozdział 1.3.11.1.2)	Łuszczycza ciężka	7 279,69	danych od eksperta klinicznego. W czasie oszacowania korzystano z: <i>Statystyki JGP, NFZ 79/2014, MZ 26/08/2015, NFZ 24/08/2015</i>
Parametry ogólne			
Perspektywa (Rozdział 1.3.3)	płatnika publicznego (PPP); wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)		<i>AOTMiT 2010, MZ 02/04/2012</i>
Roczna stopa dyskontowania (Rozdział 1.3.5)	Koszty	5,0%	<i>AOTMiT 2010, MZ 02/04/2012</i>
	Wyniki	3,5%	
Horyzont czasowy (Rozdział 1.3.4)	dożywotni		<i>AOTMiT 2010</i>

Szczegóły dotyczące źródeł danych i metodyki oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w Rozdziale 1.3.

1.3.14 Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie najważniejszych założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie podstawowej.

Tabela 46. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
Populacja	<p>Analizę ekonomiczną produktu leczniczego Stelara® przeprowadzono dla populacji zgodnej z wnioskowanym programem leczenia łuszczycy plackowatej ustekinumabem, obejmującej dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczoną ciężką postacią łuszczycy plackowatej (patrz: Rozdział 3.1).</p> <p>Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (<i>ChPL Stelara 2015</i>) ustekinumab jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie powiodło się leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja w stosunku do innego rodzaju terapii systemowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem i metodą PUVA.</p>
Interwencja	<p>Ocenianą interwencją jest preparat Stelara® (ustekinumab), ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1k przeciwko interleukinie (IL-12/23), wytworzone w linii komórkowej mysiego szpiczaka z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.</p> <p>Zalecanym dawkowaniem produktu Stelara, podawanego podskórnie, jest dawka początkowa wynosząca 45 mg, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia terapii. Dla pacjentów z masą ciała > 100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Udowodniono, że u tych pacjentów, preparat podany w dawce 45 mg również wykazuje skuteczność. Jednakże w przypadku dawki 90 mg skuteczność leku była większa.</p>
Komparatory	Głównym komparatorem dla ustekinumabu w populacji chorych z łuszczycą z wyjściowym PASI od > 10 do 18 punktów jest refundowany od niedawna w programie lekowym infliksymabu.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>Jednakże należy zaznaczyć, że nie istnieją dostępne dane porównujące skuteczność ustekinumabu z infliksymabem w rozważanej populacji. Wyniki skuteczności w ściśle wnioskowanej populacji chorych z łuszczycą z wyjściowym PASI od > 10 do 18 punktów dostępne są wyłącznie dla porównania ustekinumabu z leczeniem standardowym. Z tego względu dodatkowo w ramach analizy wykonano porównanie z leczeniem standardowym.</p> <p>Proponowane rozszerzenie programu lekowego z udziałem ustekinumabu implikuje więc porównanie następujących opcji terapeutycznych w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej (w odniesieniu do populacji chorych z wyjściowym PASI od > 10 do 18 punktów), które zostały uwzględnione w analizie ekonomicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ leczenie ustekinumabem vs leczenie infliksymabem w ramach programu lekowego, z jednoczesnym wydłużeniem maksymalnego czasu leczenia UST w programie do 104 tygodni (UST104 vs INF). ➤ leczenie ustekinumabem w ramach programu lekowego z jednoczesnym wydłużeniem maksymalnego czasu leczenia w programie do 104 tygodni vs leczenie standardowe (UST104 vs SoC). <p>Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości wzięto pod uwagę wariant, w którym program lekowy byłby rozszerzony o populację PASI od > 10 do 18 punktów, lecz maksymalna długość terapii pozostaje na poziomie 48 tygodni (UST48 vs INF) oraz wariant, który stanowi następny krok rozszerzenia programu, czyli przy założeniu, że ustekinumab mogą otrzymywać chorzy z PASI > 10, oceniono leczenie ustekinumabem w ramach programu lekowego przez maksymalnie 104 tygodnie vs maksymalnie 48 tygodni (UST104 vs UST48).</p>
Miara wyników zdrowotnych i technika analityczna	<p>Opracowany model ekonomiczny umożliwia przełożenie skuteczności rozpatrywanych metod leczenia, wyrażonych jako procentowa zmiana wyjściowej punktacji wg skali PASI na wartości dermatologicznego wskaźnika jakości życia (DLQI), a następnie na obliczenie odpowiadających im indeksów użyteczności, i dalej, lat życia skorygowanych o jakość (QALY), które są miarą efektu zdrowotnego rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ocenie technologii medycznych (AOTMiT 2010) i odpowiadają minimalnym wymaganiom, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, określonym w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012).</p>
Perspektywa analizy	<p>Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (MZ 02/04/2012), analizę przeprowadzono z perspektywy:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP), ➤ podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P), <p>uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Ponieważ jednak w analizie kosztów znacząca większość kategorii kosztowych nie zawiera dopłat pacjentów, i ewentualne różnice w wynikach między perspektywami byłyby zaniedbywalne, zdecydowano się w analizie traktować obie perspektywy jako równoważne (PPP+P=PPP).</p>
Horyzont czasowy	<p>Łuszczycą pospolita jest chorobą przewlekłą, wymagającą przez większość czasu jej trwania zaangażowania zasobów systemu ochrony zdrowia. Ponieważ w przypadku rozważanej technologii medycznej wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorych, w analizie przyjęto – zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTMiT 2010) – dożywotni horyzont czasowy. Symulacje w modelu Markowa przeprowadzono przy założeniu, że maksymalny wiek chorego to 100 lat, co jest uwarunkowane dostępnością danych n/t przeżycia polskiej populacji ogólnej (GUS 2014b).</p>
Dyskontowanie	<p>W analizie podstawowej uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych.</p>
Struktura modelu	<p>Wykorzystany w analizie model farmakoekonomiczny został wykonany przy użyciu oprogramowania <i>TreeAge Pro 2015</i> (Build-Id: 15.1.2.0-v20150225, <i>TreeAge Software Inc., Williamstown, USA</i>). Jest on zmodyfikowaną wersją modelu, ocenianego uprzednio przez AOTMiT w ramach zlecenia Ministra Zdrowia nr 044/2012 (zakończono go pozytywną rekomendacją), uaktualnioną odpowiednio do obecnego i proponowanego kształtu programu lekowego w ciężkiej postaci łuszczycy. Podstawowe założenia opracowanego modelu są zgodne z brytyjskim modelem York, na którym oparto m.in. analizę ekonomiczną wykonaną dla systemu brytyjskiego (<i>Janssen-Cilag 2009</i>), na podstawie, której ustekinumab uzyskał pozytywną rekomendację <i>National Institute for</i></p>

Założenie w modelu

Wyjaśnienie

Health and Clinical Excellence (NICE 2009).

Opracowany model farmakoekonomiczny, w odróżnieniu od klasycznych, kohortowych modeli Markowa charakteryzujących się własnością „braku pamięci”, wykorzystuje tzw. zmienne śledzące (z ang. *tracker variables*), definiowane m.in. w celu monitorowania indywidualnych charakterystyk pacjentów (np. wiek chorych), aktualnych i historycznych wartości parametrów klinicznych (np. statusu odpowiedzi na leczenie), oraz innych parametrów. Wykorzystanie modelu z pamięcią i zmiennymi śledzącymi wymagało posłużenia się metodą mikrosymulacji Monte Carlo, w której każda iteracja (próba) odpowiada pojedynczemu pacjentowi „wędrującemu” po drzewie decyzyjnym. Wykonanie odpowiednio dużej liczby prób Monte Carlo pozwala z akceptowalnym przybliżeniem uzyskać oszacowania średnich kosztów i efektów w badanej (wchodzącej do modelu) populacji. Biorąc pod uwagę uzyskiwaną zmienność wyników, czasochłonność obliczeń oraz stopień złożoności modelu, w każdej symulacji wykonywano 5×10^3 iteracji. W modelu przyjęto cykl 4-tygodniowe, odpowiadające najmniejszemu odstępowi pomiędzy dawkami ustekinumabu w programie lekowym.

Rdzeń modelu stanowi ocena odpowiedzi na zastosowane leczenie przeciwłuszczycowe, rozumianej, jako zmiana wyjściowej punktacji PASI, rozpatrywanej w przedziałach: <50% (PASI <50); od 50% do <75% (PASI 50-74); od 75% do <90% (PASI 75-89); od 90% do <100% (PASI 90-99) i 100% (PASI 100). Poprawa punktacji PASI jest skorelowana z oceną jakości życia na skali DLQI – im wyższa poprawa PASI, tym wyższa redukcja wyjściowej punktacji DLQI. Uzyskiwana wartość DLQI jest z kolei skalowana na zakres 0-1, w celu obliczenia bieżącego indeksu użyteczności w każdym kolejnym cyklu modelu. Wartość indeksu użyteczności koryguje przeżycie w danym cyklu, wynoszące domyślnie 4 tygodnie lub średnio 2 tygodnie, jeśli wystąpił zgon.

W model możliwe było śledzenie bieżącej wartości punktacji wg DLQI, zrezygnowano natomiast ze śledzenia wartości PASI oraz skorelowanej z nią liniowo wartości BSA (*Henseler 2008*).

Ocena bieżących wartości PASI, DLQI i BSA w odniesieniu do wymienionych sytuacji została uwzględniona następująco:

- Włączenie do programu (założono, że wszyscy chorzy z rozpatrywanej populacji spełniają ściśle kryteria włączenia do programu lekowego, a więc początkowe wartości PASI, DLQI i BSA są osiągnięte automatycznie);
- Wyłączenie z programu (jeżeli chodzi o utratę odpowiedzi na leczenie i powrót wartości wszystkich 3 wskaźników do poziomu zbliżonego do wyjściowego – uznano, że w modelu nie będą uwzględniane przerwanie terapii ustekinumabem z tej przyczyny); w przypadku infliksymabu, na podstawie dostępnych badań klinicznych przyjęto, że chorzy stopniowo przerywają leczenie (program nie przewiduje możliwości zwiększenia dawki leku), co jest spowodowane utratą skuteczności leku (m.in. w wyniku wytwarzania przeciwciał przez organizm chorego);
- Ponowne włączenie do programu – w analizie przyjęto, że chorzy będą mogli 1 raz powrócić do programu, gdy uzyskana odpowiedź na leczenie zacznie się zmniejszać po odstawieniu ustekinumabu lub infliksymabu.

W modelu analizowano jednocześnie dwa scenariusze, odpowiadające poszczególnym rodzajom postępowania terapeutycznego. Główna analiza obejmuje porównanie scenariusza aktualnego, w którym chorzy z punktacją PASI od >10 do 18, mimo wartości wskaźników DLQI > 10 i BSA >10, nie kwalifikują się do leczenia ustekinumabem w programie lekowym i otrzymują infliksymab lub jedynie suboptymalne leczenie standardowe, ze scenariuszem nowym, w którym chorzy ci mogą być kwalifikowani do leczenia ustekinumabem, zgodnie z projektem nowego programu lekowego w łuszczycy plackowatej, które jednocześnie może trwać do 104 tygodni.

Kalkulacja wyników w modelu (pojedyncza iteracja) rozpoczyna się po początkowym ustaleniu wartości zmiennych określających wiek, płeć, masę ciała oraz wyjściową wartość DLQI kolejnego pacjenta.

Po zaistnieniu warunku przerwania obserwacji – terminacji (zgon lub osiągnięcie horyzontu czasowego analizy, tj. wieku 100 lat), sumowane są łączne koszty i efekty wygenerowane przez danego pacjenta we wszystkich cyklach. Po wykonaniu założonej liczby kroków w mikrosymulacji dla każdego z ramion odpowiadających porównywanym strategiom, następuje podsumowanie statystyczne wyników uzyskanych w każdej iteracji i obliczenie m.in. średniego kosztu i skorygowanego o jakość przeżycia, stanowiących podstawę do kalkulacji inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności (ICUR).

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
Możliwe zdarzenia w modelu	<p>Wykonanie odpowiednio dużej liczby prób Monte Carlo pozwala z akceptowalnym przybliżeniem uzyskać oszacowania średnich kosztów i efektów w badanej („wchodzącej” do modelu) populacji. Biorąc pod uwagę uzyskiwaną zmienność wyników, czasochłonność obliczeń oraz stopień złożoności modelu, w każdej symulacji wykonywano 10⁴ prób Monte Carlo (mikrosymulacji).</p>
	<p>Scenariusz aktualny (SoC):</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ leczenie standardowe w modelu reprezentuje wszystkie dostępne klasyczne metody leczenia łuszczycy (o niskiej skuteczności w rozważanej populacji chorych – potwierdzone niepowodzenie 2 lub więcej metod), ➤ zarówno koszty, jak i skuteczność tego leczenia w modelu stanowią wypadkową wszystkich metod klasycznych, co obejmuje możliwe warianty ich stosowania, w tym okresowe zmiany jednej metody na inną; ➤ skuteczność takiego uśrednionego leczenia standardowego przyjęto na poziomie grup nieotrzymujących ustekinumabu w badaniach <i>PHOENIX 1</i> i <i>2</i> (ocena poprawy wyjściowej punktacji PASI po 12 tygodniach leczenia); ➤ przyjęto, że w całym horyzoncie czasowym, ocena skuteczności leczenia standardowego powtarzana jest co 12 tygodni, a uzyskiwane wyniki nie ulegają zmianie, tzn. prawdopodobieństwa uzyskania danego poziomu poprawy wg PASI są stałe w czasie, a uzyskana poprawa nie jest trwała i poziom odpowiedzi pojedynczego pacjenta może zmieniać się co 12 tygodni; ma to odzwierciedlać fakt, iż obserwowana u nielicznych chorych znacząca poprawa wg PASI jest rezultatem działania raczej innych, niezidentyfikowanych czynników, niż samego leczenia standardowego; ➤ koszt leczenia standardowego również stanowi średnią wartość uzyskaną po uwzględnieniu stosowania różnych dostępnych metod; ➤ wystąpienie działań niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia oznacza zmianę (czasową) jednej klasycznej metody na inną, zatem z punktu widzenia przyjętych założeń jest bez znaczenia dla uzyskiwanych wyników, dlatego parametr ten w scenariuszu aktualnym został pominięty; dodatkowo przyjęto, że ewentualne koszty związane z leczeniem tych działań niepożądanych zawierają się we wspomnianym, uśrednionym koszcie standardowego leczenia łuszczycy, ponieważ działania te występowały stosunkowo rzadko; <p>Scenariusz aktualny (INF):</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ dorośli chorzy ze wskaźnikami PASI od >10 do 18, DLQI > 10 i BSA > 10 rozpoczynają terapię infliksymabem; ➤ zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego programu lekowego, chorzy otrzymujący infliksymab mają wykonywaną ocenę odpowiedzi na leczenie po 14 tygodniach od podania pierwszej dawki leku i przerywają udział w programie jeżeli wystąpi „brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzony w przypadku nieuzyskania poprawy klinicznej, to znaczy: zmniejszenia wartości PASI o 75% albo nieuzyskania poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50-75% wraz z jednoczesnym nieuzyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI (ew. CDLQI) o minimum 5 punktów”; w modelu chorzy nie uzyskujący zdefiniowanej wyżej minimalnej poprawy wg PASI przechodzą na leczenie standardowe; ➤ przyjęto, że w początkowym okresie leczenia (do 14 tygodni – 3 cykle modelu) chorzy mogą też przerwać udział w programie z powodu wystąpienia działań niepożądanych; w tej sytuacji również przechodzą do leczenia standardowego; ➤ pacjenci, którzy uzyskali co najmniej minimalną adekwatną odpowiedź na leczenie, pozostają na terapii przez maksymalny dopuszczony programem czas (96 tygodni), chyba, że wcześniej wystąpi zgon lub utrata odpowiedzi; ➤ pacjenci z odpowiedzią po osiągnięciu maksymalnej długości leczenia przestają otrzymywać jakiegokolwiek leczenie i są obserwowani pod kątem utraty odpowiedzi wg PASI, ale jeśli spełnią kryteria ponownego włączenia do programu, rozpoczynają od początku terapię infliksyma-

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>bem; przyjęto, że skuteczność reterapii jest taka sama jak pierwszej terapii; ponieważ w zapisach programu lekowego nie określono ile raz chorzy mogą powracać na terapię po osiągnięciu maksymalnego czasu leczenia i utracie odpowiedzi na leczenie po odstawieniu leku, uznano, że chorzy będą leczeni tym samym lekiem maksymalnie 2 razy.</p> <p>Scenariusz nowy (UST):</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ dorośli chorzy ze wskaźnikami PASI od >10 do 18, DLQI > 10 i BSA > 10 rozpoczynają terapię ustekinumabem; ➤ zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego programu lekowego, chorzy otrzymujący ustekinumab mają wykonywaną ocenę odpowiedzi na leczenie po 28 tygodniach od podania pierwszej dawki leku i przerywają udział w programie jeżeli wystąpi „brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzony w przypadku niezyskania poprawy klinicznej, to znaczy: zmniejszenia wartości PASI o 75% albo niezyskania poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50-75% wraz z jednoczesnym niezyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI (ew. CDLQI) o minimum 5 punktów”; w modelu chorzy nie uzyskujący zdefiniowanej wyżej minimalnej poprawy wg PASI przechodzą na leczenie standardowe (jak w scenariuszu aktualnym); ➤ przyjęto, że w początkowym okresie leczenia (do 28 tygodni) chorzy mogą też przerwać udział w programie z powodu wystąpienia działań niepożądanych; w tej sytuacji również przechodzą do leczenia standardowego; ➤ pacjenci, którzy uzyskali co najmniej minimalną adekwatną odpowiedź na leczenie, pozostają na terapii przez maksymalny dopuszczony programem czas (48 tygodni obecnie, 104 tygodnie wg nowej propozycji), chyba, że wcześniej wystąpi zgon; ➤ pacjenci z odpowiedzią po osiągnięciu maksymalnej długości leczenia przestają otrzymywać jakiegokolwiek leczenie i są obserwowani pod kątem utraty odpowiedzi wg PASI, ale jeśli spełnią kryteria ponownego włączenia do programu, rozpoczynają od początku terapię ustekinumabem; w oparciu o badania <i>PHOENIX 1 i 2</i> przyjęto, że skuteczność reterapii jest taka sama jak pierwszej terapii; ponieważ w zapisach programu lekowego nie określono ile raz chorzy mogą powracać na terapię po osiągnięciu maksymalnego czasu leczenia i utracie odpowiedzi na leczenie po odstawieniu leku, uznano, że chorzy będą leczeni tym samym lekiem maksymalnie 2 razy.
<p>Wyjściowa punktacja DLQI</p>	<p>W opracowaniu odnośnie oceny użyteczności stanów zdrowia przyjęto założenia brytyjskiego modelu dla terapii biologicznych w łuszczycy (PASI → DLQI → EQ-5D). Z tego względu konieczne było określenie wyjściowej jakości życia pacjentów z łuszczycą wyrażonej wg skali DLQI, które następnie posłużyło do oszacowania całkowitego efektu zdrowotnego (QALY) dla każdego wirtualnego pacjenta (odpowiadającego pojedynczej próbie mikrosymulacji) w założonym horyzoncie czasowym.</p> <p>W analizie podstawowej przyjęto we wszystkich badanych scenariuszach wyjściowe DLQI jak w dotychczasowym programie w grupie chorych otrzymujących ustekinumab. Prof. Witold Owczarek podał m.in. informację, że średnia wartość jakości życia (DLQI) chorych włączanych do obecnego programu leczenia łuszczycy wyniosła 20,84 punktów (ustekinumab).</p>
<p>Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych</p>	<p>We wszystkich wykonanych porównaniach uwzględniono częstości działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia, uzyskanych w wyniku metaanalizy sieciowej. W analizie podstawowej przyjęto 12-tygodniowe prawdopodobieństwo zakończenia leczenia ustekinumabem na poziomie 0,28% (45 mg) i 1,34 % (90 mg), 3,23% dla infliksymabu i 1,6% dla SoC, a także przyjęto, że chorzy nie przerywają leczenia po tym okresie.</p>
<p>Przerwanie leczenia w programie lekowym</p>	<p>W obecnej wersji analizy, gdzie maksymalny okres terapii wynosi 104 tygodnie, przyjęto, że chorzy kontynuują leczenie ustekinumabem przez maksymalny czas określony w programie. 4-tygodniowe prawdopodobieństwo przerwania leczenia infliksymabem z powodu utraty odpowiedzi wynosi 2,53%.</p>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>pacjenci wymagający dawki 90 mg otrzymają dwie fiołki 45 mg.</p> <p>Koszt jednostkowy infliksymabu oszacowano na podstawie danych sprzedażowych NFZ i wynosi on 12,5059 zł/mg.</p> <p>W analizie założono, że każde podanie ustekinumabu wiąże się z wizytą ambulatoryjną, której koszt dla płatnika w ramach realizacji programów lekowych będzie odpowiadał aktualnej wycenie świadczenia „5.08.06.0000004. przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” z katalogu świadczeń i zakresów w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych (NFZ 48/2015). Podanie infliksymabu, ze względu na konieczność wlewu dożylnego wymaga hospitalizacji jednodniowej.</p> <p>Założono, że wycena ryczałtu diagnostycznego w programie „leczenia ciężkiej łuszczycy plackowatej” obejmuje cały maksymalny czas leczenia tj. 14,4 pkt odpowiada okresowi 1 roku leczenia w ramach programu.</p> <p>W pierwotnej wersji analizy ekonomicznej (Aestimo 2009), koszty leczenia standardowego łuszczycy oszacowano m.in. w oparciu o dane uzyskane od prof. Andrzeja Kaszuby, ówczesnego Konsultanta Krajowego w dziedzinie dermatologii i wenerologii. Na tym etapie uwzględniono koszty leczenia obejmującego hospitalizację, ambulatoryjną opiekę specjalistyczną oraz farmakoterapię. Na potrzeby niniejszej analizy ekonomicznej, kalkulację kosztów terapii standardowej zaktualizowano w oparciu o aktualne wyceny leków i świadczeń. Koszty zostały skalkulowane z perspektywy płatnika publicznego w podziale na stopień ciężkości łuszczycy (umiarkowana i ciężka). Łączny roczny koszt leczenia standardowego chorego z łuszczycą w stopniu umiarkowanym wynosi 4 197,51 zł, natomiast chorego z łuszczycą ciężką jest równy 7 279,69 zł.</p>

Bardziej szczegółowe omówienie założeń modelu przedstawiono w metodyce (patrz: Rozdział 1.3).

1.4 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

1.4.1 Metodyka

1.4.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym technik analitycznych oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

1.4.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

1.4.1.3 Źródła danych wtórnych

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 29 grudnia 2014 roku zgodnie z wytycznymi AOTM w bazie informacji medycznych Embase, Pubmed oraz Cochrane Library.

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz jednostki chorobowej), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 47. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	stelara OR ustekinumab OR "cnto 1275"	551
#2	"economic review" OR "economic analysis" OR "cost analysis" OR "cost effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost-minimization" OR "cost-utility" OR cost* OR cma OR cea OR cua	440 026
#3	psoriasis	34 894
#4	#1 AND #2 AND #3	40

Data przeszukania: 15 grudzień 2014 rok

Tabela 48. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) – Embase.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'stelara' OR 'ustekinumab' OR 'cnto 1275'	1 993
#2	'economic review' OR 'economic analysis' OR 'cost analysis' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-minimization' OR 'cost-utility' OR cost* OR 'cma' OR 'cea' OR 'cua'	878 871
#3	'psoriasis'	60 054
#4	#1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim	205

Data przeszukania: 29 grudzień 2014 rok

Tabela 49. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) – Cochrane Library.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	'stelara' OR 'ustekinumab' OR 'cnto 1275'	137
#2	'economic review' OR 'economic analysis' OR 'cost analysis' OR 'cost effectiveness' OR 'cost-minimization' OR 'cost-utility' OR cost* OR 'cma' OR 'cea' OR 'cua' :ti,ab,kw	44 253
#3	'psoriasis'	3 451
#4	#1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim	13

Data przeszukania: 29 grudzień 2014 rok

W wyniku systematycznego wyszukiwania w bazie medycznej zidentyfikowano łącznie 258 publikacji, które zostały poddane analizie.

1.4.1.4 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria włączenia badań:

- Populacja: chorzy z łuszczyką (z ang. *psoriasis* / *plaque psoriasis*);
- Interwencja: ustekinumab;
- Komparator: dowolna strategia leczenia;
- Metodyka: raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych. Do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim, niemieckim i francuskim.

Kryteria wyłączenia badań:

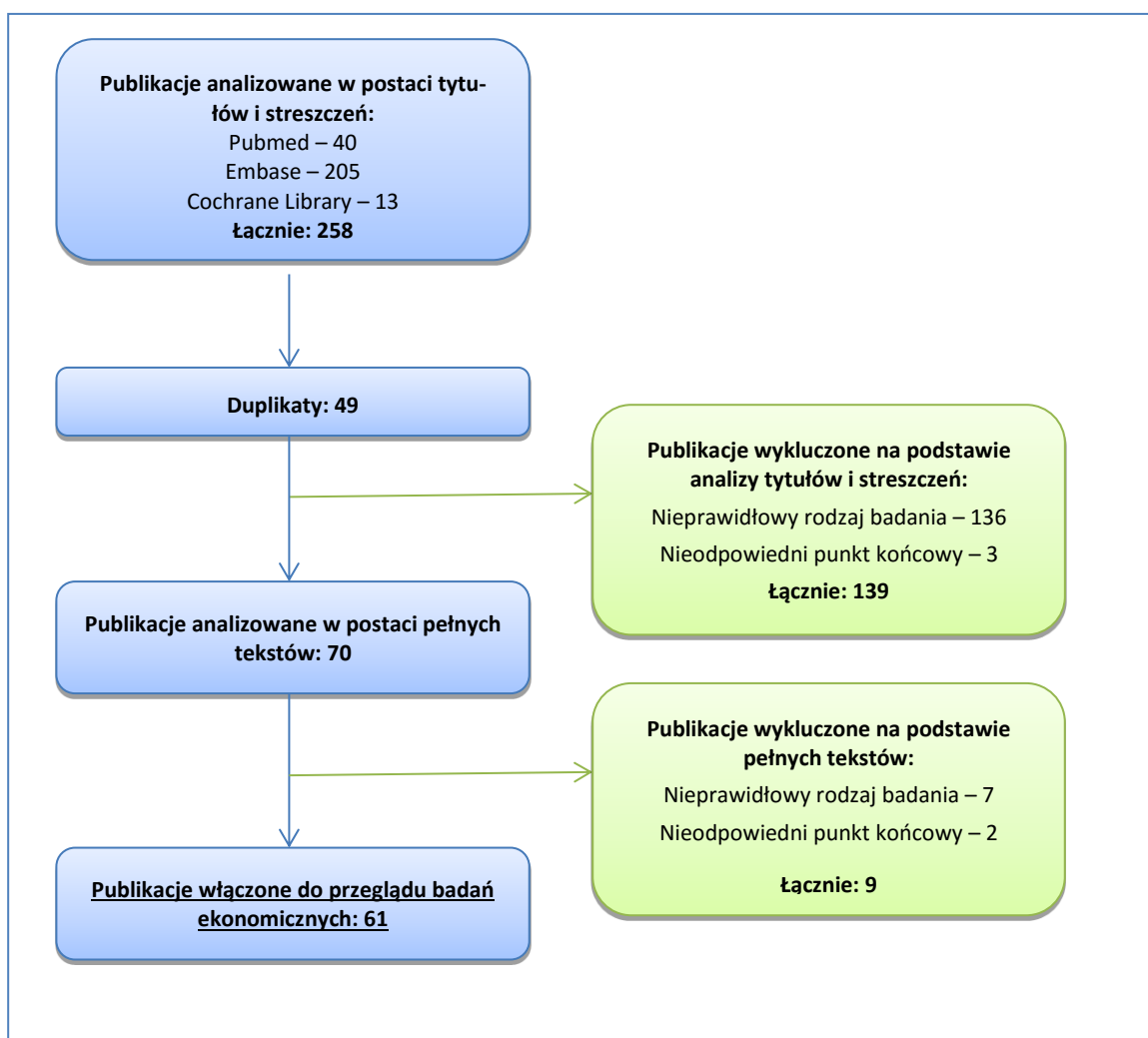
- Populacja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Interwencja: inna niż określona w kryteriach włączania badań;
- Metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia.

1.4.2 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku systematycznego przeszukania baz medycznych Embase, Pubmed oraz Cochrane Library z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 258 publikacji. Doniesienia naukowe były wstępnie analizowane na poziomie tytułów i abstraktów, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie w sposób schematyczny zostały zaprezentowane kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.



W ramach przeprowadzonego w dniu 29 grudnia 2014 roku wyszukiwania do przeglądu badań ekonomicznych włączono łącznie **20** publikacji w formie pełnych tekstów (*Ahn 2013b, Bonafede 2013a, Chi 2014b, Ferrandiz 2012, Gospodarevskaya 2009, Howe 2014, Igarashi 2013, Laki 2013, Liu 2012, Lopez 2011, Martin 2011, Pan 2011, Poulin 2009, Riveros 2014, Schmitt-Rau 2010, Staidle 2011, Teranova 2014, Villacorta 2013, Wang 2014, Wu 2014*) oraz **41** abstraktów konferencyjnych.

W dniu 19 marca 2015 roku wykonano aktualizację wyszukiwania badań ekonomicznych w bazach medycznych Embase, Pubmed oraz Cochrane Library. W wyniku aktualizacji zidentyfikowano łącznie 11 publikacji, w tym 2 duplikaty (Pubmed – 4 publikacje, Embase – 7 publikacji oraz Cochrane Library – 0 publikacji). W rezultacie aktualizacji do przeglądu badań ekonomicznych włączono **4** publikacje w postaci pełnych tekstów. Pozostałe prace zostały wykluczone ze względu na nieprawidłowy rodzaj badania.

W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe wyniki badań ekonomicznych włączonych do analizy.

Tabela 50. Przegląd badań ekonomicznych dla produktu leczniczego Stelara® w populacji chorych z ciężką postacią łuszczycy plackowatej.

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik		
<i>Ahn 2013a, Ahn 2013b</i>					
Stany Zjednoczone	Populacja: chorzy z łuszczycą plackowatą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: 12 tyg., 1 rok; Dyskontowanie: bd.		<u>Koszt (\$) na chorego z PASI-75 (12 tyg.):</u> A: 17 946 B: 32 921 D: 11 869 E: 13 299 F: 17 864 J: 71 665 K: 106 548 L: 17 380 M: 17 509 N: 15 585 O: 16 996 P: 9 742 R: 13 548		
			<u>Koszt (\$) na chorego z DLQI MID (12 tyg.):</u> A: 6 682 B: 12 528 C: 6 854 D: 5 710 G: 10 825 H: 19 580 I: 83 075 J: 39 671 K: 28 768 L: 4 565 M: 5 589 N: 6 839 O: 10 004 P: 3 938 R: 5 405		
			A: Ustekinumab (45 mg) B: Ustekinumab (90 mg) C: Adalimumab (40 mg qw po 80 mg) D: Adalimumab (40 mg eow, po 80 mg) E: Adalimumab (40 mg eow) F: Adalimumab (80 mg eow) G: Alefacept (0,025 mg/kg qw) H: Alefacept (0,075 mg/kg qw) I: Alefacept (0,150 mg/kg qw) J: Alefacept (10 mg qw) K: Alefacept (15 mg qw) L: Etanercept (25 mg qw) M: Etanercept (50 mg qw) N: Etanercept (25 mg 2× tydz.) O: Etanercept (50 mg 2× tydz.) P: Infliksymab (3 mg/kg/dzień, iv) R: Infliksymab (5 mg/kg/dzień, iv) vs placebo	<u>Koszt (\$) na chorego z PASI-75 (1 rok):</u> A: 44 199 B: 81 688 D: 40 320 E: 47 739 F: 61 037 J: 126 813 K: 194 133 L: 66 027 M: 74 377 N: 66 201 O: 73 604 P: 23 275 R: 27 509	
			<u>Koszt (\$) na chorego z DLQI MID (1 rok):</u> A: 16 458 B: 31 087 C: 25 987 D: 19 396 G: 13 650 H: 32 760 I: 150 150 J: 70 200 K: 52 416 L: 17 341 M: 23 743 N: 29 050 O: 43 323 P: 9 407 R: 10 975		
		<i>Alandete 2010</i>			
		Kolumbia, Peru	Populacja: chorzy z łuszczycą; Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.	Ustekinumab Etanercept 1 (50 mg × 52 tyg.) Etanercept 2 (100 mg × 12 tyg. + 40 mg × 40 tyg.) Adalimumab Infliksymab	<u>Kolumbia:</u> <u>Ustekinumab vs etanercept 1:</u> Ustekinumab terapia dominująca (oszczędności 4 416 €) <u>Ustekinumab vs adalimumab:</u> Ustekinumab terapia dominująca (oszczędności

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
	Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.		7 411 €) <u>Ustekinumab vs etanercept 2:</u> Ustekinumab terapia dominująca (oszczędności 8 119 €) <u>Ustekinumab vs infliksymab:</u> Ustekinumab terapia dominująca (oszczędności 25 340 €) ICER: 220 352 €/pacjent PASI 75 <u>Peru:</u> <u>Ustekinumab vs etanercept 1:</u> ICER: 13 036 €/pacjent PASI 75 <u>Ustekinumab vs infliksymab:</u> ICER: 50 989 €/pacjent PASI 75

Alandete 2011

Kolumbia, Peru	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab Etanercept 1 (50 mg × 52 tyg.) Etanercept 2 (100 mg × 12 tyg. + 40 mg × 40 tyg.) Adalimumab Uwzględniono możliwość niepowodzenia leczenia w 12 tyg. i AEs.	<u>Kolumbia:</u> <u>Ustekinumab vs etanercept 1:</u> Ustekinumab terapia dominująca (oszczędności 4 049 \$) <u>Ustekinumab vs adalimumab:</u> Ustekinumab terapia dominująca (oszczędności 4 049 \$) <u>Ustekinumab vs etanercept 2:</u> Ustekinumab terapia dominująca (oszczędności 7 844 \$) <u>Ustekinumab vs infliksymab:</u> Ustekinumab terapia dominująca (oszczędności 27 517 \$)
			<u>Peru:</u> <u>Ustekinumab vs etanercept 1:</u> Ustekinumab terapia dominująca (oszczędności 283 \$) <u>Ustekinumab vs adalimumab:</u> Ustekinumab terapia dominująca (oszczędności 489 \$) <u>Ustekinumab vs etanercept 2:</u> Ustekinumab terapia dominująca (oszczędności 3 581 \$) <u>Ustekinumab vs infliksymab:</u> Ustekinumab terapia dominująca (oszczędności 13 499 \$)

Ariza 2013

Kolumbia	Populacja: chorzy z łuszczycą; Sposób modelowania: drzewo decyzyjne; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika	Ustekinumab Etanercept Adalimumab	<u>Ustekinumab:</u> 23 229 \$/pacjent 90% chorych z PASI-50 (w 12 tyg.) 25 810 \$/pacjent z PASI-50 (w 12 tyg.) <u>Etanercept:</u>
----------	---	---	--

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
	publicznego; Horyzont: 1 rok; Dyskontowanie: brak.		25 079 \$/pacjent 76% chorych z PASI-50 (w 12 tyg.) 32 999 \$/pacjent z PASI-50 (w 12 tyg.) <u>Adalimumab:</u> 23 825 \$/pacjent 81% chorych z PASI 50 (w 12 tyg.) 29 414 \$/pacjent z PASI-50 (w 12 tyg.)

Asseburg 2013

Finlandia	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego) po niepowodzeniu terapii metotreksatem i cyklosporyną; Sposób modelowania: stochastyczny model Markowa; Typ analizy: CEA; Perspektywa: społeczna; Horyzont: 1 rok; Dyskontowanie: 3%.	Ustekinumabu, następnie adalimumab vs Etanercept, następnie adalimumab (różne sekwencje terapii)	ICER: 8 253 €/QALY Wykorzystując do leczenia łuszczycy różne sekwencje terapii lekami biologicznymi, 1. linia ustekinumabu jest najbardziej kosztowo-efektywną terapią.
-----------	---	---	--

Augustin 2012

Wielka Brytania	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego) po niepowodzeniu terapii etanerceptem; Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: EA; Perspektywa: bd.; Horyzont: 1 rok; Dyskontowanie: bd.	Adalimumab vs ustekinumab	Częstość odpowiedzi: 41,1% vs 40,4% (w 12 tyg.) - NI 50,7% vs 34,7% (w 16 tyg.) - NI Liczba dni z odpowiedzią w 1 roku: 161 vs 114 dni Koszt na pacjenta z odpowiedzią na leczenie: 6 848 £ vs 10 629 £ (w 12. tyg.) - IS 6 940 £ vs 12 375 £ (w 16 tyg.) - IS 9 860 £ vs 10 735 £ (w ciągu 1. roku) - IS
-----------------	--	---------------------------	---

Betts 2012

Niemcy	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: model decyzyjny; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: 1 rok; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab vs leczenie objawowe Infliksymab vs ustekinumab Adalimumab vs leczenie objawowe Infliksymab vs leczenie objawowe Etanercept (50 mg biw) vs leczenie objawowe Etanercept (25 mg biw) vs leczenie objawowe	<u>Ustekinumab vs leczenie objawowe:</u> 31 953 €/odpowiedź PASI-75 57 852 €/odpowiedź PASI-90 <u>Infliksymab vs ustekinumabu:</u> 87 942 €/odpowiedź PASI-75 106 911 €/odpowiedź PASI-90 <u>Adalimumab vs leczenie objawowe:</u> 25 378 €/odpowiedź PASI-75 46 870 €/odpowiedź PASI-90 <u>Infliksymab vs leczenie objawowe:</u>
--------	--	---	---

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
			30 719 €/odpowiedź PASI-75 47 300 €/odpowiedź PASI-90 <u>Etanercept (50 mg biw) vs leczenie objawowe:</u> 43 049 €/odpowiedź PASI-75 101 306 €/odpowiedź PASI-90 <u>Etanercept (25 mg biw) vs leczenie objawowe:</u> 43 156 €/odpowiedź PASI-75 111 369 €/odpowiedź PASI-90

Betts 2013

Wielka Brytania	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: model decyzyjny; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab vs leczenie objawowe Ustekinumab vs adalimumab Adalimumab vs leczenie objawowe Infliksymab vs leczenie objawowe Etanercept (25 mg biw) vs leczenie objawowe	<u>Ustekinumabu vs leczenie objawowe:</u> ICER: 20 964 £/QALY <u>Ustekinumab vs adalimumab:</u> ICER: 87 625 £/QALY <u>Adalimumab vs leczenie objawowe:</u> ICER: 19 082 £/QALY <u>Etanercept (25 mg biw) vs leczenie objawowe:</u> ICER: 28 719 £/QALY <u>Infliksymab vs leczenie objawowe:</u> ICER: 46 844 £/QALY
-----------------	--	---	---

Bonafede 2013a

Stany Zjednoczone	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: EA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab Etanercept Adalimumab Infliksymab	Koszt w przeliczeniu na pacjenta poddanego leczeniu był równy 132% dla ustekinumabu w stosunku do etanerceptu. <u>Koszt całkowity/chory (index + post-index):</u> Etanercept: 21 522 \$ (21 585 \$ + 4 341 \$) Adalimumab: 22 619 \$ (19 025 \$ + 3 594 \$) Infliksymab: 28 087 \$ (24 479 \$ + 3 608 \$) Ustekinumab: 34 166 \$ (19 023 \$ + 15 142 \$)
-------------------	---	--	---

Bonafede 2013b

Stany Zjednoczone	Populacja: chorzy z łuszczycą; Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: EA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: 1 rok.; Dyskontowanie: bd.	Adalimumab Ustekinumab	<u>Roczny koszt /pacjent:</u> Adalimumab: 21 034 \$/pacjent; Ustekinumab: 31 478 \$/pacjent;
-------------------	---	---------------------------	--

Brazier 2009

Kanada	Populacja: chorzy z łuszczycą plackowatą (stadium ciężkie) po	Ustekinumab (45 mg q12w) Etanercept (50 mg biw przez 12 tyg., następnie qw)	<u>Ustekinumab:</u> 16 835 \$ - roczny koszt terapii
--------	---	--	---

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
	niepowodzeniu co najmniej jednej lub z przeciwwskazaniami do terapii systemowej; Sposób modelowania: The York Model; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: 10 lat; Dyskontowanie: 5%.		0,1464 QALY <u>Etanercept:</u> 19 558 \$ - roczny koszt terapii 0,1419 QALY

Cheng 2014

<i>Stany Zjednoczone</i>	Populacja: chorzy z łuszczycą; Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: EA; Perspektywa: płatnika; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.	Etanercept (50 mg biw prze 3 msc, następnie 50 mg qw) Adalimumab (80 mg, następnie 40 mg eow) Ustekinumab (45 mg, w 0, 4 tyg., następnie q12w)	<u>1-roczny koszt (w 1. roku) vs 1-roczny koszt (w kolejnym roku):</u> Etanercept: 46 395 \$ vs 37 111 \$ Adalimumab: 39 041 \$ vs 36 038 \$ Ustekinumab: 53 909 \$ vs 44 924 \$
--------------------------	--	--	---

Chi 2014a

<i>Tajwan</i>	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab Etanercept Adalimumab vs placebo	<u>1-roczny ICER:</u> Ustekinumab: 26 329 \$/odpowiedź PASI-75; Etanercept: 39 709 \$/odpowiedź PASI-75; Adalimumab: 23 711 \$/odpowiedź PASI-75; <u>2-letni ICER:</u> Ustekinumab: 52 657 \$/odpowiedź PASI-75; Etanercept: 71 973 \$/odpowiedź PASI-75; Adalimumab: 62 665 \$/odpowiedź PASI-75
---------------	---	---	--

Chi 2014b

<i>Bd.</i>	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: drzewo decyzyjne; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab (45 mg) vs placebo Ustekinumab (90 mg) vs placebo Ustekinumab (45 mg) vs adalimumab Ustekinumab (90 mg) vs infliksymab Ustekinumab (45 mg) vs ustekinumab (90 mg) Etanercept vs placebo Adalimumab vs placebo Infliksymab vs placebo	<u>6-miesięczny ICER:</u> <u>Ustekinumab (45 mg) vs placebo:</u> 25 055 \$/odpowiedź PASI-75 28 943 \$/ocena PGA czysta/prawie czysta <u>Ustekinumab (90 mg) vs placebo:</u> 46 630 \$/odpowiedź PASI-75 54 151 \$/ocena PGA czysta/prawie czysta <u>Ustekinumab (45 mg) vs adalimumab:</u> 83 950 \$/dodatkowa odp. PASI-75 167 900 \$/dodatkowa odp. PGA 0/1 <u>Ustekinumab (90 mg) vs infliksymab:</u> 1 384 900 \$/dodatkowa odp. PASI-75 <u>Ustekinumab (45 mg) vs ustekinumab (90 mg):</u> 26 709 \$/dodatkowa odp. PGA 0/1
------------	--	---	--

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
			<u>Etanercept vs placebo:</u> 32 643 \$/odpowiedź PASI-75 30 954 \$/ocena PGA czysta/prawie czysta <u>Adalimumab vs placebo:</u> 21 315 \$/\$/odpowiedź PASI-75 23 980 \$/ocena PGA czysta/prawie czysta <u>Infliksymab vs placebo:</u> 27 782 \$/odpowiedź PASI-75 28 587 \$/ocena PGA czysta/prawie czysta

Domenech 2014

Hiszpania	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab (45 mg) vs leczenie podtrzymujące	<u>Ustekinumab (45 mg) vs leczenie podtrzymujące:</u> 10% niższe roczne koszty na pacjenta z zastosowaniem ustekinumabu (45 mg)
		Ustekinumab (45 mg) vs etanercept Adalimumab vs leczenie podtrzymujące Etanercept vs leczenie podtrzymujące	<u>Ustekinumab (45 mg) vs etanercept:</u> skuteczność: 95% vs 50% dodatkowy koszt ustekinumabu: 4 040,75 €/pacjent/rok <u>Adalimumab/etanercept vs leczenie podtrzymujące:</u> ce: W porównaniu do terapii podtrzymującej koszt adalimumabu jest niższy o 30%, a koszt etanercept o 19%.

Dominguez-Gil 2011

Hiszpania	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.	Adalimumab Etanercept Infliksymab Ustekinumab	<u>Średnie roczne koszty w 1. roku terapii:</u> Adalimumab: 13 346,48 € Etanercept: 15 268,28 € Infliksymab: 16 589,67 € Ustekinumab: 18 370,50 €
			<u>Średnie roczne koszty w roku przed rozpoczęciem terapii podtrzymującej:</u> Adalimumab: 12 120,09 € Etanercept: 14 420,46 € Infliksymab: 13 889,49 € Ustekinumab: 15 500,44 €

D'Souza 2015

Stany Zjednoczone	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CEA, na podstawie danych z badań klinicznych włączonych w wyniku przeglądu systematycznego;	A: NBUVB B: PUVA C: Metotreksat (2,5 mg) D: Acitretin (10 i 25 mg) E: Cyklodporyna (25 i 100 mg) F: Etanercept (25 i 50 mg) G: Adalimumab (40 mg) H: Infliksymab (100 mg) I: Ustekinumab (45 i 90 mg)	<u>Miesięczny koszt/PASI-75:</u> A: 2 924,73 \$ B: 7 499,46-8 834,98 \$ C: 794,05-1 502,51 \$ D: 4 137,71-14 148,53 \$ E: 1 410,14-1 843,55 \$ F: 8 284,71-10 674,89 \$ G: 3 974,61-7 678,78 \$ H: 8 704,68-15 235,52 \$ I: 7 177,89-14 256,75 \$
-------------------	---	---	--

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
	Perspektywa: bd.; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.		<u>Miesięczny koszt/PASI-75 (w 1 roku):</u> A: 3 069,89 \$ B: 8 053,35-9 487,51 \$ C: 685,87-1 333,04 \$ D: 4 129,17-14 974,23 \$ E: 1 374,47-1 844,00 \$ F: 8 439,11-11 176,73 \$ G: 3 597,41-6 749,63 \$ H: 5 187,70-8 128,55 \$ I: 5 518,23-11 020,05 \$

Feldman 2010

Bd.	Populacja: chorzy z łuszczycą plackowatą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab (45 mg lub 90 mg, w 0 i 4 tyg.) Etanercept (50 mg, 2xtyg. przez 12 tyg.)	<u>Skuteczność (PASI-75 w 12 tyg.):</u> Ustekinumab (45 mg): 72% Ustekinumab (90 mg): 65% Etanercept: 57% <u>W 16 tyg. WAC/odpowiedź PASI-75:</u> Ustekinumab: 17 009 \$/PASI-75 Etanercept: 19 140 \$/PASI-75
-----	--	---	--

Fernandes 2012a

Brazylia	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: drzewo decyzyjne, symulacja Monte Carlo; Typ analizy: EA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: 96 tyg.; Dyskontowanie: 5%.	Etanercept (50 mg biw przez 12 tyg., następnie 25 mg biw; 12 tyg. cykl+ 12 tyg. przerwa) vs Adalimumab (80 mg w 1 tyg., 40 mg w 2. tyg., 40 mg qw) vs Infliksymab (5 mg/kg w 0,2 i 6 tyg., następnie q8w) vs Ustekinumab (45 mg w 0 i 4 tyg., następnie 45 mg q12w)	<u>Skuteczność (PASI-75)</u> 51,3% vs 50,5% vs 37,2% vs 43,6% <u>QALY:</u> 1,5360 vs 1,5339 vs 1,5001 vs 1,5164 <u>Koszty terapii:</u> 28 051 \$ vs 35,001 \$ vs 35 987 \$ vs 40 183 \$
----------	---	---	--

Fernandes 2012b

Kolumbia	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: drzewo decyzyjne; Typ analizy: EA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: 96 tyg.; Dyskontowanie: 5%.	Etanercept (50 mg biw przez 12 tyg., następnie 25 mg biw) vs Etanercept (12 tyg. terapii + 12 tyg. przerwy) vs Adalimumab (80 mg w 1. tyg., 40 mg w 2 tyg., następnie 40 mg qw) vs Infliksymab (5 mg/kg w 0,2 i 6 tyg., następnie q8w) vs	<u>Skuteczność (PASI-75)</u> 51,3% vs 50,5% vs 37,2% vs 43,6% <u>QALY:</u> 1,5360 vs 1,5339 vs 1,5001 vs 1,5164 <u>Koszty terapii [terapia ciągła]:</u> 45 683 \$ vs 44 467 \$ vs 60 359 \$ vs 42 818 \$ <u>Koszty terapii [terapia z przerwą]:</u> 35 420 \$ vs 45 123 \$ vs 58 335 \$ vs 43 306 \$
----------	--	--	---

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
		Ustekinumab (45 mg w 0 i 4 tyg. następnie 45 mg. przez 12 tyg.)	
		<i>Fernandes 2012c</i>	
Wenezuela	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: drzewo decyzyjne, symulacja Monte Carlo; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: 96 tyg.; Dyskontowanie: 5%.	Etanercept (50 mg biw przez 12 tyg., następnie 25 mg biw) vs Etanercept (12 tyg. terapii + 12 tyg. przerwy) vs Adalimumab (80 mg w 1. tyg., 40 mg w 2 tyg., następnie 40 mg qw) vs Infliksymab (5 mg/kg w 0,2 i 6 tyg., następnie q8w) vs Ustekinumab (45 mg w 0 i 4 tyg. następnie 45 mg. przez 12 tyg.)	<p style="text-align: center;"><u>Skuteczność (PASI-75)</u></p> 51,3% vs 50,5% vs 37,2% vs 43,6% <p style="text-align: center;"><u>QALY:</u></p> 1,5360 vs 1,5339 vs 1,5001 vs 1,5164 <p style="text-align: center;"><u>Koszty terapii [terapia ciągła]:</u></p> 16 741 \$ vs 17 846 \$ vs 35 685 \$ vs 27 569 \$ <p style="text-align: center;"><u>Koszty terapii [terapia z przerwą]:</u></p> 15 692 \$ vs 19 742 \$ vs 33 980 \$ vs 26 922 \$
		<i>Ferrandiz 2012</i>	
Hiszpania	Populacja: chorzy z łuszczycą plackowatą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: drzewo decyzyjne; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: z badań RCT (10-24 tyg.); Dyskontowanie: brak.	A: Ustekinumab (45 mg, 12 tyg.) B: Ustekinumab (90 mg, 12 tyg.) C: Adalimumab (80 mg + 40 mg /2 tyg., 16 tyg.) D: Etanercept (2 × 25 mg/tydz., 12 tyg.) E: Etanercept (2 × 25 mg/tydz., 24 tyg.) F: Etanercept (2 × 50 mg/tydz., 12 tyg.) G: Infliksymab(5 mg/kg w 0,2, i 6 tyg., 10 tyg.) H: Infliksymab (5 mg/kg w 0, 2, 6, 14 i 22 tyg., 24 tyg.) vs placebo	<p style="text-align: center;"><u>ICER:</u></p> A: 9 627 €/odpowiedź PASI-75 B: 17 981 €/odpowiedź PASI-75 C: 8 013 €/odpowiedź PASI-75 D: 9 110 €/odpowiedź PASI-75 E: 11 213 €/odpowiedź PASI-75 F: 12 797 €/odpowiedź PASI-75 G: 10 523 €/odpowiedź PASI-75 H: 17 112 €/odpowiedź PASI-75
		<i>Fragoulakis 2015</i>	
Grecja	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CMA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: 1 rok; Dyskontowanie: brak.	Adalimumab Etanercept Infliksymab Ustekinumab	<p style="text-align: center;"><u>Roczny koszt/nowi pacjenci z odpowiedzią PASI-75 (brakiem odpowiedzi):</u></p> Adalimumab: 10 686 € (3 821 €) Etanercept: 10 415 € (3 224 €) Infliksymab: 14 738 € (7 582 €) Ustekinumab : 17 155 € (9 806 €) <p style="text-align: center;"><u>Roczny koszt/kontynuujący pacjenci z odpowiedzią PASI-75:</u></p> Adalimumab: 9 916 € Etanercept: 9 462 €

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
			Infliksymab: 12 949 € Ustekinumab : 17 149 €
<i>Gospodarevskaya 2009</i>			
Wielka Brytania	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: na podstawie modelu Woolacott 2006; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab vs leczenie objawowe	ICER: 29 587 £/QALY
<i>Guerin 2014</i>			
Bd.	Populacja: chorzy z łuszczycą; Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: 12 miesięcy; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab Adalimumab	<u>Roczny koszt/pacjent:</u> Ustekinumab: 43 506 \$/pacjent Adalimumab: 30 126 \$/pacjent
<i>Howe 2014</i>			
Stany Zjednoczone	Populacja: chorzy z łuszczycą; Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab Adalimumab Etanercept Infliksymab	<u>Roczny koszt/pacjent nowy:</u> Ustekinumab: 35 490 \$ Adalimumab: 22 761 \$ Etanercept: 29 122 \$ Infliksymab: 47 701 \$ <u>Roczny koszt/pacjent kontynuujący terapię:</u> Ustekinumab: 180 881 \$ Adalimumab: 26 229 \$ Etanercept: 22 474 \$ Infliksymab: 31 094 \$
<i>Igarashi 2013</i>			
Japonia	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: na podstawie modelu Woolacott 2006; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.;	Ustekinumab (45 mg) Adalimumab Infliksymab	<u>Koszt/pacjent z odpowiedzią PASI-57:</u> <u>1 rok:</u> Adalimumab: 40 464 \$/odpowiedź PASI-75 Infliksymab: 46 820 \$/odpowiedź PASI-75 Ustekinumab (45 mg): 35 978 \$/odpowiedź PASI-75 <u>2 rok:</u> Adalimumab: 38 965 \$/odpowiedź PASI-75

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
	Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.		Infliksymab: 39 268 \$/odpowiedź PASI-75 Ustekinumab (45 mg): 31 157 \$/odpowiedź PASI-75
<i>Laki 2013</i>			
Węgry	Populacja: chorzy z łuszczycą; Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: EA; Perspektywa: bd.; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab Infliksymab Adalimumab Etanercept	<u>Roczny koszt /pacjent:</u> Ustekinumab: 8 570 €/pacjent (w 2010 roku) Infliksymab: 9 300 €/pacjent (w 2007 roku) i 11 230 €/pacjent (w 2010 roku) Adalimumab: 7 160 €/pacjent (w 2010 roku) Etanercept: 5 400 €/pacjent (w 2007 roku) i 8 430 €/pacjent (w 2010 roku)
<i>Langley 2014a</i>			
Wielka Brytania	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab Adalimumab Infliksymab Etanercept (25 mg) Etanercept (50 mg) vs leczenie objawowe	<u>Inkrementalny koszt /chorzy z odpowiedzią PASI-75:</u> Ustekinumab: 7 221 £/PASI-75 Adalimumab: 6 130 £/PASI-75 Infliksymab: 7 570 £/PASI-75 Etanercept (25 mg): 8 019 £/PASI-75 Etanercept (50 mg): 10 188 £/PASI-75
<i>Lazaro 2010</i>			
Hiszpania	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: drzewo decyzyjne; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.	Adalimumab Ustekinumab	<u>Koszt/pacjenta z odpowiedzią PASI-75:</u> Adalimumab (w 16 tyg.): 8 013 €/PASI-75 Ustekinumab (w 12 tyg.): 17 981 €/PASI-75
<i>Liu 2012</i>			
Bd.	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Horyzont: 12 tyg.;	Ustekinumab (45 mg) Ustekinumab (90 mg) Adalimumab (40 mg eow) Etanercept (50 mg biw) Infliksymab (5 mg/kg) vs placebo	<u>Koszt/pacjent z odpowiedzią PASI-75:</u> Ustekinumab (45 mg): 13 821 \$/PASI-75 Ustekinumab (90 mg): 25 327 \$/PASI-75 Adalimumab: 9 756 \$/PASI-75 Etanercept: 21 770 \$/PASI-75 Infliksymab: 12 828 \$/PASI-75 <u>Koszt/pacjent z odpowiedzią PASI-90:</u> Ustekinumab (45 mg): 22 322 \$/PASI-90

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
	Dyskontowanie: bd.		Ustekinumab (90 mg): 40 008 \$/PASI-90 Adalimumab: 16 380 \$/PASI-90 Etanercept: 48 726 \$/PASI-90 Infliksymab: 19 061 \$/PASI-90

Lopez 2011

Bd.	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Horyzont: 10-16 tyg.; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab (45 mg) Etanercept Infliksymab Adalimumab vs placebo	<u>ICE:</u> Ustekinumab: 9 935 €/PASI-75 Etanercept: 13 135 €/PASI-75 Infliksymab: 7 605 €/PASI-75 Adalimumab: 8 355 €/PASI-75
-----	--	--	--

Marcellusi 2012

Włochy	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: drzewo decyzyjne; Typ analizy: CUA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: 10 lat; Dyskontowanie: bd.	Adalimumab, Ustekinumab (90 mg) Ustekinumab (45 mg) Infliksymab Etanercept (50 mg biw) Etanercept (25 mg biw) vs leczenie objawowe Ustekinumab (90 mg) Ustekinumab (45 mg) Infliksymab vs adalimumab	<u>ICER (€/QALY) (vs leczenia objawowe):</u> Adalimumab: 52 583 €/QALY Ustekinumab (90 mg): 52 846 €/QALY Ustekinumab (45 mg): 54 997 €/QALY Infliksymab: 56 141 €/QALY Etanercept (50 mg): 77 611 €/QALY Etanercept (25 mg): 78 194 €/QALY <u>ICER (€/QALY) (vs adalimumab):</u> Ustekinumab (90 mg): 57 052 €/QALY Ustekinumab (45 mg): 140 445 €/QALY Infliksymab: 86 794 €/QALY
--------	--	--	---

Martin 2011

Stany Zjednoczone	Populacja: chorzy z łuszczycą plackowatą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Horyzont: 16 tyg.; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab (72% chorych otrzymywało 45 mg, 28% - 90 mg, w 0 i 4 tyg.) Etanercept (50 mg × 12 tyg. biw następnie 50 mg × 4 tyg. qw)	<u>Koszt/pacjent uzyskujący odpowiedź PASI-75:</u> Ustekinumab: 17 842 \$/PASI-75 Etanercept: 20 077 \$/PASI-75
-------------------	--	--	---

Morais 2010

Brazylia	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania:	Ustekinumab Infliksymab Adalimumab Etanercept	Terapia ustekinumabem ma najniższy koszt na odpowiedź (PASI-75) w porównaniu z innymi terapiami, następnie infliksymab (44% mniej kosztowo-efektywna terapia), adalimumab (104% mniej kosztowo-efektywna terapia) oraz etanercept
----------	--	--	---

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
	bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.		(152% mniej kosztowo-efektywna terapia).
<i>Obadno 2014</i>			
Kostaryka	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: model Markowa; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: 10 lat; Dyskontowanie: 3,5%.	Ustekinumab vs Etanercept	<u>ICER: 11 142 470 colon/QALY</u>
<i>Omelyanovsky 2010</i>			
Rosja	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium ciężkie); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Horyzont: 10-52 tyg.; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab vs Inflixymab	Wartość ICER dla porównania ustekinumab vs placebo w 10-12 tyg. terapii jest nieznacznie wyższy niż wartość ICER dla porównania infliksymab vs placebo. W 24-28 tyg. oraz 50-52 tyg. wartość ICER była niższa dla terapii ustekinumabem (vs placebo).
<i>Pan 2011</i>			
Kanada	Populacja: chorzy z łuszczycą plackowatą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: model Markowa; Typ analizy: CUA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: 10 lat; Dyskontowanie: 5%.	Ustekinumab vs Etanercept	<u>Inkrementalny średni roczny koszt:</u> 2 718 \$ <u>Średnie roczne inkrementalne QALY:</u> 0,0046 Ustekinumab: terapia dominująca
<i>Poulin 2009</i>			
Kanada	Populacja: chorzy z łuszczycą plackowatą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania:	Ustekinumab Adalimumab Alefacept Efalizumab	<u>Koszt/pacjent z odpowiedzią PASI-75 (w 12 tyg.)</u> Ustekinumab: 12 537 C\$ PASI-75 Adalimumab: 8 330 C\$ PASI-75 Alefacept: 71 371 C\$ PASI-75

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
	bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Horyzont: 12 tyg., 1 rok; Dyskontowanie: bd.	Etanercept Inflixymab	Efalizumab: 17 654 C\$ PASI-75 Etanercept: 17 842 C\$ PASI-75 Inflixymab: 15 107 C\$ PASI-75 <u>Koszt/pacjent z odpowiedzią PASI-75 (w 1 roku)</u> Ustekinumab: 37 612 C\$/PASI-75 Adalimumab: 29 155 C\$ PASI-75 Alefacept: 142 742 C\$ PASI-75 Efalizumab: 76 499 C\$ PASI-75 Etanercept: 47 579 C\$ PASI-75 Inflixymab: 40 285 C\$ PASI-75

Riveros 2013

Brazylia	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: model Markowa; Typ analizy: CEA; Perspektywa :płatnika publicznego; Horyzont: 3 lata; Dyskontowanie: 5%.	Adalimumab Etanercept Inflixymab Ustekinumab	<u>Koszt/pacjent z odpowiedzią PASI-90:</u> Adalimumab vs pozostałe leki biologiczne: 191 658,13 R\$/ PASI-90 (97 076,50 \$/PASI-90) – terapia dominująca <u>Koszt/pacjent z odpowiedzią PASI-75:</u> Ustekinumab i adalimumab są terapiami dominującymi w porównaniu z terapią infliksymabem oraz etanerceptem: odpowiednio 114 230,59 R\$/odpowiedź PASI-75 (57 858,78 \$/odpowiedź PASI-75) oraz 124 200,41 R\$/odpowiedź PASI-75 (62 807,07 \$/odpowiedź PASI-75).
----------	---	---	---

Riveros 2014

Brazylia	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: model Markowa; Typ analizy: CEA; Perspektywa :płatnika publicznego; Horyzont: 3 lata; Dyskontowanie: 5%.	Ustekinumab Inflixymab Etanercept Adalimumab	<u>Adalimumab vs infliksymab:</u> Koszt: 64 422,62 R\$ vs 74 813,71 R\$; Skuteczność (PASI-75): 0,5325 vs 0,1981 Koszt/efektywności: 120 981,45 R\$/PASI-75 vs 377 656,28 R\$/PASI-75 <u>Adalimumab vs ustekinumab:</u> Koszt: 64 422,62 R\$ vs 75 663,03 R\$; Skuteczność (PASI-75): 0,5325 vs 0,5989 Koszt/efektywności: 120 981,45 R\$/PASI-75 vs 126 336,67 R\$/PASI-75 ICER: 169 283,28 R\$/odpowiedź PASI-75 <u>Adalimumab vs etanercept:</u> Koszt: 64 422,62 R\$ vs 116 678,73 R\$; Skuteczność (PASI-75): 0,5325 vs 0,5184 Koszt/efektywności: 120 981,45 R\$/PASI-75 vs 225 074,71 R\$/PASI-75
----------	---	---	--

Schabert 2013

Stany Zjednoczone	Populacja: chorzy z łuszczycą plackowatą; Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: EA;	Adalimumab Ustekinumab	<u>Roczny koszt/pacjent:</u> Adalimumab: 20 261 \$/pacjent Ustekinumab: 34 951 \$/pacjent
-------------------	---	---------------------------	---

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
	Perspektywa :bd.; Horyzont:1 rok; Dyskontowanie: bd.		
<i>Schmitt-Rau 2010</i>			
Niemcy	Populacja: chorzy z łuszczycą plackowatą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa :płatnika publicznego; Horyzont: 12 tyg.; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab (45 mg) Ustekinumab (90 mg) Adalimumab Etanercept (25 mg biw) Etanercept (50 mg biw) Inflixymab(3 mg/kg) Inflixymab (5 mg/kg) vs placebo	<u>Koszt/pacjent uzyskujący odpowiedź PASI-75:</u> Ustekinumab (45 mg): 13 099,30 €/PASI-75 Ustekinumab (90 mg): 12 089,28 €/PASI-75 Adalimumab: 11 286,51 €/PASI-75 Etanercept (25 mg biw): 16 895,57 €/PASI-75 Etanercept (50 mg biw): 22 724,93 €/PASI-75 Inflixymab(3 mg/kg): 10 568,19 €/PASI-75 Inflixymab (5 mg/kg): 12 501,29 €/PASI-75
<i>Secret 2014</i>			
Bd.	Populacja: chorzy z łuszczycą; Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: EA; Perspektywa: bd.; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.	Steryd Kalcycyprotein Metotreksat Cyklosporyna Acytretyna Inflixymab Alefacept Etanercept Adalimumab Ustekinumab Fototerapia	<u>Koszt miesięczny:</u> Steryd: 14-42 \$ Kalcycyprotein: 254 \$ Metotreksat: 33 \$ Cyklosporyna: 743 \$ Acytretyna: 893-1 750 \$ Inflixymab: 1 564 \$ Alefacept: 2 184 \$ Etanercept: 2 019 \$ Adalimumab: 1 981 \$ Ustekinumab: 1 865 \$ Fototerapia: 414-534 \$
<i>Shah 2014</i>			
Stany Zjednoczone	Populacja: chorzy z łuszczycą plackowatą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab Etanercept	<u>Roczny koszt/pacjent:</u> Ustekinumab: 39 183 \$/pacjent Etanercept: 26 423 \$/pacjent <u>Roczny koszt/nowy pacjent:</u> Ustekinumab: 40 897 \$/nowy pacjent Etanercept: 27 000 \$/nowy pacjent <u>Roczny koszt/kontynuujący terapię pacjent:</u> Ustekinumab: 36 029 \$/kontynuujący pacjent Etanercept: 26 044 \$/kontynuujący pacjent
<i>Signorovitch 2010a</i>			
Niemcy	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego);	Adalimumab (40 mg qw) vs Ustekinumab (45 mg q12w) vs	<u>Odsetek chorych z odpowiedzią PASI-75 w 52 tyg.:</u> 94% vs 87% vs 91% (p=0,09 lub 0,39) <u>Inkrementalne koszty leków w przeliczeniu na uzyskanie PASI-75:</u>

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
	Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: EA; Perspektywa: bd.; Horyzont: 52 tyg.; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab (90 mg q12w)	5 548 € vs 5 717 € vs 10 931 €

Signorovitch 2010b

Kanada	Populacja: chorzy z łuszczycą plackowatą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: EA; Perspektywa: bd.; Horyzont: 12 tyg.; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab (45 mg) Ustekinumab (90 mg) Ustekinumab (90 mg w cenie 45 mg) Etanercept Infliksymab vs Adalimumab	<u>Koszt uzyskania odpowiedzi PASI-75:</u> <u>Adalimumab vs ustekinumab (45 mg):</u> 7 666 C\$ vs 13 296 C\$
			<u>Adalimumab vs ustekinumab (90 mg):</u> 7 666 C\$ vs 24 546 C\$ <u>Adalimumab vs ustekinumab (90 mg w cenie 45 mg):</u> 7 666 C\$ vs 12 273 C\$ <u>Adalimumab vs etanercept:</u> 7 707 C\$ vs 16 703 C\$ <u>Adalimumab vs infliksymab:</u> 7 625 C\$ vs 15 917 C\$

Staidle 2011

Stany Zjednoczone	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: 1 rok; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab Acytretyna Cyklosporyna Metotreksat Adalimumab Etanercept Infliksymab Alefacept Fototerapia (UVB) PUVA	Wyniki przedstawiono w formie wykresu słupkowego. <u>ICER:</u> Od 3 032 \$/DLQI-MID (NBUVB) do 59 564 \$/DLQI-MID (alefacept). Ustekinumab: w przedziale 10 000 do 20 000 \$/DLQI-MID. Od 657-1 094 \$/odpowiedź PASI-75 (metotreksat) do 124 800 \$/odpowiedź PASI-75 (alefacept). Ustekinumab: w przedziale od 30 000 do 40 000 \$/odpowiedź PASI-75.
-------------------	--	---	--

Sura 2011

Rosja	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium ciężkie); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Horyzont: 12 tyg.; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab vs Etanercept	<u>CER:</u> 696,30 tys. RUB/pacjent z odpowiedzią PASI-75 (25,06 tys. \$/pacjent z odpowiedzią PASI-75) vs 874,33 tys. RUB/pacjent z odpowiedzią PASI-75 (31,47 tys. \$/pacjent z odpowiedzią PASI-75)
-------	--	---------------------------------	---

Tangwongsiri 2014

Tajlandia	Populacja: chorzy z łuszczycą plackowatą (stadium umiarkowane)	Ustekinumab vs Etanercept	<u>Średni roczny koszt:</u> 507 502 THB vs 582 881 THB vs 585 462 THB <u>QALY:</u>
-----------	--	---------------------------------	--

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
	do ciężkiego) po niepowodzeniu leczenia systemowego; Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CUA; Perspektywa: bd.; Horyzont: 10 lat; Dyskontowanie: 3%.	vs Inflixymab	0,1448 vs 0,1392 vs 0,1564 <u>Inflixymab vs ustekinumab:</u> ICER: 6 719 775 THB/QALY Ustekinumab jest strategią kosztowo-efektywną w porównaniu z terapią etanerceptem i infliksymabem.

Tatar 2010

Turcja	Populacja: chorzy z łuszczycą plackowatą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab vs Etanercept	Terapia ustekinumabem (45 mg) jest kosztowo-efektywna w porównaniu do terapii etanerceptem (50 mg biw).
--------	---	---------------------------------	---

Tomek 2009

Słowacja	Populacja: chorzy z łuszczycą plackowatą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: bd.; Horyzont: bd.; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab vs leki biologiczne	Ustekinumab jest terapią kosztowo efektywną w porównaniu z innymi terapiami biologicznymi (2%-60%).
----------	--	---------------------------------	---

Terranova 2014

Włochy	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: 52 tyg.; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab (45 mg lub 90 mg) vs Adalimumab (40 mg) Etanercept (50 mg) Etanercept (50 mg, bez indukcji) Inflixymab (100 mg)	<p>ICER:</p> <p><u>Ustekinumab (45 mg) vs Adalimumab (40 mg):</u> 10 632 €</p> <p><u>Ustekinumab (45 mg) vs Etanercept (50 mg):</u> ustekinumab – skuteczniejszy i mniej kosztowny</p> <p><u>Ustekinumab (45 mg) Etanercept (50 mg, bez indukcji):</u> 8 028 €</p> <p><u>Ustekinumab (45 mg) vs Infliksymab (100 mg):</u> ustekinumab – skuteczniejszy i mniej kosztowny</p> <p><u>Ustekinumab (90 mg) vs Adalimumab (40 mg):</u> 8 996 €</p> <p><u>Ustekinumab (90 mg) vs Etanercept (50 mg):</u></p>
--------	--	---	---

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
			ustekinumab – skuteczniejszy i mniej kosztowny <u>Ustekinumab (90 mg) Etanercept (50 mg, bez indukcji):</u> 7 359 € <u>Ustekinumab (90 mg) vs Infliksymab (100 mg):</u> ustekinumab – skuteczniejszy i mniej kosztowny

Valencia 2013

Meksyk	Populacja: chorzy z łuszczycą plackowatą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: model Markowa; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: 10 lat; Dyskontowanie: 5%.	Adalimumab (40 mg q2w) vs ustekinumab (45 mg q12w) Etanercept (50 mg biw) vs ustekinumab	<u>ICER:</u> Ustekinumab vs etanercept: 19 542 \$/QALY Adalimumab vs ustekinumab: ustekinumab – strategia dominująca.
--------	--	---	---

Valencia-Mendoza 2012

Meksyk	Populacja: chorzy z łuszczycą plackowatą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: model Markowa; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: 10 lat; Dyskontowanie: 5%.	Ustekinumab (45 mg q12w) vs adalimumab (40 mg q2w) Ustekinumab (45 mg q12w) vs etanercept (50 mg biw) Ustekinumab (45 mg q12w) vs infliksymab (q8w)	<u>ICER:</u> <u>Chorzy z masą ciała powyżej 60 kg</u> Ustekinumab (45 mg q12w) vs adalimumab (40 mg q2w): adalimumab jest strategią zdominowaną. Ustekinumab (45 mg q12w) vs etanercept (50 mg): 19 542 \$/QALY Infliksymab (q8w) vs ustekinumab (45 mg q12w): 87 745 \$/QALY <u>Chorzy z masą ciała poniżej 60 kg:</u> Terapia infliksymabem jest skuteczniejsza i mniej kosztowna niż terapia adalimumabem i ustekinumabem.
--------	--	---	---

Vargas-Valenci 2011

Meksyk	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: drzewo decyzyjne; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: 2 lata; Dyskontowanie: 5%.	Adalimumab vs Etanercept vs Infliksymab vs Ustekinumab	<u>Odsetek chorych z PASI-75%:</u> 59% vs 62,1% vs 62,7% vs 64,5% <u>QALY:</u> 1,5554 vs 1,5633 vs 1,5650 vs 1,5695 <u>Koszt/pacjent:</u> 27 281,95 \$ vs 25 929,85 \$ vs 31 542,76 \$ vs 38 050,59 \$
--------	--	--	---

Ventayol 2014

Hiszpania	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do cięż-	Adalimumab vs	<u>Odsetek chorych otrzymujących leczenie (w 2 roku):</u>
-----------	---	---------------	---

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
	kiego) nieleczeni uprzednio lekkimi bio- logicznymi; Sposób modelowania: metoda Kaplana- Meiera; Typ analizy: EA; Perspektywa: bd.; Horyzont: 2 lata; Dyskontowanie: bd.	Etanercept vs Ustekinumab	48% vs 62% vs 81% <u>Koszt/odsetek otrzymujących leczenie (w 2 roku):</u> 52 961 € vs 40 160 € vs 30 657 €

Verma 2010

Stany Zjedno- czone	Populacja: chorzy z łuszczycą plackowatą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: model Markowa; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: 5 lat; Dyskontowanie: 3,5%.	Ustekinumab (45 mg, w 0 i 4 tyg., q12w) vs Etanercept (50 mg biw przez 12 tyg., następnie raz w tyg.)	<u>ICER:</u> 65 963,59 \$/QALY
---------------------------	--	---	-----------------------------------

Villscorta 2012

Stany Zjedno- czone	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do cięż- kiego); Sposób modelowania: model Markowa; Typ analizy: CEA; Perspektywa: społecz- na; Horyzont: 5 lat; Dyskontowanie: 3%.	ustekinumab (45 mg) vs eta- nercept (50 mg) ustekinumab (90 mg) vs eta- nercept (50 mg) ustekinumab (90 mg) vs usteki- numab (45 mg)	<u>ustekinumab (45 mg) vs etanercept:</u> ustekinumab jest terapią dominującą <u>ustekinumab (90 mg) vs etanercept:</u> ICER: 267 761 \$/QALY <u>ustekinumab (90 mg) vs ustekinumab (45 mg):</u> ICER: 915 179 \$/QALY
---------------------------	--	---	---

Villacorta 2013

Stany Zjedno- czone	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do cięż- kiego); Sposób modelowania: model Markowa; Typ analizy: CEA; Perspektywa: społecz- na; Horyzont: 3 lata; Dyskontowanie: 3%.	Ustekinumab (90 mg) vs eta- nercept (50 mg) Ustekinumab (45 mg) vs eta- nercept (50 mg)	<u>Ustekinumab (90 mg) vs etanercept (50 mg):</u> 384 401 \$/QALY <u>Ustekinumab (45 mg) vs etanercept (50 mg):</u> Ustekinumab terapia dominująca
---------------------------	---	--	---

Wang 2014

Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik
Tajwan	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: 1 rok, 2 lata; Dyskontowanie: bd.	Ustekinumab (45 mg w 0 i 4 tyg. następnie 45 mg q12w) Etanercept (50 mg biw × 12 tyg., następnie 25 mg biw lub 50 mg raz w tyg.) Adalimumab (80 mg w 0 tyg., następnie 40 mg q12w) vs placebo	<u>Ustekinumab:</u> 26 329 \$/chorzy z odpowiedzią PASI-75 (1 rok) 52 657 \$/chorzy z odpowiedzią PASI-75 (2 lata) <u>Etanercept:</u> 39 709 \$/chorzy z odpowiedzią PASI-75 (1 rok) 71 973 \$/chorzy z odpowiedzią PASI-75 (2 lata) <u>Adalimumab:</u> 23 711 \$/chorzy z odpowiedzią PASI-75 (1 rok) 62 665 \$/chorzy z odpowiedzią PASI-75 (2 lata)

Wu 2010

Niemcy	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: EA; Perspektywa: bd.; Horyzont: 12 tyg.; Dyskontowanie: bd.	Adalimumab (40 mg qw) vs Ustekinumab (45 mg q12w) vs Ustekinumab (90 mg q12w)	<u>Skuteczność (chorzy z PASI-75 w 12 tyg.):</u> 68% vs 66,9% vs 72,1% <u>Koszt/PASI-75 (w 12 tyg.):</u> 9 791 € vs 14 854 € vs 27 423 €
--------	--	---	---

Wu 2014

Stany Zjednoczone	Populacja: chorzy z łuszczycą plackowatą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: EA; Perspektywa: bd.; Horyzont: 360 dni; Dyskontowanie: bd.	Adalimumab Etanercept Infliksymab Ustekinumab	<u>Roczny koszt/pacjent leczony przez 360 dni:</u> Adalimumab: 24 091 \$/pacjent Etanercept: 27 748 \$/pacjent Infliksymab: 26 377 \$/pacjent Ustekinumab: 41 888 \$/pacjent
-------------------	---	--	--

Zalis'ka 2010

Ukraina	Populacja: chorzy z łuszczycą (stadium umiarkowane do ciężkiego); Sposób modelowania: bd.; Typ analizy: CEA; Perspektywa: płatnika publicznego; Horyzont: 1 rok; Dyskontowanie: bd.	Infliksymab Ustekinumab Adalimumab	<u>CER:</u> Ustekinumab: 362 \$/PASI-75 Infliksymab: 454 \$/PASI-75 Adalimumab: 1 745 \$/PASI-75
---------	--	--	---

Poniżej przedstawiono charakterystyki pełno tekstowych publikacji włączonych do przeglądu badań ekonomicznych.

Celem badania *Ahn 2013* było oszacowanie kosztowej efektywności leków biologicznych w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ustekinumab, adalimumab, alefacept, etanercept oraz infliksymab) w Stanach Zjednoczonych. Autorzy opracowania wykonali przegląd systematyczny badań RCT zawierających wyniki dotyczące skuteczności tych leków wyrażonej w postaci punktów końcowych PASI $\geq 75\%$ i DLQI. Podstawową analizę ekonomiczną przeprowadzono dla dwóch horyzontów czasowych: 12 tygodni oraz 1 rok. Wyniki przedstawiono w postaci kosztów przypadających na jednego pacjenta z odpowiedzią na leczenie wyrażoną jako PASI-75 i DLQI. W przypadku ustekinumabu 45 mg i 90 mg w horyzoncie równym 12 tygodni otrzymano wartości 17 946 \$/PASI-75 (6 682 \$/DLQI) i 32 921 \$/PASI-75 (12 528 \$/DLQI). Natomiast dla rocznego horyzontu czasowego dla ustekinumabu w dawce równej 45 mg otrzymano wartość 44 199 \$/PASI-75 (16 458 \$.DLQI), a dla ustekinumabu 90 mg – 81 688 \$/PASI-75 (31 087 DLQI).

Badanie *Bonafede 2013* miało za zadanie oszacowanie rocznego kosztu terapii etanerceptem, adalimumabem, infliksymabem oraz ustekinumabem w przeliczeniu na chorego z m.in. łuszczycą plackowatą. Koszt ustekinumabu stanowił 132% w odniesieniu do kosztu etanerceptu w terapii łuszczycy plackowatej.

Celem pracy *Cheng 2014* było oszacowanie rocznych kosztów terapii łuszczycy za pomocą leków biologicznych. Terapia ustekinumabem była opcją najdroższą (53 909 \$), nieco tańsza okazało się leczenie etanerceptem (46 395 \$) i adalimumabem (39 041 \$). Poza tym zauważono, że koszty leczenia za pomocą terapii biologicznej w pierwszym roku są droższe niż w kolejnych latach.

Za pomocą metaanalizy badań RCT autorzy pracy *Chi 2014b* oszacowali skuteczność terapii etanerceptem, adalimumabem, infliksymabem oraz ustekinumabem w populacji chorych z umiarkowaną i ciężką łuszczycą. Na potrzeby badania *Chi 2014b* wykonano przegląd systematyczny za pomocą którego zidentyfikowano badania RCT, na podstawie których możliwe było ustalenie skuteczności rozważanych terapii w oparciu o wynik PASI-75 oraz PGA 1/0. Wyniki analizy kosztów efektywności wyniosły: 32 643 \$/PASI-75 (etanercept), 21 315 \$/PASI-75 (adalimumab), 27 782 \$/PASI-75 (infliksymab) oraz 25 055 \$/PASI-75 (ustekinumab). Podobnie kształtują się wyniki wyrażone jako ICER [\$ /PGA 1/0]. Infliksymab oraz ustekinumab (90mg) są najskuteczniejszymi terapiami, natomiast adalimumab oraz ustekinumab (45 mg) są najbardziej kosztowo-efektywne.

W ramach badań *D'Souza 2015* oszacowano kosztową efektywność leków zaakceptowanych w leczeniu łuszczycy przez *US Food and Drug Administration* tj. NBUVB, PUVA, metotreksat, acitretin, cyklosporyna, etanercept, adalimumab, infliksymab i ustekinumab. Autorzy opracowania wykonali przegląd systematyczny badań RCT zawierających wyniki dotyczące skuteczności tych leków wyrażonej w postaci punktów końcowych PASI $\geq 75\%$. Następnie oszacowano koszty leczenia, które zostały przedstawione w formie wydatków miesięcznych z uwzględnieniem NNT osiągających PASI $\geq 75\%$. Terapia metotreksatem oraz cyklosporyną charakteryzowały się najniższymi miesięcznymi kosztami na NNT osiągającymi PASI-75, natomiast leczenie infliksymabem oraz ustekinumabem 90 mg było najdroższe.

W badaniu *Ferrándiz 2012* przedstawiono analizę kosztów-efektywności czterech leków biologicznych (adalimumab, etanercept, infliksymab i ustekinumab) stosowanych w Hiszpanii w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy. Autorzy badania wykonali przegląd systematyczny badań RCT zawierających wyniki dotyczące skuteczności tych leków wyrażonej w postaci punktu końcowego PASI $\geq 75\%$. W obliczeniach kosztów terapii wykorzystano jedynie koszty leków (przyjmując zerowe koszty dla placebo), pozostałe koszty oceniono jako niegenerujące różnic między poszczególnymi lekami biologicznymi. Analizę kosztów-efektywności przeprowadzono dla różnych horyzontów czasowych – zgodnych z horyzontem badań RCT. Najkorzystniejszą wartość ICER (w porównaniu do placebo), wyrażoną w postaci kosztów przypadających na zysk w proporcji pacjentów uzyskujących poprawę PASI-75, uzyskano dla 16-tyg. terapii adalimumabem (8 013 €). W przypadku ustekinumabu, dla 12-tyg. terapii dawką 45 mg uzyskano wartość 9 627 €, natomiast dla terapii dawką 90 mg było to 17 981 € (najmniej kosztowo-efektywna terapia spośród wszystkich analizowanych).

Analizę *Fragoulakis 2015* przeprowadzono by oszacować roczne wydatki na pacjenta z umiarkowaną do zaawansowanej łuszczycy leczonego adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem lub ustekinumabem z perspektywy płatnika publicznego w Grecji w jednorocznym horyzoncie czasowym. W modelu uwzględniono koszty nabycie oraz podania leków w populacjach chorych z odpowiedzią na leczenie oraz z brakiem odpowiedzi na leczenie. Średni roczny koszt leczenia nowych pacjentów z odpowiedzią na leczenie (lub jej brakiem) wyniósł dla terapii adalimumabem 10 686 € (3 821 €), etanerceptu 10 415 € (3 224 €), infliksymabu 14 738 € (7 582 €) oraz ustekinumabem 17 155 € (9 806 €). Natomiast w populacji pacjentów kontynuujących leczenie koszt rocznej terapii wynosił odpowiednio 9 916 €, 9 462 €, 12 949 € oraz 17 149 €.

Kolejna odnaleziona publikacja – *Gospodarevskaya 2009*, stanowi krytyczny przegląd badań będących źródłem danych na temat skuteczności i kosztowej efektywności terapii, przedstawionych w przygo-

townym do oceny przez NICE raporcie HTA dotyczącym zastosowania ustekinumabu w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy. Raport wykonany został przez zewnętrzną organizację, niezależną od NICE – *Evidence Review Group*, w ramach przeprowadzanej oceny. W dostarczonym przez firmę Janssen-Cilag (producenta preparatu Stelara®) raporcie, wyliczony dla ustekinumabu wskaźnik ICER, w porównaniu z terapią standardową, wyniósł 29 587 £/QALY. Przeprowadzony systematyczny przegląd literatury oraz założenia przyjęte w podstawowym wariantcie modelu uznane zostały za niebudzące wątpliwości. Za niejasną, a więc uniemożliwiającą ocenę, uznana została natomiast metodologia analizy w podgrupach.

W badaniu *Howe 2014* poddano analizie retrospektywną kohortę chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów oraz zeszywniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, którzy w latach 2008-2011 otrzymywali abatacept, adalimumab, cetrolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, rytuksymab lub ustekinumab. W podgrupie chorych z łuszczycą, którzy rozpoczęli leczenie do 180 dni przed planowaną datą średni roczny koszt terapii ustekinumabem wyniósł 180 881 \$/pacjent ($n = 1$), natomiast w podgrupie chorych otrzymujących lek zgodnie z planem był na poziomie 35 490 \$/pacjent.

Analiza *Igarashi 2013* miała na celu ocenę kosztowej efektywności leków biologicznych (infliksymab, adalimumab, ustekinumab (45 mg)) stosowanych w leczeniu umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy w Japonii. W obliczeniach kosztów terapii wykorzystano jedynie koszty leków. Ze względu na różnice w długości terapii infliksymabem i ustekinumabem w badaniu przedstawiono wyniki dla pierwszego roku oraz kolejnych lat. Terapia ustekinumabem jest bardziej kosztowo-efektywna niż adalimumab oraz infliksymabem w populacji chorych z łuszczycą.

Leki biologiczne są coraz szerzej stosowane w leczeniu chorych z różnymi stanami zapalnymi. W badaniu *Laki 2013* porównano rozpowszechnienie oraz koszty terapii lekami biologicznymi na Węgrzech w latach 2007 - 2010. W 2007 roku ustekinumab nie był dostępny, natomiast w 2010 roku roczny koszt leczenia łuszczycy plackowatej za pomocą ustekinumabu wyniósł 8 570 €/pacjent.

W kolejnym badaniu autorzy pośrednio porównywali skuteczność oraz koszty terapii lekami biologicznymi (ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliksymab) w chorobie Crohna, reumatoidalnym zapaleniu stawów oraz łuszczycy (stadium umiarkowane do zaawansowanego). W tym celu wykonano przegląd systematyczny w ramach którego zidentyfikowano badania RCT zawierające wyniki dotyczące skuteczności leków biologicznych w wyżej wymienionych wskazaniach wyrażone jako PASI-75 oraz PASI-90. Wśród leków biologicznych stosowanych w łuszczycy 3-miesięczny koszt osiągnięcia

odpowiedzi PASI-75 był najniższy dla adalimumabu (9 756 \$/PASI-75) infliksymabu (12 828 \$/PASI-75) oraz ustekinumabu 45 mg (13 821 \$/PASI-75) (Liu 2012).

W publikacji López 2011 dokonano przeglądu badań dotyczących efektywności i bezpieczeństwa czterech leków biologicznych – etanerceptu, infliksymabu, adalimumabu i ustekinumabu, oraz wykonano analizę kosztów-efektywności każdego z wymienionych leków w porównaniu do placebo. W analizie uwzględniono jedynie koszty terapii. Przedstawiono wyniki dotyczące kosztów terapii w pierwszym i kolejnych latach leczenia, kosztów za pacjenta osiągającego odpowiedź PASI-75, oraz wyniki w postaci parametru ICER zdefiniowanego jako koszt związany z osiągnięciem dodatkowej jednostki efektu (75% redukcji PASI). Wyniki kosztów-efektywności wyniosły odpowiednio 7 605, 8 355, 9 935 i 13 135 \$/Δ PASI 75 dla infliksymabu, adalimumabu, ustekinumabu i etanerceptu.

Publikacja Martin 2011 opisuje analizę kosztów-efektywności opartą na wynikach badania bezpośrednio porównującego ze sobą efektywność kliniczną terapii ustekinumabem *versus* etanerceptem (badanie ACCEPT). Do obliczeń kosztów terapii wykorzystano jedynie hurtowe koszty leków. Wynik analizy przedstawiono w postaci kosztów przypadających na jednego pacjenta osiągającego poprawę PASI-75 po 16 tygodniach terapii. W przypadku ustekinumabu uzyskano wartość 17 842 \$, a w przypadku etanerceptu – 20 077 \$. Zatem koszty uzyskania jednostki efektu w przypadku ustekinumabu są wyraźnie niższe, niż w przypadku etanerceptu i pozostają takimi we wszystkich wariantach przeprowadzonej analizy wrażliwości.

Również w publikacji Pan 2011 przedstawiono analizę kosztów-żyteczności opartą na wynikach badania ACCEPT, z tymże horyzont czasowy analizy wydłużony został do 10 lat. Wyniki tej analizy, wyrażone, jako parametr ICER, wskazują, iż leczenie ustekinumabem chorych z łuszczycą (postać umiarkowana do ciężkiej) jest terapią dominującą – tańszą i bardziej efektywną (większa proporcja chorych uzyskujących wynik PASI 75 przekładająca się na inkrementalny zysk 0,0046 QALY) w porównaniu z leczeniem przy pomocy etanerceptu.

W kanadyjskim badaniu Poulin 2009 analizowano większość dostępnych leków biologicznych stosowanych w łuszczycy: adalimumab, alefacept, efalizumabu, etanercept, infliksymab i ustekinumab. Autorzy tego badania wykonali przegląd systematyczny badań pierwotnych zawierających wyniki dotyczące skuteczności tych leków wyrażone w postaci parametru NNT dla punktu końcowego PASI $\geq 75\%$. W kolejnym kroku wykonane zostały obliczenia rocznych kosztów ocenianych terapii i następnie, koszty przypadające na jednego pacjenta osiągającego poprawę PASI 75 po 12 tygodniach i po roku terapii. W przypadku ustekinumabu, w pierwszym horyzoncie czasowym uzyskano wartość

12 537 C\$, w horyzoncie rocznym było to 37 612 C\$. Odpowiednie wyniki dla etanerceptu to 17 842 C\$ i 47 579 C\$. Jakkolwiek przeprowadzona analiza nie jest pełną analizą kosztów-efektywności, jednakże jej wyniki wskazują, że koszt uzyskania jednostki efektu w przypadku ustekinumabu, zarówno w horyzoncie 12-tygodniowym, jak i rocznym są wyraźnie niższe, niż w przypadku etanerceptu.

Celem badania *Riveros 2014* było ustalenie, który z dostępnych preparatów biologicznych tj. ustekinumab, infliksymab, etanercept, adalimumab jest najbardziej kosztowo efektywną terapią w leczeniu łuszczycy z perspektywy płatnika publicznego w Brazylii. Wynik analizy wyrażono, jako koszt terapii przypadający na jednego pacjenta, u którego osiągnięto odpowiedź na leczenie PASI-75 w ciągu przynajmniej 3 lat. Adalimumab jest najbardziej kosztowo-efektywną terapią (120 981,45 R\$/PASI-75), następnie ustekinumab (126 336,67 R\$/PASI-75), etanercept (225 074,71 R\$/PASI-75) oraz infliksymab (377 656,28 R\$/PASI-75).

W publikacji *Schmitt-Rau 2010* przedstawiono analizę kosztów-efektywności czterech leków biologicznych stosowanych w łuszczycy (adalimumab, etanercept, infliksymab i ustekinumab) przeprowadzoną z perspektywy płatnika publicznego w Niemczech dla 12-tygodniowego horyzontu czasowego. Skuteczność leków, wyrażoną w postaci punktu końcowego PASI $\geq 75\%$, oparto na danych pochodzących z badań pierwotnych odnalezionych w ramach wykonanego systematycznego przeglądu literatury. Wynik analizy przedstawiono w postaci kosztów przypadających na pacjenta osiągnącego poprawę PASI 75. Najbardziej kosztowo-efektywną strategią leczenia (w porównaniu do placebo) było zastosowanie infliksymabu w dawce 3 mg/kg masy ciała, najmniej – etanerceptu w dawce 50 mg.

Autorzy opracowania *Secrets 2014* badali jakie czynniki wpływają na wybór terapii jaką otrzymują chorzy z łuszczycą. Jednym z rozważanych elementów wpływających na tą decyzję jest koszt leczenia. Na przykładzie kohorty 40 pacjentów z Specjalistycznej Kliniki Łuszczycy oszacowano, że rzeczywisty miesięczny koszt leczenia ustekinumabem wynosił 1 865 \$.

W badaniu *Staidle 2011* przeprowadzono analizę kosztów-efektywności terapii zatwierdzonych przez FDA w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy. Analizie poddano następujące leki i terapie: metotreksat, cyklosporyna, acytretyna, adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab, alefacept, oraz fototerapia promieniowaniem UVB (o wąskim [311 nm] lub szerokim [280-315 nm] paśmie częstotliwości) i UVA (z zastosowaniem fotouczulacza – psolarenu). Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w rocznym horyzoncie czasowym. W analizie rozpatrywano efektywność terapii zarówno w oparciu o wyniki PASI 75 (odsetek pacjentów uzyskujących PASI 75) jak również wpływ terapii na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) mierzoną za pomocą kwestio-

nariusza DLQI (z ang. *Dermatology Life Quality Index*; 5-punktowa zmiana w DLQI – min. istotna różnica, z ang. *minimally important difference*, MID). Wyniki zaprezentowano, jako koszty i efekty uzyskane w każdym ze scenariuszy, w przeliczeniu na rok kontynuowanego leczenia. Wyniki dotyczące parametru ICER podano jedynie w formie graficznej oraz w postaci zakresu – koszty poniesione w związku z poprawą parametru DLQI MID wyniosły od 3 032 \$ za naświetlanie promieniowaniem UVB o wąskim paśmie częstotliwości (311 nm) do 59 564 \$ za terapię alefaceptem.

Włoska analiza kosztów efektywności *Terranova 2014* miała na celu ocenę kosztów oraz skuteczności terapii ustekinumabem (45 mg lub 90 mg) w porównaniu z lekami anty-TNF- α (adalimumab, etanercept, infliksymab) w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej. Autorzy pracy oszacowali wartość inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów, gdzie zysk określono jako uzyskanie przez chorego odpowiedzi PASI-75. W analizie podstawowej terapia ustekinumabem związana jest z najniższym kosztem w przeliczeniu na chorego uzyskującego odpowiedź, poza tym zawsze ustekinumab był opcją kosztowo efektywną, a w niektórych przypadkach uzyskano oszczędności.

W pracy *Villacorta 2013* oceniano kosztową efektywność ustekinumabu w porównaniu z etanerceptem w terapii umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy. Analiza została wykonana z perspektywy społecznej w Stanach Zjednoczonych. Charakterystyka chorych z łuszczycą była zgodna z populacją docelową z badania *ACCEPT*. Koszty i efekty zostały poddane dyskontowaniu (3%). W analizie podstawowej obejmującej 3 letni horyzont czasowy, inkrementalny współczynnik efektywności kosztów porównujący ustekinumab 90 mg z etanerceptem wyniósł 384 401 \$/QALY. W tym samym horyzoncie czasowym ustekinumab 45 mg był terapią dominującą w porównaniu z etanerceptem.

Na podstawie metaanalizy badań RCT autorzy opracowania *Wang 2014* oszacowali skuteczność terapii etanerceptem, adalimumabem oraz ustekinumabem stosowanych w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy. Skuteczność wyrażono, jako PASI-75, czyli poprawę indeksu PASI o 75% w porównaniu z wartością wyjściową. Na Tajwanie terapie adalimumabem oraz ustekinumabem charakteryzują się niższym kosztem jednorocznym w przeliczeniu na pacjenta, który osiągnął odpowiedź PASI-75 niż etanercept, natomiast terapia ustekinumabem ma najniższy 2 letni koszt przypadający na pacjenta z PASI-75.

Celem badania *Wu 2014* było ustalenie rocznych kosztów przypadających na pacjenta, który otrzymuje leczenie biologiczne we wskazaniu obejmującym umiarkowaną do ciężkiej łuszczycy plackowatej, a także umiarkowane lub ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycowe zapalenie stawów i/lub zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Korzystając z bazy danych Medco autorzy publika-

cji wyselekcjonowali chorych w wieku od 18 do 63 lat, którzy otrzymywali abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliksymab, rytuksymab lub ustekinumab w okresie od 1 stycznia 2008 roku do 31 sierpnia 2011 roku. W wyniku analizy bazy chorych oraz kryteriów kwalifikacji do badania włączono 1 380 chorych z łuszczycą plackowatą, którzy otrzymywali adalimumab, etanercept, infliksymab lub ustekinumab. Najniższy roczny koszt w przeliczeniu na chorego wiązał się z terapią adalimumabem (24 091 \$/pacjent), natomiast najwyższy z ustekinumabem (41 888 \$/pacjent).

1.5 Wyniki analizy podstawowej

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy podstawowej przedstawiono kolejno:

- zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej;
- oszacowanie wartości współczynnika ICUR, tj. kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikającego z zastosowania technologii wnioskowanej zamiast komparatora;
- oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię i technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (w przypadku porównania z infliksymabem zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy);
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Stelara®, przy którym koszt uzyskania dodatkowego QALY w wyniku zastąpienia komparatora technologią wnioskowaną jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (119 577 zł/QALY).

Analizę podstawową przeprowadzono równolegle:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P).

Ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, analizę przeprowadzono w następujących wariantach:

- bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;
- z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

1.5.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W analizie kosztów i konsekwencji przedstawiono oszacowania kosztów (z wyszczególnieniem składowych kosztu całkowitego) oraz efektów zdrowotnych porównywanych strategii leczenia, uzyskane w modelu ekonomicznym. Ponieważ w analizie kosztów znacząca większość kategorii kosztowych nie zawiera dopłat pacjentów i ewentualne różnice w wynikach między perspektywami byłyby zaniedby-

walne, wszystkie wyniki odpowiadają obu rozważanym perspektywom (PPP+P=PPP). W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki uzyskane w analizie podstawowej, natomiast zestawienie kosztów i efektów zdrowotnych w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości zamieszczono w Rozdziale 1.6.

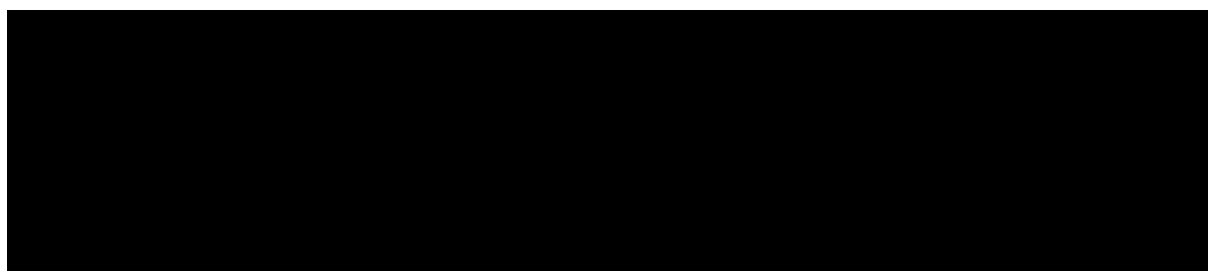
1.5.1.1 Zestawienie kosztów

1.5.1.1.1 UST104 (z RSS) vs INF

[Redacted text]

	Stelara	INF	Różnica
Koszt leku biologicznego	[Redacted]	21 531,88	[Redacted]
Koszt podania i monitorowania leczenia biologicznego	[Redacted]	2 450,41	[Redacted]
Koszt leczenia standardowego	[Redacted]	99 715,88	[Redacted]
Razem	[Redacted]	123 698,17	[Redacted]

[Redacted text]



1.5.1.1.1 UST104 (bez RSS) vs INF

Poniżej przedstawiono kalkulację kosztów uzyskanych w analizie w porównywanych scenariuszach, w dożywotnim horyzoncie czasowym.

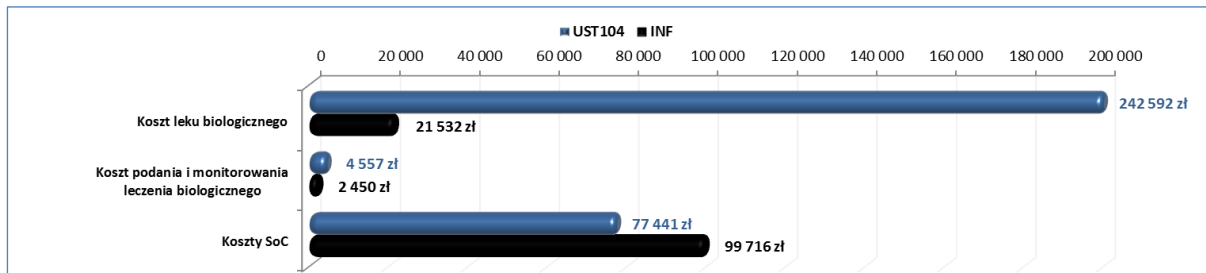
Tabela 52. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z łuszczycą – UST104 (bez RSS) vs INF.

	Stelara	INF	Różnica
Koszt leku biologicznego	242 591,99	21 531,88	221 060,11
Koszt podania i monitorowania leczenia biologicznego	4 557,03	2 450,41	2 106,63
Koszt leczenia standardowego	77 441,38	99 715,88	-22 274,50
Razem	324 590,40	123 698,17	200 892,24

Średni koszt leku Stelara® przypadający na jednego pacjenta z łuszczycą wynosi 242,6 tys. zł po zdyskontowaniu w dożywotnim horyzoncie czasowym, natomiast koszt infliksymabu jest równy 21,5 tys. zł. Koszt podania leku, koszt monitorowania programu oraz koszt monitorowania odpowiedzi po wstrzymaniu leczenia ustekinumabem wyniósł 4,6 tys. zł. W przypadku infliksymabu, koszt ten jest równy 2,5 tys. zł. Koszt leczenia standardowego po zakończeniu udziału w programie lekowym, w grupie otrzymujących ustekinumab jest równy 77,4 tys. zł, a w scenariuszu zakładającym stosowanie infliksymabu wynosi 99,7 tys. zł.

Uzyskane wyniki przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Wykres 8. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z łuszczycą – UST104 (bez RSS) vs INF.



Średni koszt leczenia chorego z ciężką łuszczycą w scenariuszu z ustekinumabem jest wyższy, niż w scenariuszu z infliksymabem o 200,9 tys. zł.

1.5.1.1.2 UST104 (z RSS) vs SoC

Poniżej przedstawiono kalkulację kosztów uzyskanych w analizie w porównywanych scenariuszach, w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Tabela 53. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z łuszczycą – UST104 (z RSS) vs SoC.

	Stelara	SoC	Różnica
Koszt leku biologicznego		0,00	
Koszt podania i monitorowania leczenia biologicznego		0,00	
Koszt leczenia standardowego		100 989,61	
Razem		100 989,61	



1.5.1.1.3 UST104 (bez RSS) vs SoC

Poniżej przedstawiono kalkulację kosztów uzyskanych w analizie w porównywanych scenariuszach, w dożywotnim horyzoncie czasowym.

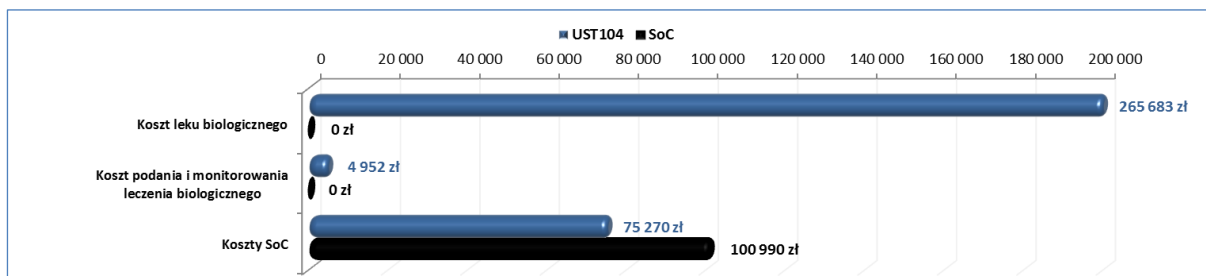
Tabela 54. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z łuszczycą – UST104 (bez RSS) vs SoC.

	Stelara	SoC	Różnica
Koszt leku biologicznego	265 683,17	0,00	265 683,17
Koszt podania i monitorowania leczenia biologicznego	4 952,12	0,00	4 952,12
Koszt leczenia standardowego	75 269,61	100 989,61	-25 720,00
Razem	345 904,89	100 989,61	244 915,29

Średni koszt leku Stelara przypadający na jednego pacjenta z łuszczycą wynosi 265,7 tys. zł po zdyskontowaniu w dożywotnim horyzoncie czasowym. Koszt podania leku, koszt monitorowania programu oraz koszt monitorowania odpowiedzi po wstrzymaniu leczenia ustekinumabem wyniósł 5,0 tys. zł. Koszt dalszego leczenia standardowego jest równy 75,3 tys. zł w grupie otrzymujących ustekinumab i 101,0 tys. zł w scenariuszu zakładającym brak leczenia biologicznego.

Uzyskane wyniki przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Wykres 10. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z łuszczycą – UST104 (bez RSS) vs SoC.



Średni koszt leczenia chorego z ciężką łuszczycą w scenariuszu z ustekinumabem jest wyższy, niż w scenariuszu aktualnym o 244,9 tys. zł.

1.5.1.2 Zestawienie wyników zdrowotnych

1.5.1.2.1 UST104 vs INF

Poniżej zestawiono oszacowania wyników zdrowotnych uzyskiwanych w porównywanych scenariuszach.

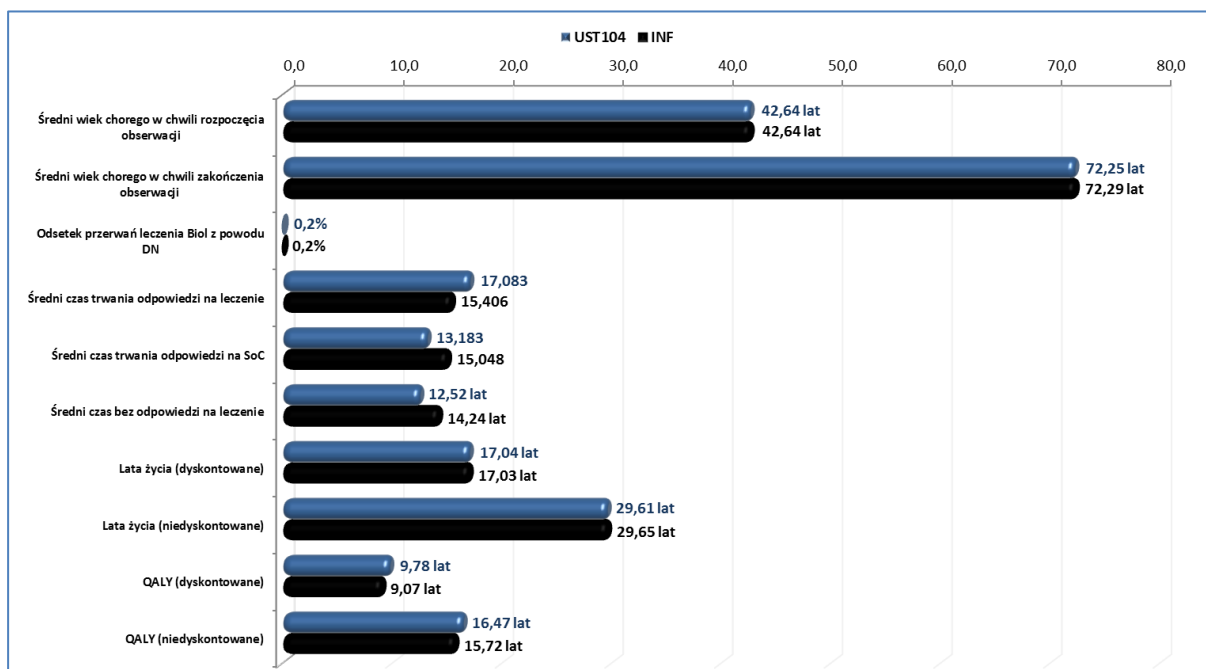
Tabela 55. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości efektów zdrowotnych przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z łuszczycą – UST104 vs INF.

Miara efektu	Stelara	INF	Różnica
Średni wiek chorego w chwili rozpoczęcia obserwacji	42,6	42,6	0,0
Średni wiek chorego w chwili zakończenia obserwacji	72,2	72,3	0,0
Odsetek przerwania leczenia biologicznego z powodu DN	0,2%	0,2%	0,0%
Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie	17,08 lat	15,41 lat	1,68 lat
Średni czas trwania odpowiedzi na SoC	13,18 lat	15,05 lat	-1,86 lat
Średni czas bez odpowiedzi na leczenie	12,52 lat	14,24 lat	-1,72 lat
Lata życia (dyskontowane)	17,04 lat	17,03 lat	0,02 lat
Lata życia (niedyskontowane)	29,61 lat	29,65 lat	-0,04 lat
QALY (dyskontowane)	9,78 QALY	9,07 QALY	0,71 QALY
QALY (niedyskontowane)	16,47 QALY	15,72 QALY	0,74 QALY

Chorzy z łuszczycą w analizie rozpoczęli leczenie średnio w wieku 42,6 roku, natomiast średni wiek w chwili zakończenia analizy wyniósł w porównywanych schematach leczenia 72,25 roku (Stelara) i 72,29 roku (Remsima), co odpowiada przeżyciu całkowitemu (niezdyskontowanemu) 29,61 roku

i 29,65 roku. Po zdyskontowaniu na poziomie 3,5%, całkowite przeżycie w przypadku porównywalnych schematów leczenia wyniosło 17,04 i 17,03 roku. W przypadku uwzględnienia oceny jakości życia, średni efekt zdrowotny w scenariuszu z ustekinumabem wyniósł 9,78 QALY, a w przypadku infliksymabu 9,07 QALY. Średnio 0,2% chorych zakończyło leczenie z powodu działań niepożądanych (obie grupy). Uzyskane wyniki przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Wykres 11. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości efektów zdrowotnych przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z łuszczycą – UST104 vs INF.



1.5.1.2.1 UST104 vs SoC

Poniżej zestawiono oszacowania wyników zdrowotnych uzyskiwanych w porównywanych scenariuszach.

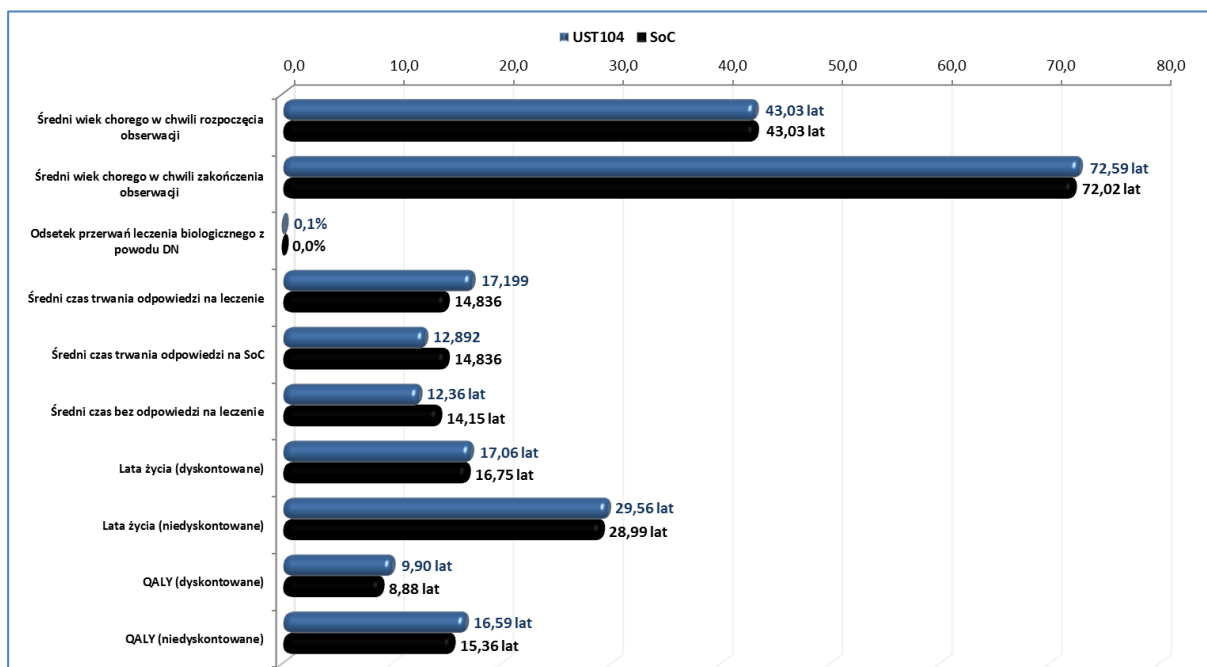
Tabela 56. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości efektów zdrowotnych przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z łuszczycą – UST104 vs SoC.

Miara efektu	Stelara	SoC	Różnica
Średni wiek chorego w chwili rozpoczęcia obserwacji	43,0	43,0	0,0
Średni wiek chorego w chwili zakończenia obserwacji	72,6	72,0	0,6
Odsetek przerwania leczenia biologicznego z powodu DN	0,1%	0,0%	0,1%
Średni czas trwania odpowiedzi na leczenie	17,20 lat	14,84 lat	2,36 lat
Średni czas trwania odpowiedzi na SoC	12,89 lat	14,84 lat	-1,94 lat

Miara efektu	Stelara	SoC	Różnica
Średni czas bez odpowiedzi na leczenie	12,36 lat	14,15 lat	-1,79 lat
Lata życia (dyskontowane)	17,06 lat	16,75 lat	0,32 lat
Lata życia (niedyskontowane)	29,56 lat	28,99 lat	0,57 lat
QALY (dyskontowane)	9,90 QALY	8,88 QALY	1,02 QALY
QALY (niedyskontowane)	16,59 QALY	15,36 QALY	1,23 QALY

Chorzy z łuszczycą w analizie rozpoczęli leczenie średnio w wieku 43 lat, natomiast średni wiek w chwili zakończenia analizy wyniósł w porównywanych schematach leczenia 72,6 roku (Stelara) i 72,0 roku (SoC), co odpowiada przeżyciu całkowitemu (niezdyskontowanemu) 29,56 roku i 28,99 roku. Po zdyskontowaniu na poziomie 3,5%, całkowite przeżycie w przypadku porównywanych schematów leczenia wyniosło 17,06 i 16,75 roku. W przypadku uwzględnienia oceny jakości życia, średni efekt zdrowotny w scenariuszu z ustekinumabem wyniósł 9,9 QALY, a w przypadku wyłącznie leczenia standardowego 8,88 QALY. Średnio 0,1% chorych zakończyło leczenie z powodu działań niepożądanych (tylko grupa z ustekinumabem). Uzyskane wyniki przedstawiono w formie graficznej na poniższym wykresie.

Wykres 12. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości efektów zdrowotnych przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z łuszczycą – UST104 vs SoC.



1.5.2 Oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia INF przez UST

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności, tj. oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia u chorych z ciężką łuszczycą plackowatą infliksymabu przez ustekinumab, w dożywotnim horyzoncie czasowym. Obliczenia wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tożsamej z perspektywą wspólną (PPP = PPP+P).

1.5.2.1 Wyniki analizy kosztów-użyteczności (z RSS) – UST104 vs INF

W tym rozdziale przedstawiono uzyskane w wyniku modelowania średnie koszty i efekty przypadające na jednego pacjenta z łuszczycą w porównywanych scenariuszach, a także wartość obliczonego na ich podstawie parametru ICUR. Obliczenia wykonano przy uwzględnieniu instrumentów podziału ryzyka.

Tabela 57. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (z RSS) – UST104 vs INF.

Schemat	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
UST104	████████	9,779	████████	0,709	████████
INF	████████	9,070			

Średni efekt zdrowotny, wyrażony długością przeżycia skorygowanego o jakość, w scenariuszach z ustekinumabem i leczeniem infliksymabem wyniósł, odpowiednio, **9,8 QALY** i **9,1 QALY**. Oznacza to, że dzięki zastosowaniu ustekinumabu pacjenci zyskują dodatkowe **0,7 QALY** w porównaniu z infliksymabem.

1.5.2.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności (bez RSS) – UST104 vs INF.

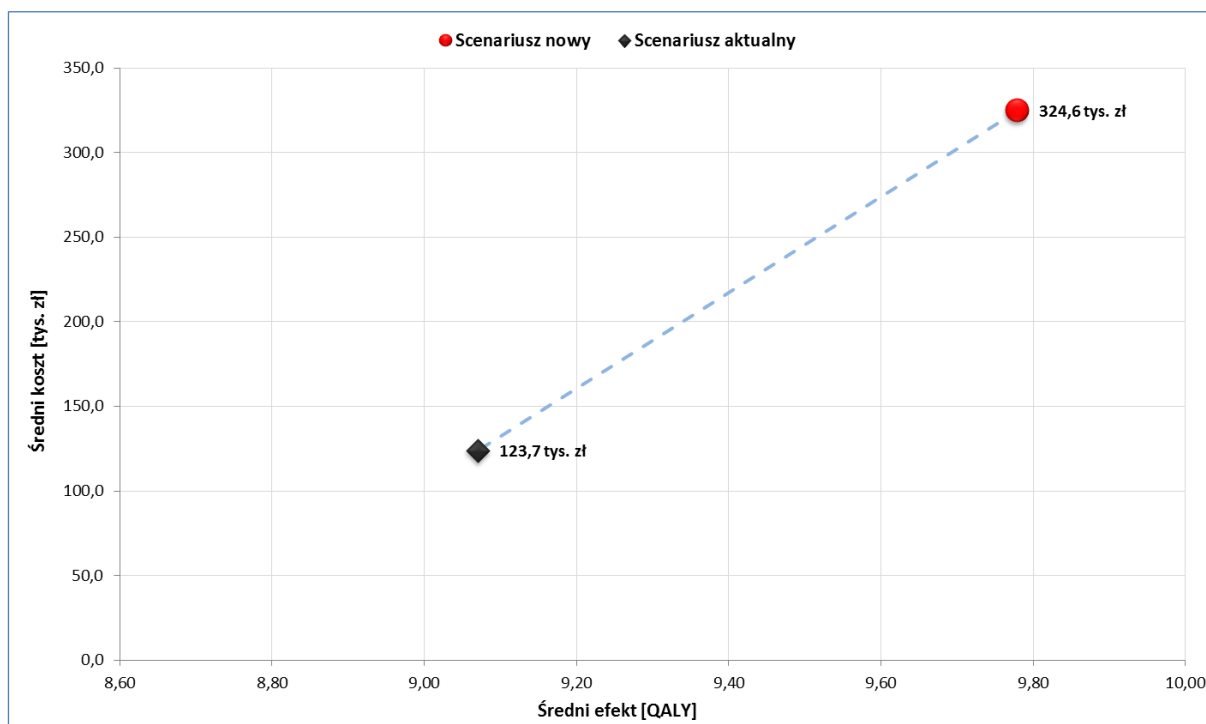
W tym rozdziale przedstawiono uzyskane w wyniku modelowania średnie koszty i efekty przypadające na jednego pacjenta z łuszczycą w porównywanych scenariuszach, a także wartość obliczonego na ich podstawie parametru ICUR.

Tabela 58. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (bez RSS) – UST104 vs INF.

Schemat	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
UST104	324 590,40	9,779	200 892,24	0,709	283 340,25
INF	123 698,17	9,070			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia infliksymabu przez ustekinumab w rozważanej populacji docelowej wynosi **283,3 tys. zł**.

Wykres 14. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (bez RSS) – UST104 vs INF.



Średni koszt leczenia jednego pacjenta z ciężką łuszczycą w scenariuszu zakładającym stosowanie ustekinumabu w ramach programu lekowego wynosi **324,6 tys. zł**, a w scenariuszu z infliksymabem **123,7 tys. zł**. Różnica tych kosztów (koszt inkrementalny) wynosi **200,9 tys. zł**. Średni efekt zdrowotny, wyrażony długością przeżycia skorygowanego o jakość, w scenariuszach z ustekinumabem i leczeniem infliksymabem wyniósł, odpowiednio, **9,8 QALY** i **9,1 QALY**. Oznacza to, że dzięki zastosowaniu ustekinumabu pacjenci zyskują dodatkowe **0,7 QALY** w porównaniu z infliksymabem.

1.5.3 Oszacowanie ilorazów kosztów stosowania i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię (UST104) i technologię opcjonalną (INF)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności, tj. oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia u chorych z ciężką łuszczycą plackowatą wynikającego z zastąpienia u chorych z ciężką łuszczycą plackowatą infliksymabu przez ustekinumab, w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Średni efekt zdrowotny, wyrażony długością przeżycia skorygowanego o jakość, w scenariuszach z ustekinumabem i leczeniem standardowym wyniósł, odpowiednio, **9,9 QALY** i **8,9 QALY**. Oznacza to, że dzięki zastosowaniu ustekinumabu pacjenci zyskują dodatkowe **1,0 QALY** w porównaniu z SoC.

1.5.4.2 Wyniki analizy kosztów-użyteczności (bez RSS) – UST104 vs SoC.

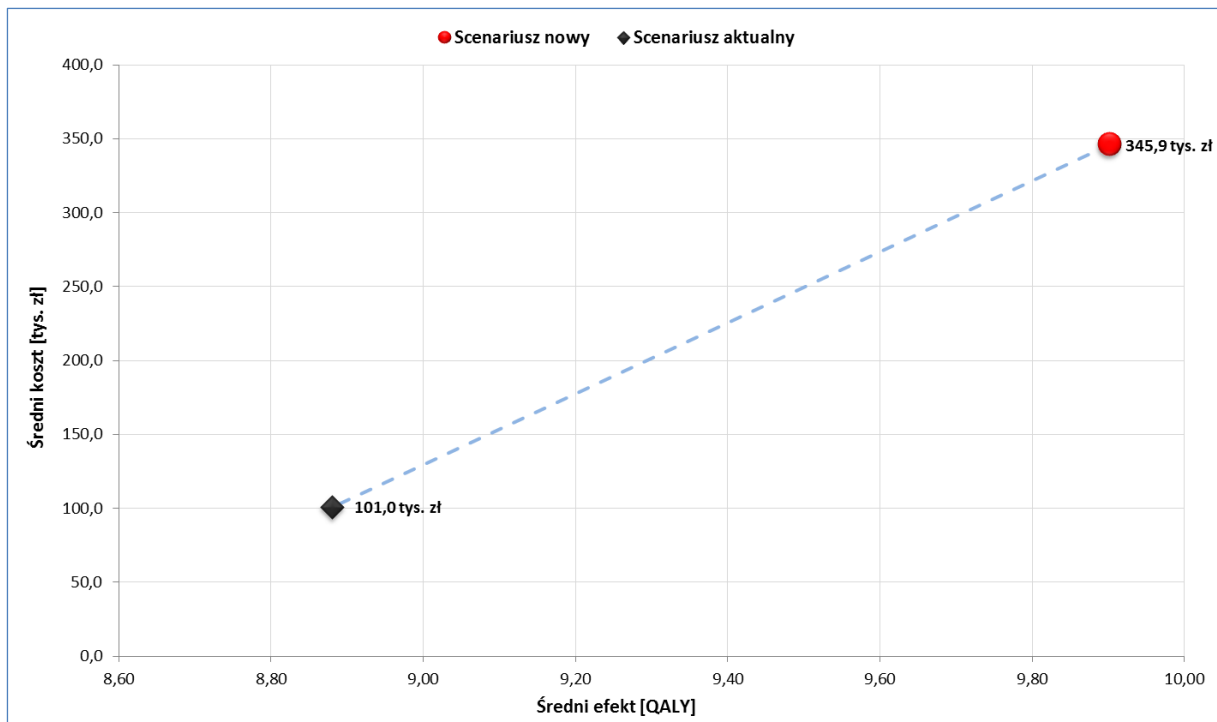
W tym rozdziale przedstawiono uzyskane w wyniku modelowania średnie koszty i efekty przypadające na jednego pacjenta z łuszczycą w porównywanych scenariuszach, a także wartość obliczonego na ich podstawie parametru ICUR.

Tabela 62. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (bez RSS) – UST104 vs SoC.

Schemat	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
UST104	345 904,89	9,902	244 915,29	1,021	239 857,88
SoC	100 989,61	8,881			

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia leczenia standardowego przez ustekinumab w rozważanej populacji docelowej wynosi **239,9 tys. zł**.

Wykres 16. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (bez RSS) – UST104 vs SoC.



1.5.5.2 Wyniki analizy progowej (bez RSS) – UST104 vs INF

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności z uwzględnieniem ceny leku Stelara, przy której wartość parametru ICUR znajduje się na poziomie progu opłacalności $3 \times$ PKB. Obliczenia wykonano bez uwzględnienia instrumentów podziału ryzyka.

Tabela 64. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (bez RSS) – UST104 vs INF.

Schemat	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	ICUR [PLN/QALY]/ CUR [PLN/QALY]
Cena progowa dla ICUR			
Cena podstawowa	████████	████████	283 340,25
Cena progowa	6 725,74	7 263,80	119 576,90
Cena progowa dla CUR			
Cena podstawowa	████████	████████ -	33 191,21
Cena progowa	2 731,55	2 950,07	13 637,57

Wartość parametru ICUR jest na poziomie progu opłacalności przy założeniu ceny zbytu netto w wysokości **6 725,74 zł** za dawkę 45 mg ustekinumabu. Zatem przy cenie leku Stelara niższej od ceny proponowanej przez podmiot odpowiedzialny o 47,86%, stosowanie ustekinumabu zamiast infliksymabu jest strategią kosztowo-efektywną.

W przypadku kalkulacji iloraz średniego kosztu i efektu (CUR) dla ustekinumabu, jego wartość jest nie wyższa od wartości tego ilorazu obliczonego dla infliksymabu przy założeniu ceny zbytu netto ustekinumabu na poziomie 2 731,55 zł.

1.5.5.1 Wyniki analizy progowej (z RSS) – UST104 vs SoC

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności z uwzględnieniem ceny leku Stelara, przy której wartość parametru ICUR znajduje się na poziomie progu opłacalności $3 \times$ PKB. Obliczenia wy-

konano przy uwzględnieniu instrumentów podziału ryzyka, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Tabela 65. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (z RSS) – UST104 vs SoC.

Schemat	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	ICUR [PLN/QALY]
Cena podstawowa	██████	██████	██████
Cena progowa	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████

1.5.5.2 Wyniki analizy progowej (bez RSS) – UST104 vs SoC

Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności z uwzględnieniem ceny leku Stelara, przy której wartość parametru ICUR znajduje się na poziomie progu opłacalności $3 \times \text{PKB}$. Obliczenia wykonano bez uwzględnienia instrumentów podziału ryzyka, z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Tabela 66. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (bez RSS) – UST104 vs SoC.

Schemat	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	ICUR [PLN/QALY]
Cena podstawowa	██████	██████	239 857,88
Cena progowa	6 936,73	7 491,67	119 576,95

Wartość parametru ICUR jest minimalnie niższa od progu opłacalności przy założeniu ceny zbytu netto w wysokości 6 936,73 zł za dawkę 45 mg ustekinumabu. Oznacza to, że w przypadku braku zastosowania instrumentów podziału ryzyka stosowanie ustekinumabu zamiast leczenia standardowego jest strategią kosztowo-efektywną dopiero przy cenie leku Stelara niższej od ceny proponowanej przez podmiot odpowiedzialny o 46,23%.

1.6 Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości wykonano celem identyfikacji „niepewnych” parametrów modelu oraz oceny wpływu zmiany ich wartości na wynik końcowy analizy podstawowej. Zakres zmienności parametrów określono m.in. na podstawie przeglądu literatury, w oparciu o przedziały ufności wokół średnich lub założenia własne. Analiza miała charakter deterministyczny, jedno- i wielokierunkowy.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz HTA, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (MZ 02/04/2012), w ramach analizy wrażliwości przedstawiono kolejno:

- określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań wykonanych w analizie podstawowej, i ich uzasadnienie;
- oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt. 1-4 Rozporządzenia, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice powyższych zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.

1.6.1 Zestawienie wariantów analizy wrażliwości

Celem oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na wynik końcowy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Szczegółowe zestawienie wartości parametrów modelu wykorzystanych w analizie wrażliwości do oceny niepewności wyników zawiera tabela poniżej.

Tabela 67. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
Roczna stopa dyskontowa	Koszty: 5,0%;	5,0%; 5,0%; 0,0%	Zakres zmienności przyjęty zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2010
	Efekty: 3,5%;	5,0%; 0,0%; 0,0%	
Horyzont analizy	Dożywotni	5 lat	5 letni horyzont czasowy w przybliżeniu odpowiada czasowi leczenia ustekinumabem w badaniach klinicznych
Długość terapii ustekinumabem	104 tyg.	48 tyg.	Założenie, że długość terapii pozostanie na poziomie z aktualnego programu leczenia ciężkiej łuszczycy plackowatej (MZ 26/08/2015). Przyjęto długość terapii równa 48 tyg. zakładając, że pozytywna decyzja refundacyjna nie będzie uwzględniać wydłużenia maksymalnej długości terapii do 104 tyg.
Średni wiek rozpoczynających leczenie biologiczne	42,5 lat	39,38 lat (Zalewska 2007); 47,9 lat (Palotai 2010);	Alternatywne oszacowanie dla populacji polskiej. Zmiana wieku chorych w analizie wpłynie na długość przeżycia chorych, co pozwoli ocenić, czy wywołuje to także zmianę wartości wskaźnika ICUR. Jednakże w tym konkretnym przypadku odniesienie wyników analizy wrażliwości do wyników analizy podstawowej jest utrudnione – w analizie podstawowej wiek chorych wprowadzany jest jako zmienna rozkładowa, dzięki dostępności danych NFZ w rozbiciu na przedziały wiekowe, wykorzystywane w symulacji Monte Carlo, natomiast w analizie wrażliwości do modelu wprowadzono wyłącznie wartości średnie, takie same dla każdego chorego.
Odsetek chorych ze średnią masą ciała > 100 kg	28,7%	35,0% (PHOENIX 1) 26,3% (AWA 9/2015)	Uwzględniono alternatywne źródła danych: PHOENIX 1, AWA 9/2015

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej		Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości		Uzasadnienie zakresu zmienności		
Średnia masa ciała	87 kg		91 kg		Uwzględniono alternatywne źródło danych: <i>PHOENIX 2</i>		
Wyjściowe wartości DLQI	20,84		18,76		Uwzględniono wartość z grupy leczonych adalimumabem (<i>Sejm 2014</i>) oraz oszacowanie na podstawie badania <i>Kowalewska 2010</i>		
			22,1				
Odpowiedź na leczenie	Ustekinumab 45 mg (PASI > 10 do ≤ 18)	PASI-50	0,937186	0,904121	0,963647	Wartości skrajne z przedziałów ufności dla częstości odpowiedzi na danym poziomie wg PASI.	
		PASI-75	0,790817	0,656549	0,898713		
		PASI-90	0,513559	0,398359	0,628033		
		PASI-100	0,239748	0,189342	0,294085		
	Ustekinumab 90 mg (PASI > 10 do ≤ 18)	PASI-50	0,965176	0,852193	0,999632		
		PASI-75	0,739662	0,647686	0,822079		
		PASI-90	0,385200	0,290790	0,484188		
		PASI-100	0,270077	0,186436	0,362888		
	Placebo (PASI > 10 do ≤ 18)	PASI-50	0,124247	0,092319	0,160159		
		PASI-75	0,034512	0,018209	0,055751		
		PASI-90	0,010863	0,002797	0,024116		
		PASI-100	0,000000	0,000000	0,000000		
	Ustekinumab 45/90 mg (wyjściowe PASI > 10, MTC)	PASI-50	0,8706	0,7826	0,9348		Wartości skrajne z przedziałów ufności dla częstości odpowiedzi na danym poziomie wg PASI.
		PASI-75	0,7249	0,5960	0,8346		
PASI-90		0,4549	0,3185	0,5981			
Infliksy-	PASI-50	0,9183	0,8653	0,9546			

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej		Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości			Uzasadnienie zakresu zmienności
	mab (wyjściowe PASI > 10, MTC)	PASI-75	0,8048	0,7133	0,8754	Wartości skrajne z przedziałów ufności dla częstości odpowiedzi na danym poziomie wg PASI.
		PASI-90	0,5576	0,4379	0,6659	
	SoC (wyjściowe PASI > 10, MTC)	PASI-50	0,1123	0,0919	0,1348	
		PASI-75	0,0398	0,0296	0,0518	
		PASI-90	0,0067	0,0044	0,0097	
	Odsetek pacjentów z jednoczesną poprawą DLQI ≥ 5 wśród chorych osiągających PASI 50-74	Ustekinumab 45 mg	42,9%		0,0%, 100%	
Ustekinumab 90 mg		50,0%				
12-tygodniowe prawdopodobieństwo zakończenia leczenia	Ustekinumab 45mg	0,28%		1,6%		Przyjęcie takiego samego poziomu częstości przerwania z powodu działań niepożądanych pozwala ocenić jego znaczenie oraz wpływ innych parametrów dla głównego wyniku analizy. Zmiana wyniku przy założeniu wartości skrajnych na podstawie przedziałów ufności pozostawałaby bez zauważalnego wpływu na wynik końcowy.
	Ustekinumab 90mg	1,43%				
	Infliksymab	3,23%				
	Placebo	1,6%				
Prawdopodobieństwo odpowiedzi	$p_{4tyg} = 1 - (0,5)^{(4/24)} = 0,10910128$.		$p_{4tyg} = 1 - (0,5)^{(4/(76-40))} = 0,074125288$ $p_{4tyg} = 1 - (0,5)^{(4/(52-40))} = 0,206299474$			Oceniono wariant, w którym osiągnięcie poziomu 50% następuje w punkcie maksymalnej obserwacji w badaniu <i>PHOENIX 1</i> , tj. w 76 tygodniu oraz symetryczny wariant, gdzie czas ten odpowiada 52 tygodniowi.
Prawdopodobieństwo zgonu	SMR dla ciężkiej łuszczycy (<i>Gelfand 2007</i>);		Dolna wartość CI (<i>Gelfand 2007</i>); Górna wartość CI (<i>Gelfand 2007</i>);			Wg wytycznych <i>AOTMiT 2010</i> zakres zmienności parametrów powinien być określony m.in. w oparciu o przedziały ufności wokół średniej.
Korelacja PASI-DLQI	Zależna od wyjściowej wartości DLQI (<i>Janssen-Cilag 2009</i>);		Niezależna od wyjściowej wartości DLQI (<i>Janssen-Cilag 2009</i>); Niezależna od wyjściowej wartości DLQI (<i>Revicki 2008</i>); Bez przyjmowania korekty 50% w stanie „ocze-			Odnaleziono tylko jedno dodatkowe badanie, w którym podano zależność PASI-DLQI w postaci wielkości zmiany DLQI. Jednakże dane te są mniej precyzyjne niż wykorzystane w analizie podstawowej, ponieważ nie są zależne od wartości wyjściowej DLQI. Nie mniej jednak,

Parametr	Wartość / założenie w analizie podstawowej		Wartości / założenia przyjęte w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
			kiwania na utratę odpowiedzi” po osiągnięciu maksymalnej długości terapii w programie lekowym;	jest to jeden z kluczowych parametrów modelu i wyniki badania <i>Revicki 2008</i> uwzględniono w analizie wrażliwości.
Korelacja DLQI-EQ5D	EQ-5D = 0,8789 - 0,0201 × DLQI (<i>Norlin 2012</i>);		EQ-5D = 0,956 - 0,02548 × DLQI (<i>Currie 2007</i>); EQ-5D = 0,8 - 0,02 × DLQI (<i>Heredi 2014</i>);	Korelacja DLQI-EQ5D jest kolejnym kluczowym parametrem modelu. W analizie wrażliwości uwzględniono dwa spośród zidentyfikowane alternatywne źródła danych, aby zbadać jaki wpływ na wielkość zyskanego efektu zdrowotnego ma stopień korelacji tych dwóch parametrów.
Koszt infliksymabu	12,5059 zł/mg		15,0822 zł/mg	Oficjalny, stały koszt infliksymabu jest zauważalnie wyższy, niż koszt rzeczywisty, wynikający z bieżących danych o refundacji NFZ, który jednak wykazuje pewną zmienność z miesiąca na miesiąc.
Koszt leczenia standardowego	Łuszczycy umiarkowana	4 197,51 zł	4 899,49 zł; 7 279,69 zł;	Alternatywny sposób oszacowania kosztów leczenia standardowego. Aktualizacja obliczonych kosztów w ramach analizy ekonomicznej <i>Aestimo 2009</i> na rok 2015 poprzez ich korektę przy użyciu współczynnika CPI.
	Łuszczycy ciężka	7 279,69 zł	8 740,61 zł; 4 197,51 zł;	
Ponowne włączenie do programu	Chorzy mogą być leczeni maksymalnie 2 razy w programie		Możliwość tylko jednorazowego włączenia do programu lekowego	Założenie ma ocenić, w jakim stopniu powtórzenie terapii i generowany w ten sposób dodatkowy efekt zdrowotny wiąże się z kosztami płatnika i czy poziom kosztów-efektywności odbiega od jednorazowego leczenia.
Porównanie 2 wariantów długości leczenia UST	UST104 vs INF		UST104 vs UST48	Gdyby początkowa decyzja refundacyjna dotyczyła tylko rozszerzenia populacji leczonej UST o kryterium PASI > 10, w wariantcie tym można ocenić krok następny, tj. wydłużenie czasu leczenia.

Przyjęto następującą numerację i definicje wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości:

- I. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%;
- II. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%;
- III. Brak dyskontowania;
- IV. Średni wiek rozpoczynających leczenie ustekinumabem wg *Zalewska 2007*;
- V. Średni wiek rozpoczynających leczenie ustekinumabem wg *Palotai 2010*;
- VI. Odsetek chorych z masą ciała > 100 kg wg *AWA 9/2015*;
- VII. Odsetek chorych z masą ciała > 100 kg wg *PHOENIX 1*;
- VIII. Wyjściowa wartość DLQI wg *Kowalewska 2010*;
- IX. Wyjściowa wartość DLQI jak w grupie leczonej adalimumabem w obecnym programie;
- X. Minimalna skuteczność ustekinumabu;
- XI. Maksymalna skuteczność ustekinumabu;
- XII. Minimalna skuteczność komparatora;
- XIII. Maksymalna skuteczność komparatora;
- XIV. Przerwanie leczenia w przypadku odpowiedzi PASI < 75;
- XV. Kontynuacja leczenia w przypadku PASI ≥ 50;
- XVI. Maksymalny czas leczenia ustekinumabem równy 48 tygodni;
- XVII. Alternatywne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych;
- XVIII. Minimalne prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi wg PASI poza programem;
- XIX. Maksymalne prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi wg PASI poza programem;
- XX. Minimalne ryzyko zgonu;
- XXI. Maksymalne ryzyko zgonu;
- XXII. Korelacja PASI-DLQI niezależna od wyjściowej wartości DLQI;
- XXIII. Korelacja PASI-DLQI wg *Revicki 2008*;
- XXIV. Bez korekty 50% w stanie po wstrzymaniu terapii biologicznej;
- XXV. Korelacja DLQI-EQ5D wg *Currie 2007*;
- XXVI. Korelacja DLQI-EQ5D wg *Heredi 2014*;
- XXVII. Koszt SoC skorygowany wg wskaźnika CPI;
- XXVIII. Koszt SoC u wszystkich chorych na poziomie leczenia łuszczycy umiarkowanej;
- XXIX. Koszt SoC u wszystkich chorych na poziomie leczenia łuszczycy ciężkiej;
- XXX. Horyzont czasowy 5 lat;
- XXXI. Chorzy nie mogą być ponownie włączani do programu lekowego;
- XXXII. Średnia masa ciała wg *AWA 9/2015*;
- XXXIII. Oficjalny koszt jednostkowy infliksymabu;

XXXIV. UST104 vs UST48.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania UST104 vs INF i SoC przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

1.6.2 Wyniki analizy wrażliwości – UST104 vs INF

1.6.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-żyteczności dla wariantu z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS).

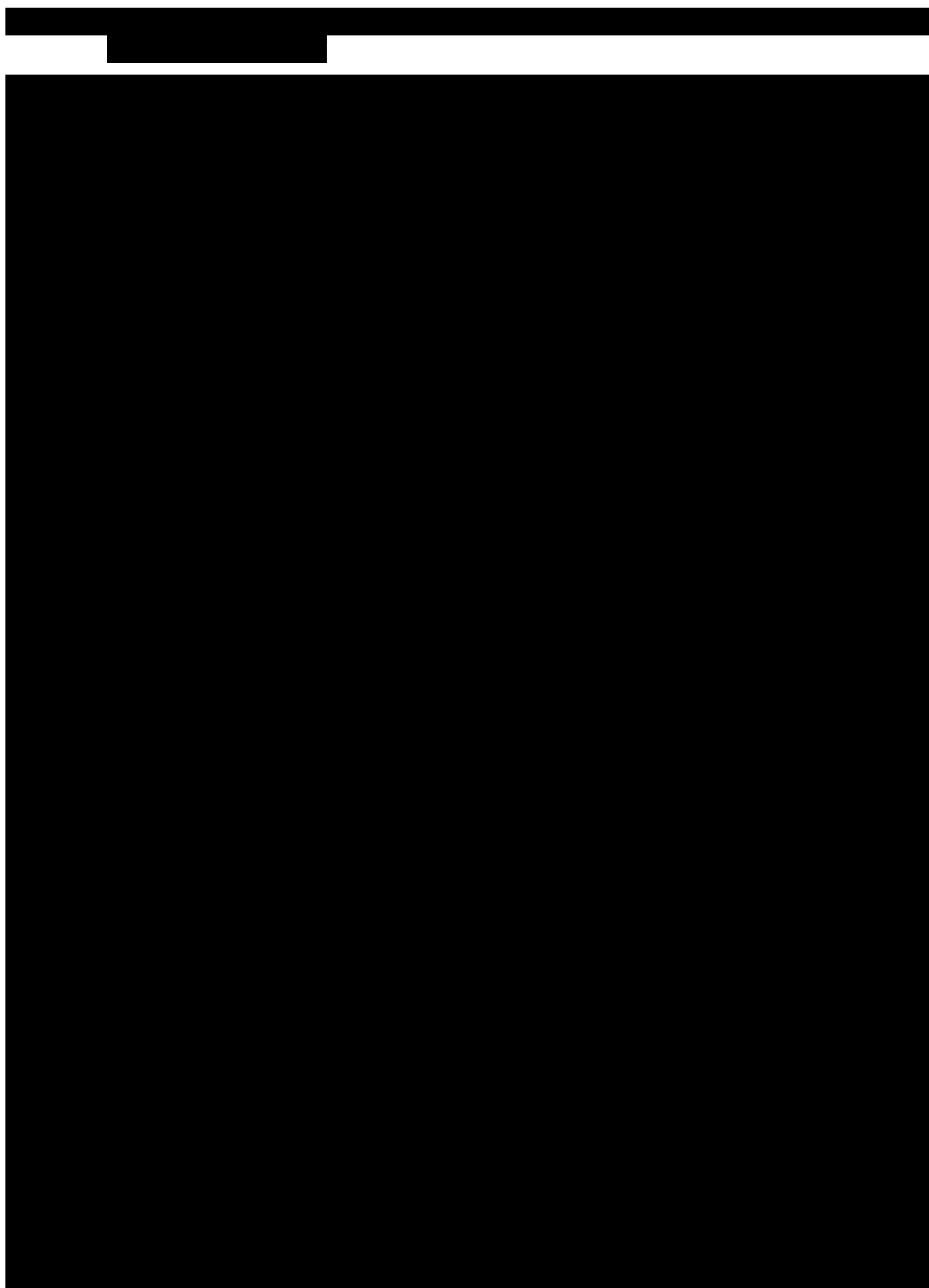
Wyniki zobrazowano graficznie na wykresie typu tornado, przedstawiając m.in. uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.

Tabela 68. Analiza wrażliwości kosztów-żyteczności – UST104 (z RSS) vs INF.

Wariant		Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]
Podstawowy	UST		9,7794		0,7090			
	INF		9,0704					
I. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%	UST		8,2499		0,6884			
	INF		7,5615					
II. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%	UST		16,4686		0,7442			
	INF		15,7245					
III. Brak dyskontowania	UST		16,4686		0,7442			
	INF		15,7245					
IV. Średni wiek rozpoczynających leczenie ustekinumabem wg <i>Zalewska 2007</i>	UST		10,9799		0,7608			
	INF		10,2191					
V. Średni wiek rozpoczynających leczenie ustekinumabem wg <i>Palotai 2010</i>	UST		9,8614		0,7649			
	INF		9,0965					
VI. Odsetek chorych z masą ciała > 100 kg wg <i>AWA 9/2015</i>	UST		9,7813		0,7109			
	INF		9,0704					

Wariant	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]
VII. Odsetek chorych z masą ciała > 100 kg wg PHOENIX 1	UST		9,7710		0,7006		
	INF		9,0704				
VIII. Wyjściowa wartość DLQI wg Kowalewska 2010	UST		10,5396		0,6322		
	INF		9,9074				
IX. Wyjściowa wartość DLQI jak w grupie leczonej adalimumabem w obecnym PL	UST		9,7893		0,7115		
	INF		9,0779				
X. Minimalna skuteczność ustekinumabu	UST		9,6480		0,5776		
	INF		9,0704				
XI. Maksymalna skuteczność ustekinumabu	UST		9,8738		0,8034		
	INF		9,0704				
XII. Minimalna skuteczność komparatora	UST		9,7794		0,7200		
	INF		9,0595				
XIII. Maksymalna skuteczność komparatora	UST		9,7794		0,7015		
	INF		9,0779				
XIV. Przerwanie leczenia w przypadku odpowiedzi PASI < 75	UST		9,7314		0,6502		
	INF		9,0812				
XV. Kontynuacja leczenia w przypadku PASI ≥ 50	UST		9,8461		0,7903		
	INF		9,0558				
XVI. Maksymalny czas leczenia równy 48 tygodni	UST		9,3717		0,3013		
	INF		9,0704				
XVII. Alternatywne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu AEs	UST		9,7627		0,6888		
	INF		9,0740				
XVIII. Minimalne prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi wg PASI	UST		9,8255		0,7551		
	INF		9,0704				

Wariant	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]
XIX. Maksymalne prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi wg PASI	UST	9,7413		0,6709			
	INF	9,0704					
XX. Minimalne ryzyko zgonu	UST	9,9824		0,6634			
	INF	9,3190					
XXI. Maksymalne ryzyko zgonu	UST	9,5730		0,7809			
	INF	8,7920					
XXII. Korelacja PASI-DLQI niezależna od wyjściowej wartości DLQI	UST	8,9798		0,6194			
	INF	8,3604					
XXIII. Korelacja PASI-DLQI wg Revicki 2008	UST	8,1079		0,4880			
	INF	7,6200					
XXIV. Bez korekty 50% w stanie po wstrzymaniu terapii biologicznej	UST	9,9334		0,8630			
	INF	9,0704					
XXV. Korelacja DLQI-EQ5D wg Currie 2007	UST	9,7020		0,8963			
	INF	8,8057					
XXVI. Korelacja DLQI-EQ5D wg Heredi 2014	UST	8,4608		0,7043			
	INF	7,7564					
XXVII. Koszt SoC skorygowany wg wskaźnika CPI	UST	9,7794		0,7090			
	INF	9,0704					
XXVIII. Koszt SoC u wszystkich chorych na poziomie leczenia łuszczycy umiarkowanej	UST	9,7794		0,7090			
	INF	9,0704					
XXIX. Koszt SoC u wszystkich chorych na poziomie leczenia łuszczycy ciężkiej	UST	9,7794		0,7090			
	INF	9,0704					
XXX. Horyzont czasowy 5 lat	UST	3,1522		0,6636			
	INF	2,4886					



[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]

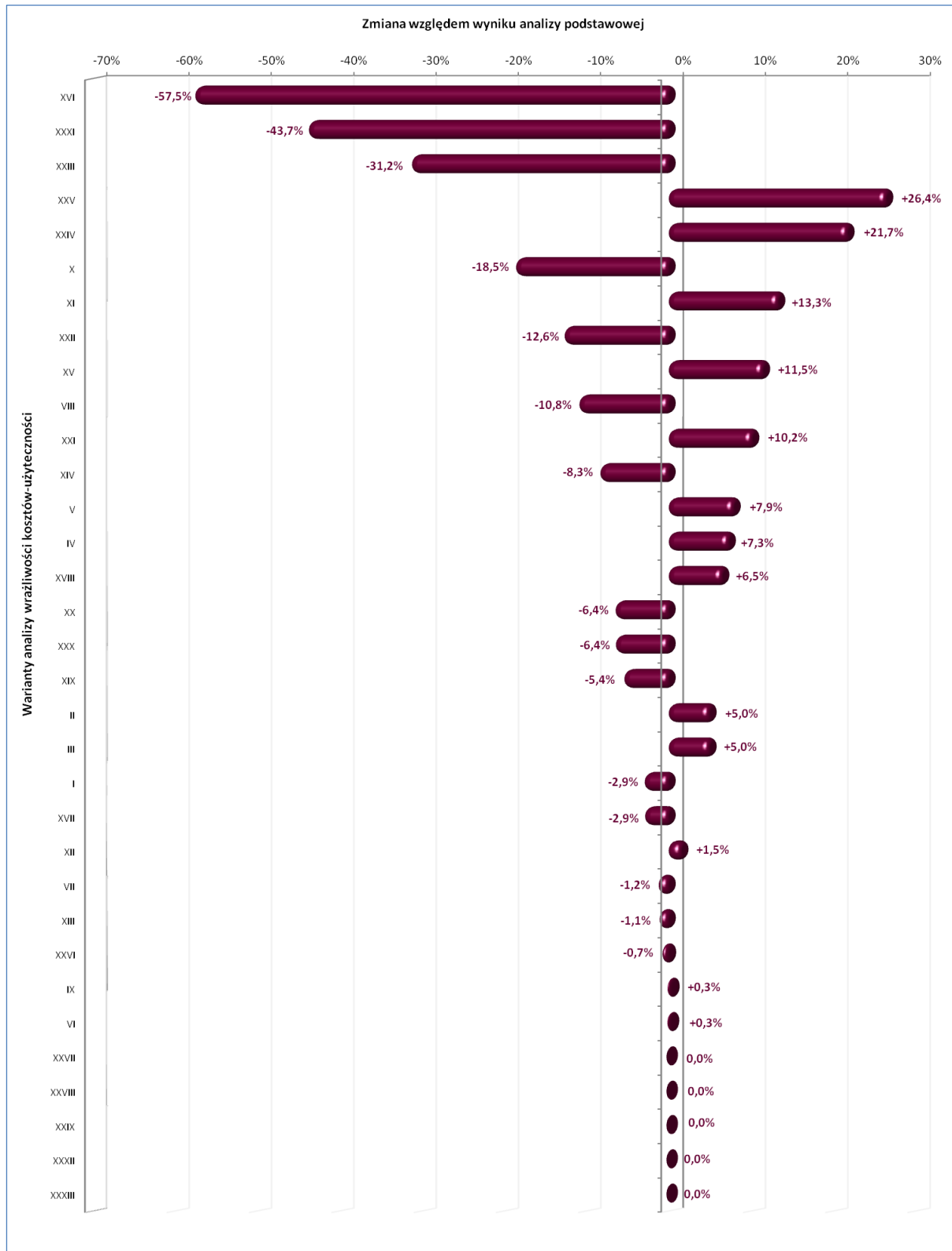
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wykres 18. Zmiany różnicy efektów między porównywanymi schematami względem wariantu podstawowego analizy kosztów-użyteczności – UST104 (z RSS) vs INF.



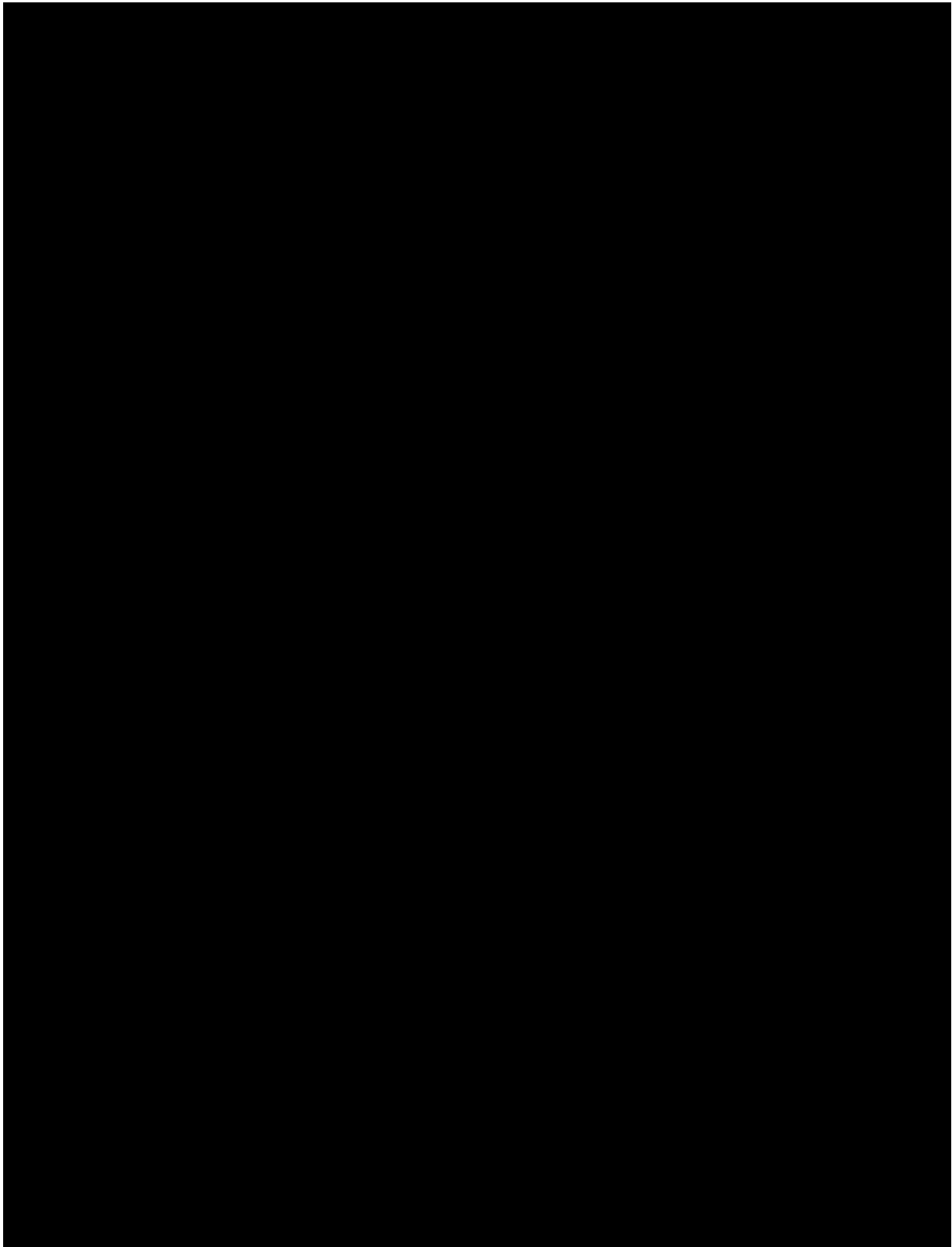
Z kolei istotny wzrost różnicy efektów względem scenariusza zakładającego leczenie infliksymabem, wystąpił w wariantach:

- XXV (korelacja DLQI-EQ5D wg *Currie 2007*, +26,4%);
- XXIV (bez korekty 50% w stanie po wstrzymaniu terapii biologicznej, +21,7%);
- XI (maksymalna skuteczność ustekinumabu, +13,3%)
- XV (kontynuacja leczenia w przypadku PASI \geq 50, efekty 0%, +11,5%);
- XXI (maksymalne ryzyko zgonu, +10,2%);
- V (średni wiek rozpoczynających leczenie ustekinumabem wg *Palotai 2010*, +7,9%);
- IV (średni wiek rozpoczynających leczenie ustekinumabem wg *Zalewska 2007*, +7,3%);
- XVIII (minimalne prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi wg PASI, +6,5%);
- III (brak dyskontowania kosztów i efektów, +5,0%);
- II (dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%, +5,0%).

Podobnie, w większości z wymienionych wariantów wzrost różnicy efektów względem scenariusza z leczeniem infliksymabem wynika głównie z rozszerzenia stosowania ustekinumabu oraz przyjęcia założeń o zwiększonej jego skuteczności w kontekście generowania odpowiedzi mierzonej wg PASI, a także jej przełożenia na poprawę jakości życia chorych z łuszczycą. W pozostałych wariantach analizy wrażliwości zaobserwowane różnice nie przekraczają 5% procent.



[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]



1.6.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności dla wariantu bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS). Wyniki zobrazowano także graficznie na wykresie typu tornado, przedstawiając m.in. uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.

Tabela 69. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności – UST104 (bez RSS) vs INF.

Wariant		Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]
						Wartość	Zmiana	
Podstawowy	UST	324 590,40	9,7794	200 892,24	0,7090	283 340,25	-	6 725,74
	INF	123 698,17	9,0704					
I. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%	UST	324 590,40	8,2499	200 892,24	0,6884	291 842,76	+3,00%	4 498,50
	INF	123 698,17	7,5615					
II. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%	UST	324 590,40	16,4686	200 892,24	0,7442	269 957,13	-4,72%	4 740,57
	INF	123 698,17	15,7245					
III. Brak dyskontowania	UST	458 578,90	16,4686	222 731,58	0,7442	299 304,64	+5,63%	4 405,05
	INF	235 847,32	15,7245					
IV. Średni wiek rozpoczynających leczenie ustekinumabem wg Zalewska 2007	UST	337 456,34	10,9799	202 905,83	0,7608	266 717,57	-5,87%	4 767,20
	INF	134 550,51	10,2191					
V. Średni wiek rozpoczynających leczenie ustekinumabem wg Palotai 2010	UST	325 172,13	9,8614	201 396,92	0,7649	263 290,85	-7,08%	4 811,25
	INF	123 775,21	9,0965					
VI. Odsetek chorych z masą ciała > 100 kg wg AWA 9/2015	UST	320 158,12	9,7813	196 459,96	0,7109	276 334,81	-2,47%	4 682,62
	INF	123 698,17	9,0704					
VII. Odsetek chorych z masą ciała > 100 kg wg PHOENIX 1	UST	335 767,42	9,7710	212 069,25	0,7006	302 690,57	+6,83%	4 352,74
	INF	123 698,17	9,0704					

Wariant	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]	
					Wartość	Zmiana		
VIII. Wyjściowa wartość DLQI wg Kowalewska 2010	UST	324 590,40	10,5396	200 892,24	0,6322	317 781,58	+12,16%	4 254,78
	INF	123 698,17	9,9074					
IX. Wyjściowa wartość DLQI jak w grupie leczonej adalimumabem w obecnym PL	UST	324 590,40	9,7893	200 892,24	0,7115	282 367,23	-0,34%	4 598,70
	INF	123 698,17	9,0779					
X. Minimalna skuteczność ustekinumabu	UST	295 547,49	9,6480	171 849,32	0,5776	297 532,73	+5,01%	4 503,16
	INF	123 698,17	9,0704					
XI. Maksymalna skuteczność ustekinumabu	UST	350 192,23	9,8738	226 494,07	0,8034	281 927,48	-0,50%	4 569,05
	INF	123 698,17	9,0704					
XII. Minimalna skuteczność komparatora	UST	324 590,40	9,7794	200 701,16	0,7200	278 768,67	-1,61%	4 642,49
	INF	123 889,24	9,0595					
XIII. Maksymalna skuteczność komparatora	UST	324 590,40	9,7794	200 879,53	0,7015	286 354,20	+1,06%	4 556,00
	INF	123 710,87	9,0779					
XIV. Przerwanie leczenia w przypadku odpowiedzi PASI < 75	UST	306 808,01	9,7314	182 998,38	0,6502	281 446,38	-0,67%	4 642,27
	INF	123 809,63	9,0812					
XV. Kontynuacja leczenia w przypadku PASI ≥ 50	UST	347 708,19	9,8461	224 254,64	0,7903	283 761,02	+0,15%	4 547,71
	INF	123 453,55	9,0558					
XVI. Maksymalny czas leczenia równy 48 tygodni	UST	226 209,95	9,3717	102 511,78	0,3013	340 229,23	+20,08%	4 543,21
	INF	123 698,17	9,0704					
XVII. Alternatywne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu AEs	UST	322 121,50	9,7627	198 394,44	0,6888	288 047,43	+1,66%	4 542,07
	INF	123 727,06	9,0740					
XVIII. Minimalne prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi wg PASI	UST	321 569,41	9,8255	197 871,24	0,7551	262 029,51	-7,52%	4 882,28
	INF	123 698,17	9,0704					
XIX. Maksymalne prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi wg PASI	UST	329 479,71	9,7413	205 781,54	0,6709	306 724,24	+8,25%	4 296,18
	INF	123 698,17	9,0704					

Wariant		Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]
						Wartość	Zmiana	
XX. Minimalne ryzyko zgonu	UST	329 460,27	9,9824	203 446,56	0,6634	306 679,97	+8,24%	4 356,12
	INF	126 013,71	9,3190					
XXI. Maksymalne ryzyko zgonu	UST	324 749,35	9,5730	203 934,25	0,7809	261 136,51	-7,84%	4 827,86
	INF	120 815,10	8,7920					
XXII. Korelacja PASI-DLQI niezależna od wyjściowej wartości DLQI	UST	324 590,40	8,9798	200 892,24	0,6194	324 353,68	+14,47%	4 199,22
	INF	123 698,17	8,3604					
XXIII. Korelacja PASI-DLQI wg Revicki 2008	UST	324 590,40	8,1079	200 892,24	0,4880	411 705,23	+45,30%	3 629,21
	INF	123 698,17	7,6200					
XXIV. Bez korekty 50% w stanie po wstrzymaniu terapii biologicznej	UST	324 590,40	9,9334	200 892,24	0,8630	232 772,50	-17,85%	5 256,21
	INF	123 698,17	9,0704					
XXV. Korelacja DLQI-EQ5D wg Currie 2007	UST	324 590,40	9,7020	200 892,24	0,8963	224 124,20	-20,90%	5 400,67
	INF	123 698,17	8,8057					
XXVI. Korelacja DLQI-EQ5D wg Heredi 2014	UST	324 590,40	8,4608	200 892,24	0,7043	285 223,10	+0,66%	4 567,80
	INF	123 698,17	7,7564					
XXVII. Koszt SoC skorygowany wg wskaźnika CPI	UST	340 103,58	9,7794	196 430,94	0,7090	277 048,00	-2,22%	4 749,93
	INF	143 672,64	9,0704					
XXVIII. Koszt SoC u wszystkich chorych na poziomie leczenia łuszczycy umiarkowanej	UST	292 157,86	9,7794	210 211,15	0,7090	296 483,74	+4,64%	4 250,06
	INF	81 946,71	9,0704					
XXIX. Koszt SoC u wszystkich chorych na poziomie leczenia łuszczycy ciężkiej	UST	325 207,30	9,7794	200 698,03	0,7090	283 066,34	-0,10%	4 595,14
	INF	124 509,28	9,0704					
XXX. Horyzont czasowy 5 lat	UST	249 120,49	3,1522	196 190,05	0,6636	295 651,34	+4,34%	4 449,16
	INF	52 930,44	2,4886					
XXXI. Chorzy nie mogą być ponownie włączani do programu lekowego	UST	235 459,03	9,4696	111 760,86	0,3992	279 975,09	-1,19%	4 915,08
	INF	123 698,17	9,0704					

Wariant		Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]
						Wartość	Zmiana	
XXXII. Średnia masa ciała wg AWA 9/2015	UST	324 590,40	9,7794	199 902,30	0,7090	281 944,04	-0,49%	4 624,01
	INF	124 688,10	9,0704					
XXXIII. Oficjalny koszt jednostkowy infliksymabu	UST	324 590,40	9,7794	196 456,53	0,7090	277 084,09	-2,21%	4 749,00
	INF	128 133,87	9,0704					

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości, dzięki zastosowaniu produktu Stelara® zamiast leczenia infliksymabem uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny przy zwiększonych wydatkach płatnika publicznego. Zakres zmian wartości parametru ICUR wyniósł od **-20,90%** do **+45,30%**.

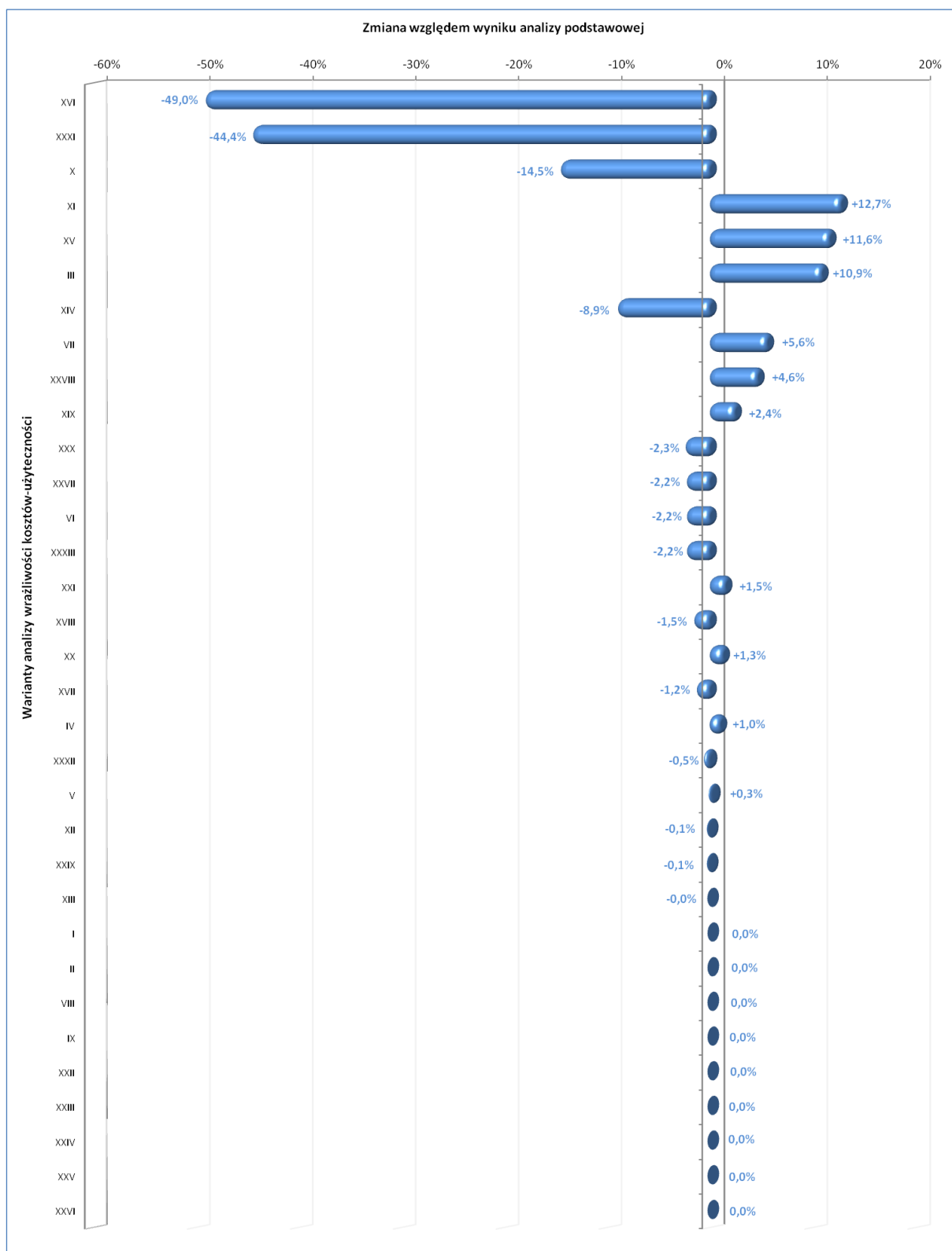
Poniżej przeanalizowano wyniki uzyskane w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, uwzględniając zmiany w obrębie kosztów (Wykres 21) i wartości wskaźnika ICUR (Wykres 22), w porównaniu z wariantem podstawowym analizy. W przypadku różnicy w wysokości efektów generowanych w rozpatrywanych scenariuszach leczenia biologicznego, obserwowane zmiany były identyczne jak w wariacie z uwzględnieniem instrumentów dzielenia ryzyka (Wykres 18).

Zmniejszenie różnicy kosztów względem scenariusza zakładającego leczenie infliksymabem, w porównaniu z wariantem podstawowym analizy, jest widoczne przede wszystkim w wariantach:

- XVI (maksymalny czas leczenia ustekinumabem równy 48 tygodni, -49,0%);
- XXXI (chorzy nie mogą być ponownie włączani do programu lekowego, -44,4%);
- X (minimalna skuteczność ustekinumabu, -14,5%);
- XIV (przerwanie leczenia w przypadku odpowiedzi PASI < 75, -8,9%).

W większości z wymienionych wariantów zmniejszenie różnicy kosztów względem scenariusza z leczeniem standardowym wynika głównie z ograniczenia stosowania ustekinumabu.

Wykres 21. Zmiany różnic kosztów między porównywanymi schematami względem analizy podstawowej – UST104 (bez RSS) vs INF.



Z kolei wzrost różnicy kosztów w scenariuszach z ustekinumabem i leczeniem infliksymabem, wystąpił m.in. w wariantach:

- XI (maksymalna skuteczność ustekinumabu, +12,7%);
- XV (kontynuacja leczenia w przypadku PASI \geq 50, +11,6%);
- III (brak dyskontowania kosztów i efektów, +10,9%);
- VII (odsetek chorych z masą ciała > 100 kg wg PHOENIX 1, +5,6%).

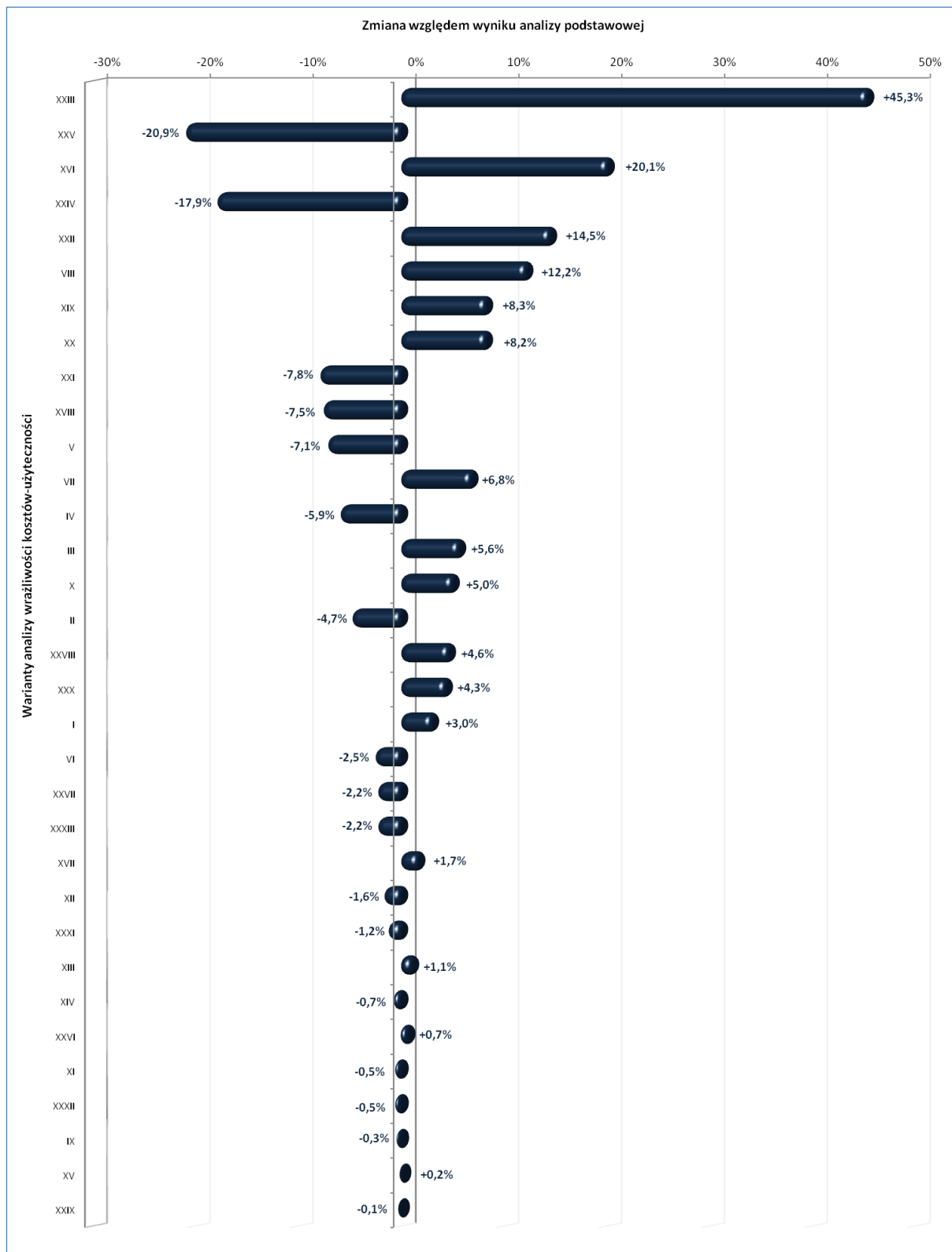
Analogicznie, w większości z wymienionych wariantów wzrost różnicy kosztów względem scenariusza z infliksymabem wynika głównie z rozszerzenia stosowania ustekinumabu. W pozostałych wariantach analizy wrażliwości zaobserwowane różnice nie przekraczają 5% procent.

Jeśli chodzi o parametr ICUR, to istotny wzrost jego wartości miał miejsce w wariantach:

- XXIII (korelacja PASI-DLQI wg *Revicki 2008*, +45,3%);
- XVI (maksymalny czas leczenia równy 48 tygodni, +20,1%);
- XXII (korelacja PASI-DLQI niezależna od wyjściowej wartości DLQI, +14,5%);
- VIII (wyjściowa wartość DLQI wg *Kowalewska 2010*, +12,2%);
- XIX (maksymalne prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi wg PASI, +8,3%);
- XX (minimalne ryzyko zgonu, +8,2%);
- VII (odsetek chorych z masą ciała > 100 kg wg PHOENIX 1, +6,8%);
- III (brak dyskontowania kosztów i efektów, +5,6%);
- X (minimalna skuteczność ustekinumabu, +5,0%).

Pogorszenie (wzrost) wartości parametru ICUR wiąże się m.in. z obniżeniem skuteczności ustekinumabu oraz ogólnym zmniejszeniem efektywności leków biologicznych (np. wpływu na jakość życia). Zauważalne, ale stosunkowo niewielkie pogorszenie wyniku analizy nastąpiło w przypadku założenia minimalnego ryzyka zgonu związanego z łuszczycą.

Wykres 22. Zmiany wartości parametrów ICUR względem analizy podstawowej – UST104 (bez RSS) vs INF.



Obniżenie wartości wskaźnika ICUR zaobserwowano m.in. w wariantach:

- XXV (korelacja DLQI-EQ5D wg Currie 2007, -20,9%);

- XXIV (bez korekty 50% w stanie po wstrzymaniu terapii biologicznej, -17,9%);
- XXI (maksymalne ryzyko zgonu, -7,8%);
- XVIII (minimalne prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi wg PASI, -7,5%);
- V (średni wiek rozpoczynających leczenie ustekinumabem wg *Palotai 2010*, -7,1%);
- IV (średni wiek rozpoczynających leczenie ustekinumabem wg *Zalewska 2007*, -5,9%).

Analogicznie, w większości z wymienionych wariantów zmniejszenie wartości ICUR wynika głównie z przyjęcia założeń związanych m.in. ze zwiększeniem skuteczności ustekinumabu oraz jego wpływu na jakość życia. Również rozszerzenie jego stosowania do wszystkich chorych z odpowiedzią PASI co najmniej 50% poprawia wynik końcowy analizy. W pozostałych wariantach analizy wrażliwości, obserwowane zmiany ICUR nie przekraczają 5% procent, co pozwala wnioskować, że parametry takie, jak na przykład ryzyko zgonu w grupie chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie, czy prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, nie mają realnego wpływu na koszty efektywności ocenianych scenariuszy u chorych z łuszczycą, z PASI w zakresie od > 10 do 18 punktów. Wydaje się, że największe znaczenie dla poziomu opłacalności ustekinumabu stosowanego w leczeniu łuszczycy ma jego dostępność dla chorych – im większy zakres populacji objętej leczeniem i im dłużej trwa stosowanie ustekinumabu, tym lepszy wynik kosztów efektywności.

Wykres 23. Wartości parametrów ICUR w kolejnych wariantach analizy wrażliwości – UST104 (bez RSS) vs INF.



0 – wariant podstawowy.

Analiza wrażliwości wykazała niewielką asymetrię uzyskanych wyników przejawiającą się większą liczbą wartości ICUR wyższych od wariantu podstawowego. Niemniej jednak, zmiany te w większości

przypadków były niewielkie i maksymalna wartość parametru ICUR wyniosła 411,7 tys. zł/QALY. Można, więc wnioskować, że uzyskano dobrą stabilność modelu oraz niewielką zmienność wyników w analizowanych wariantach.

1.6.3 Wyniki analizy wrażliwości – UST104 vs SoC

1.6.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności dla wariantu z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS).

Wyniki zobrazowano graficznie na wykresie typu tornado, przedstawiając m.in. uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.

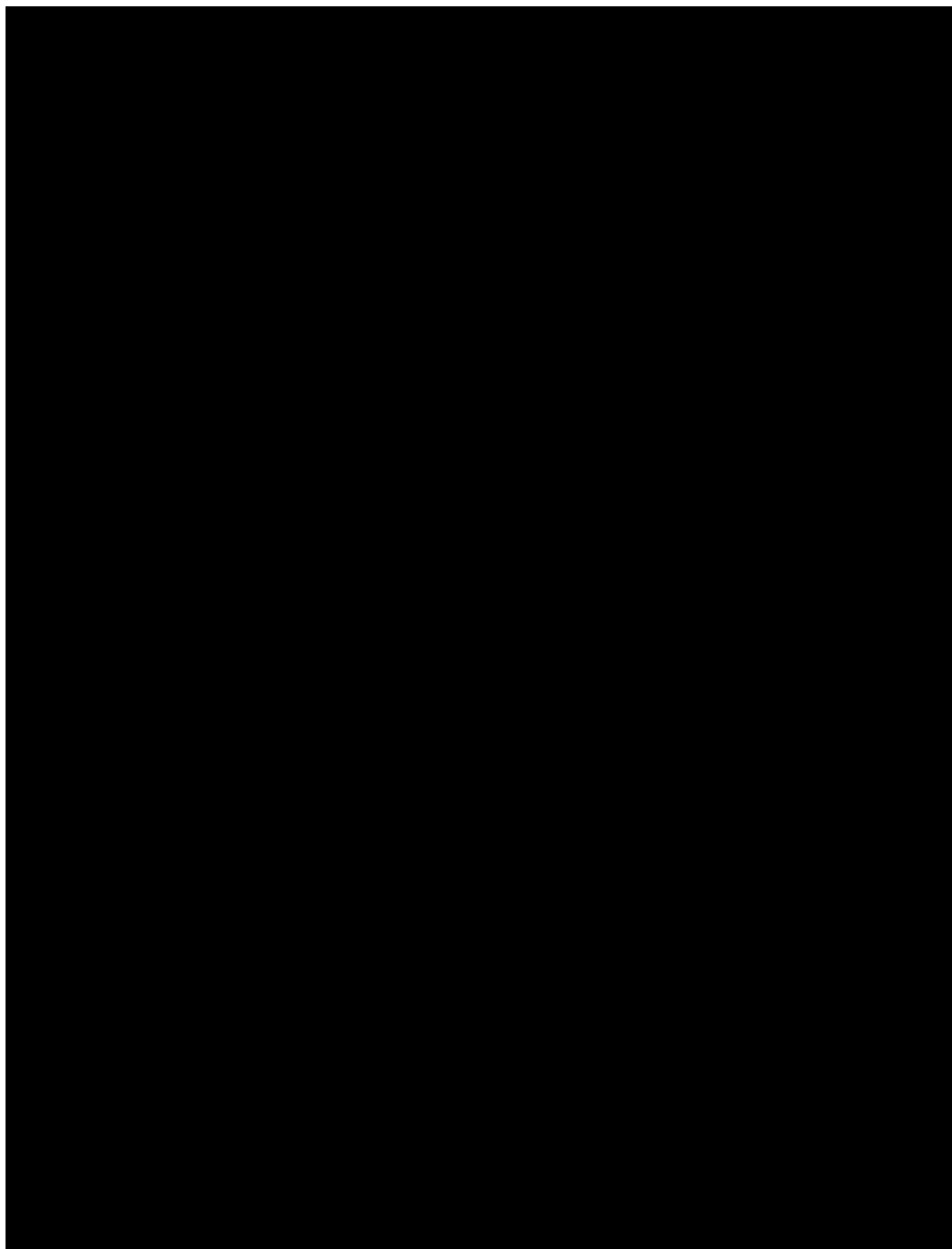
Tabela 70. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności – UST104 (z RSS) vs SoC.

Wariant		Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]
						Wartość	Zmiana	
Podstawowy	UST	████████	9,9018	████████	1,0211	████████	█	████████
	SoC	████████	8,8807					
I. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%	UST	████████	8,3657	████████	0,9635	████████	████████	████████
	SoC	████████	7,4022					
II. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%	UST	████████	16,5907	████████	1,2257	████████	████████	████████
	SoC	████████	15,3650					
III. Brak dyskontowania	UST	████████	16,5907	████████	1,2257	████████	████████	████████
	SoC	████████	15,3650					
IV. Średni wiek rozpoczynających leczenie ustekinumabem wg <i>Zalewska 2007</i>	UST	████████	11,0260	████████	0,8102	████████	████████	████████
	SoC	████████	10,2158					
V. Średni wiek rozpoczynających leczenie ustekinumabem wg <i>Palotai 2010</i>	UST	████████	9,8509	████████	0,8369	████████	████████	████████
	SoC	████████	9,0140					
VI. Odsetek chorych z masą ciała > 100 kg wg <i>AWA 9/2015</i>	UST	████████	9,8978	████████	1,0171	████████	████████	████████
	SoC	████████	8,8807					

Wariant	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]
					Wartość	Zmiana	
VII. Odsetek chorych z masą ciała > 100 kg wg PHOENIX 1	UST	████████	9,8927	████████	1,0119	████████	████████
	SoC	████████	8,8807				
VIII. Wyjściowa wartość DLQI wg Kowalewska 2010	UST	████████	10,6315	████████	0,9594	████████	████████
	SoC	████████	9,6721				
IX. Wyjściowa wartość DLQI jak w grupie leczonej adalimumabem w obecnym PL	UST	████████	9,9145	████████	1,0256	████████	████████
	SoC	████████	8,8889				
X. Minimalna skuteczność ustekinumabu	UST	████████	9,7575	████████	0,8768	████████	████████
	SoC	████████	8,8807				
XI. Maksymalna skuteczność ustekinumabu	UST	████████	10,0768	████████	1,1960	████████	████████
	SoC	████████	8,8807				
XII. Minimalna skuteczność SoC	UST	████████	9,8434	████████	0,9535	████████	████████
	SoC	████████	8,8898				
XIII. Maksymalna skuteczność SoC	UST	████████	9,9034	████████	0,8981	████████	████████
	SoC	████████	9,0053				
XIV. Przerwanie leczenia w przypadku odpowiedzi PASI < 75	UST	████████	9,8155	████████	0,9348	████████	████████
	SoC	████████	8,8807				
XV. Kontynuacja leczenia w przypadku PASI ≥ 50	UST	████████	10,0070	████████	1,1263	████████	████████
	SoC	████████	8,8807				
XVI. Maksymalny czas leczenia równy 48 tygodni	UST	████████	9,4757	████████	0,5949	████████	████████
	SoC	████████	8,8807				
XVII. Alternatywne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu AEs	UST	████████	9,8824	████████	1,0016	████████	████████
	SoC	████████	8,8807				
XVIII. Minimalne prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi wg PASI	UST	████████	9,9259	████████	1,0452	████████	████████
	SoC	████████	8,8807				

Wariant		Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]
						Wartość	Zmiana	
XIX. Maksymalne prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi wg PASI	UST	████████	9,8617	████████	0,9810	████████	████████	████████
	SoC	████████	8,8807					
XX. Minimalne ryzyko zgonu	UST	████████	10,1113	████████	0,9352	████████	████████	████████
	SoC	████████	9,1761					
XXI. Maksymalne ryzyko zgonu	UST	████████	9,6054	████████	0,9954	████████	████████	████████
	SoC	████████	8,6100					
XXII. Korelacja PASI-DLQI niezależna od wyjściowej wartości DLQI	UST	████████	9,0821	████████	0,8928	████████	████████	████████
	SoC	████████	8,1893					
XXIII. Korelacja PASI-DLQI wg Revicki 2008	UST	████████	8,1841	████████	0,7081	████████	████████	████████
	SoC	████████	7,4759					
XXIV. Bez korekty 50% w stanie po wstrzymaniu terapii biologicznej	UST	████████	10,0754	████████	1,1946	████████	████████	████████
	SoC	████████	8,8807					
XXV. Korelacja DLQI-EQ5D wg Currie 2007	UST	████████	9,8535	████████	1,2446	████████	████████	████████
	SoC	████████	8,6090					
XXVI. Korelacja DLQI-EQ5D wg Heredi 2014	UST	████████	8,5808	████████	0,9925	████████	████████	████████
	SoC	████████	7,5883					
XXVII. Koszt SoC skorygowany wg wskaźnika CPI	UST	████████	9,9018	████████	1,0211	████████	████████	████████
	SoC	████████	8,8807					
XXVIII. Koszt SoC u wszystkich chorych na poziomie leczenia łuszczycy umiarkowanej	UST	████████	9,9018	████████	1,0211	████████	████████	████████
	SoC	████████	8,8807					
XXIX. Koszt SoC u wszystkich chorych na poziomie leczenia łuszczycy ciężkiej	UST	████████	9,9018	████████	1,0211	████████	████████	████████
	SoC	████████	8,8807					
XXX. Horyzont czasowy 5 lat	UST	████████	3,2308	████████	0,8347	████████	████████	████████
	SoC	████████	2,3961					

[Redacted text block consisting of seven horizontal black bars]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



1.6.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości kosztów-użyteczności dla wariantu bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS). Wyniki zobrazowano także graficznie na wykresie typu tornado, przedstawiając m.in. uszeregowane malejąco wartości ICUR w poszczególnych wariantach analizy.

Tabela 71. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności – UST104 (bez RSS) vs SoC.

Wariant		Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]
						Wartość	Zmiana	
Podstawowy	UST	345 904,89	9,9018	244 915,29	1,0211	239 857,88	-	6 936,73
	SoC	100 989,61	8,8807					
I. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%	UST	345 904,89	8,3657	244 915,29	0,9635	254 198,01	+5,98%	4 503,89
	SoC	100 989,61	7,4022					
II. Dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%	UST	345 904,89	16,5907	244 915,29	1,2257	199 820,22	-16,69%	5 542,35
	SoC	100 989,61	15,3650					
III. Brak dyskontowania	UST	482 479,15	16,5907	272 662,13	1,2257	222 458,17	-7,25%	5 029,19
	SoC	209 817,03	15,3650					
IV. Średni wiek rozpoczynających leczenie ustekinumabem wg Zalewska 2007	UST	355 364,55	11,0260	241 464,00	0,8102	298 012,56	+24,25%	3 992,82
	SoC	113 900,55	10,2158					
V. Średni wiek rozpoczynających leczenie ustekinumabem wg Palotai 2010	UST	342 164,01	9,8509	239 552,31	0,8369	286 243,56	+19,34%	4 119,59
	SoC	102 611,70	9,0140					
VI. Odsetek chorych z masą ciała > 100 kg wg AWA 9/2015	UST	337 375,34	9,8978	236 385,74	1,0171	232 417,81	-3,10%	4 873,37
	SoC	100 989,61	8,8807					
VII. Odsetek chorych z masą ciała > 100 kg wg PHOENIX 1	UST	352 881,38	9,8927	251 891,77	1,0119	248 919,88	+3,78%	4 574,53
	SoC	100 989,61	8,8807					

Wariant	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]	
					Wartość	Zmiana		
VIII. Wyjściowa wartość DLQI wg Kowalewska 2010	UST	345 904,89	10,6315	244 915,29	0,9594	255 280,88	+6,43%	4 487,70
	SoC	100 989,61	9,6721					
IX. Wyjściowa wartość DLQI jak w grupie leczonej adalimumabem w obecnym PL	UST	345 904,89	9,9145	244 915,29	1,0256	238 806,95	-0,44%	4 749,83
	SoC	100 989,61	8,8889					
X. Minimalna skuteczność ustekinumabu	UST	317 183,26	9,7575	216 193,65	0,8768	246 582,13	+2,80%	4 619,96
	SoC	100 989,61	8,8807					
XI. Maksymalna skuteczność ustekinumabu	UST	366 481,78	10,0768	265 492,17	1,1960	221 978,14	-7,45%	5 059,90
	SoC	100 989,61	8,8807					
XII. Minimalna skuteczność SoC	UST	343 495,91	9,8434	241 560,87	0,9535	253 332,60	+5,62%	4 532,65
	SoC	101 935,05	8,8898					
XIII. Maksymalna skuteczność SoC	UST	339 313,42	9,9034	238 150,12	0,8981	265 185,51	+10,56%	4 365,53
	SoC	101 163,30	9,0053					
XIV. Przerwanie leczenia w przypadku odpowiedzi PASI < 75	UST	320 543,56	9,8155	219 553,96	0,9348	234 871,28	-2,08%	4 815,33
	SoC	100 989,61	8,8807					
XV. Kontynuacja leczenia w przypadku PASI ≥ 50	UST	376 123,57	10,0070	275 133,96	1,1263	244 287,16	+1,85%	4 666,44
	SoC	100 989,61	8,8807					
XVI. Maksymalny czas leczenia równy 48 tygodni	UST	235 789,49	9,4757	134 799,88	0,5949	226 577,26	-5,54%	5 010,79
	SoC	100 989,61	8,8807					
XVII. Alternatywne prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu AEs	UST	342 297,44	9,8824	241 307,84	1,0016	240 912,97	+0,44%	4 711,37
	SoC	100 989,61	8,8807					
XVIII. Minimalne prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi wg PASI	UST	341 158,13	9,9259	240 168,52	1,0452	229 780,09	-4,20%	4 951,19
	SoC	100 989,61	8,8807					
XIX. Maksymalne prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi wg PASI	UST	351 501,50	9,8617	250 511,89	0,9810	255 365,40	+6,47%	4 441,59
	SoC	100 989,61	8,8807					

Wariant		Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]
						Wartość	Zmiana	
XX. Minimalne ryzyko zgonu	UST	347 770,28	10,1113	243 790,94	0,9352	260 679,78	+8,68%	4 428,65
	SoC	103 979,34	9,1761					
XXI. Maksymalne ryzyko zgonu	UST	339 359,63	9,6054	241 053,36	0,9954	242 173,68	+0,97%	4 700,67
	SoC	98 306,27	8,6100					
XXII. Korelacja PASI-DLQI niezależna od wyjściowej wartości DLQI	UST	345 904,89	9,0821	244 915,29	0,8928	274 327,10	+14,37%	4 223,88
	SoC	100 989,61	8,1893					
XXIII. Korelacja PASI-DLQI wg Revicki 2008	UST	345 904,89	8,1841	244 915,29	0,7081	345 853,21	+44,19%	3 492,60
	SoC	100 989,61	7,4759					
XXIV. Bez korekty 50% w stanie po wstrzymaniu terapii biologicznej	UST	345 904,89	10,0754	244 915,29	1,1946	205 012,20	-14,53%	5 419,41
	SoC	100 989,61	8,8807					
XXV. Korelacja DLQI-EQ5D wg Currie 2007	UST	345 904,89	9,8535	244 915,29	1,2446	196 788,09	-17,96%	5 617,15
	SoC	100 989,61	8,6090					
XXVI. Korelacja DLQI-EQ5D wg Heredi 2014	UST	345 904,89	8,5808	244 915,29	0,9925	246 760,05	+2,88%	4 618,91
	SoC	100 989,61	7,5883					
XXVII. Koszt SoC skorygowany wg wskaźnika CPI	UST	360 986,61	9,9018	239 762,62	1,0211	234 811,61	-2,10%	4 902,70
	SoC	121 223,99	8,8807					
XXVIII. Koszt SoC u wszystkich chorych na poziomie leczenia łuszczycy umiarkowanej	UST	314 336,41	9,9018	255 691,93	1,0211	250 411,99	+4,40%	4 375,09
	SoC	58 644,48	8,8807					
XXIX. Koszt SoC u wszystkich chorych na poziomie leczenia łuszczycy ciężkiej	UST	346 425,61	9,9018	244 719,20	1,0211	239 665,85	-0,08%	4 738,53
	SoC	101 706,41	8,8807					
XXX. Horyzont czasowy 5 lat	UST	268 023,02	3,2308	236 460,81	0,8347	283 291,24	+18,11%	4 119,35
	SoC	31 562,20	2,3961					
XXXI. Chorzy nie mogą być ponownie włączani do programu lekowego	UST	243 600,51	9,5154	142 610,91	0,6346	224 710,75	-6,32%	4 989,86
	SoC	100 989,61	8,8807					

Wariant	Koszty [zł]	Efekty [QALY]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]		Cena progowa netto [zł]	
					Wartość	Zmiana		
XXXV. UST104 vs UST48	UST	345 904,89	9,9018	110 115,40	0,4261	258 398,93	+7,73%	6 840,55
	SoC	235 789,49	9,4757					

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości, dzięki zastosowaniu produktu Stelara® zamiast leczenia standardowego uzyskiwano dodatkowy efekt zdrowotny przy zwiększonych wydatkach płatnika publicznego. Zakres zmian wartości parametru ICUR wyniósł od **-17,96%** do **+44,19%**.

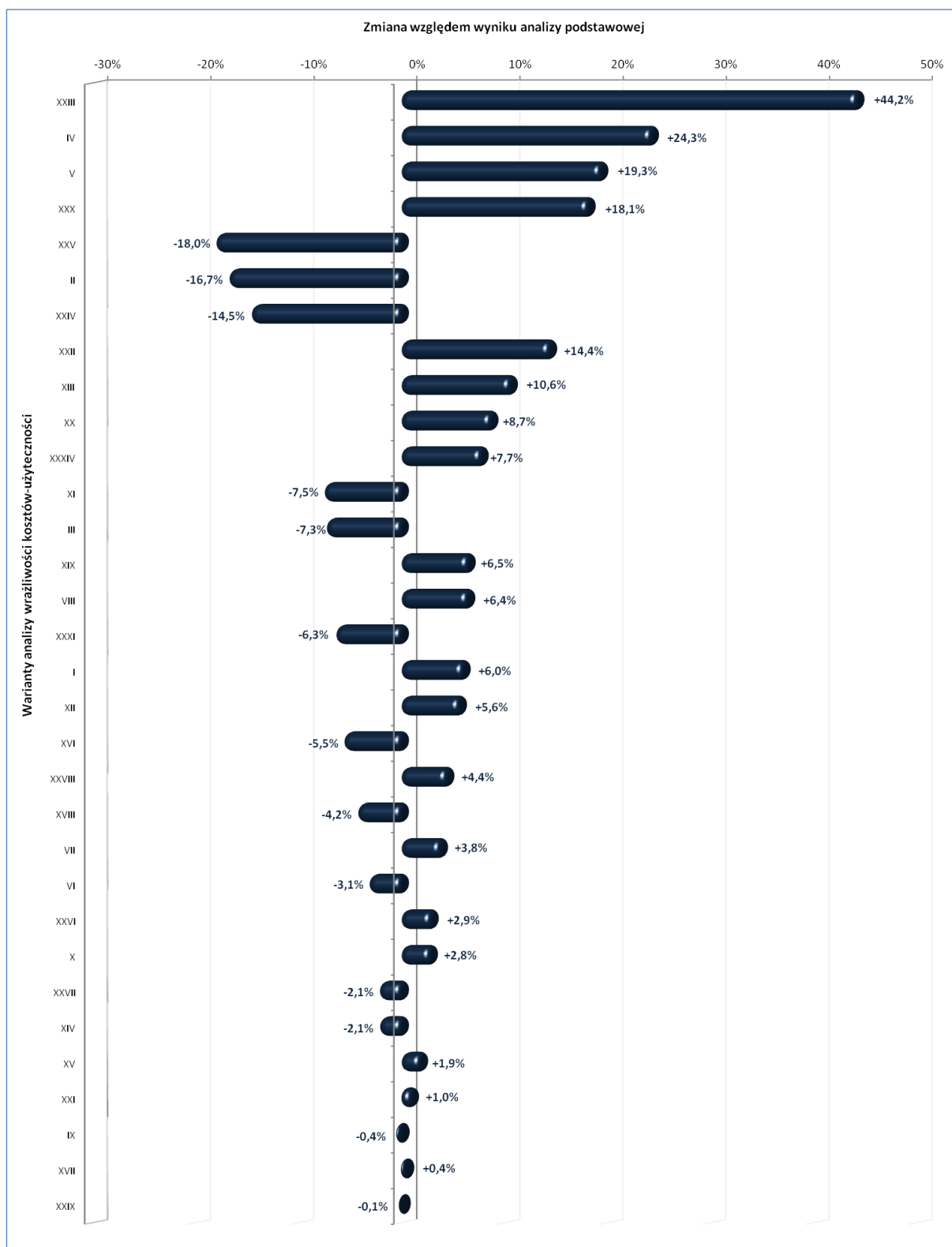
Poniżej przeanalizowano wyniki uzyskane w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, uwzględniając zmiany w obrębie wartości wskaźnika ICUR (Wykres 26), w porównaniu z wariantem podstawowym analizy.

Jeśli chodzi o parametr ICUR, to istotny wzrost jego wartości miał miejsce w wariantach:

- XXIII (korelacja PASI-DLQI wg *Revicki 2008*, +44,2%);
- IV (średni wiek rozpoczynających leczenie ustekinumabem wg *Zalewska 2007*, +24,3%);
- V (średni wiek rozpoczynających leczenie ustekinumabem wg *Palotai 2010*, +19,3%);
- XXX (horyzont czasowy 5 lat, +18,1%);
- XXII (korelacja PASI-DLQI niezależna od wyjściowej wartości DLQI, +14,4%);
- XIII (maksymalna skuteczność komparatora, +10,6%);
- XX (minimalne ryzyko zgonu, +8,7%);
- XIX (maksymalne prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi wg PASI, +6,5%);
- VIII (wyjściowa wartość DLQI wg *Kowalewska 2010*, +6,4%);
- I (dyskontowanie: koszty 5%, efekty 5%, +6,0%);
- XII (minimalna skuteczność komparatora +5,6%).

Pogorszenie (wzrost) wartości parametru ICUR wiąże się m.in. z obniżeniem skuteczności ustekinumabu oraz ogólnym zmniejszeniem efektywności leków biologicznych (np. wpływu na jakość życia). Duży wpływ na wynik analizy miało ograniczenie horyzontu czasowego, jednakże jest to założenie nierealistyczne, gdyż chorzy z łuszczycą wymagają aktywnego leczenia praktycznie przez całe swoje życie. Zauważalne, ale stosunkowo niewielkie pogorszenie wyniku analizy nastąpiło w przypadku założenia obniżonych kosztów leczenia standardowego.

Wykres 26. Zmiany wartości parametrów ICUR względem analizy podstawowej – UST104 (bez RSS) vs SoC.



Obniżenie wartości wskaźnika ICUR zaobserwowano m.in. w wariantach:

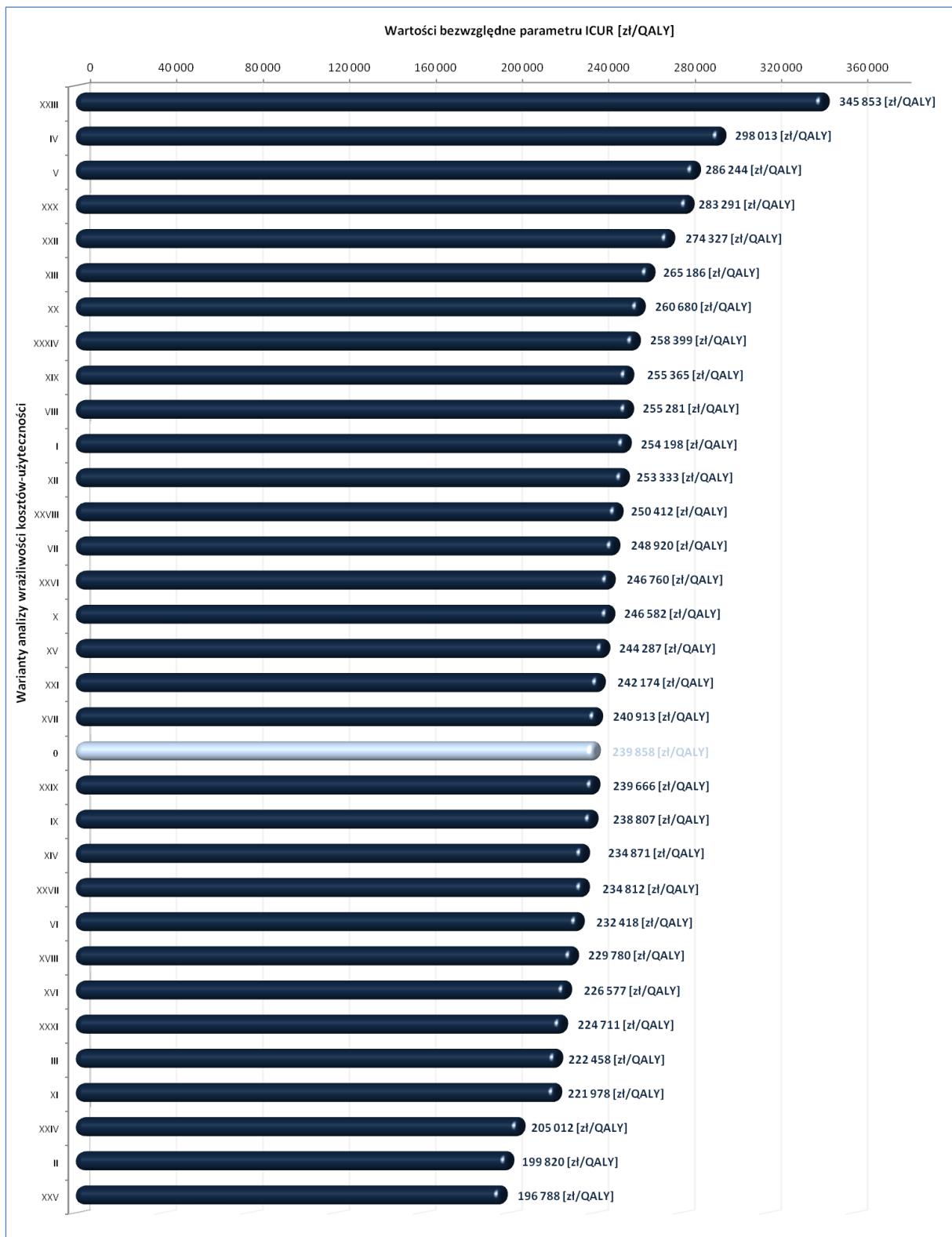
- XXV (korelacja DLQI-EQ5D wg Currie 2007, -18,0%);

- II (dyskontowanie: koszty 5%, efekty 0%, -16,7%);
- XXIV (bez korekty 50% w stanie po wstrzymaniu terapii UST, -14,5%);
- XI (maksymalna skuteczność ustekinumabu, -7,5%);
- III (brak dyskontowania kosztów i efektów, -7,3%);
- XXXI (chorzy nie mogą być ponownie włączani do programu lekowego, -6,3%);
- XVI (maksymalny czas leczenia równy 48 tygodni, -5,5%).

Analogicznie, w większości z wymienionych wariantów zmniejszenie wartości ICUR wynika głównie z przyjęcia założeń związanych m.in. ze zwiększeniem skuteczności ustekinumabu oraz jego wpływu na jakość życia. Również rozszerzenie jego stosowania do wszystkich chorych z odpowiedzią PASI co najmniej 50% poprawia wynik końcowy analizy. W pozostałych wariantach analizy wrażliwości, obserwowane zmiany ICUR nie przekraczają 5% procent, co pozwala wnioskować, że parametry takie, jak na przykład ryzyko zgonu w grupie chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie, czy prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych, nie mają realnego wpływu na koszty efektywności ocenianych scenariuszy u chorych z łuszczycą, z PASI w zakresie od > 10 do 18 punktów. Wydaje się, że największe znaczenie dla poziomu opłacalności ustekinumabu stosowanego w leczeniu łuszczycy ma jego dostępność dla chorych – im większy zakres populacji objętej leczeniem i im dłużej trwa stosowanie ustekinumabu, tym lepszy wynik kosztów efektywności.

W dodatkowym, wielokierunkowym wariancie analizy wrażliwości oceniono koszty efektywności wydłużenia maksymalnego czasu leczenia ustekinumabem z 48 do 104 tygodni, przy założeniu, że wcześniej program lekowy zostanie rozszerzony o populację PASI od > 10 do 18 (łączna populacja PASI > 10 punktów). Uzyskany wynik wynosi 258 398,93 zł/QALY.

Wykres 27. Wartości parametrów ICUR w kolejnych wariantach analizy wrażliwości – UST104 (bez RSS) vs SoC.



0 – wariant podstawowy.

Analiza wrażliwości wykazała niewielką asymetrię uzyskanych wyników przejawiającą się większą liczbą wartości ICUR wyższych od wariantu podstawowego. Niemniej jednak, zmiany te w większości

przypadków były niewielkie i maksymalna wartość parametru ICUR wyniosła 345,8 tys. zł/QALY. Można, więc wnioskować, że uzyskano dobrą stabilność modelu oraz niewielką zmienność wyników w analizowanych wariantach.

1.7 Dyskusja

Łuszczyca jest niezakaźną chorobą grudkowo-złuszczającą związaną z procesami zapalno-proliferacyjnymi w skórze, o przebiegu przewlekłym i nawrotowym (*Kowzan-Korman 2003*). Należy do grupy chorób autoimmunologicznych, o charakterze dziedzicznym. Nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, aczkolwiek wywiera ogromny wpływ na stan psychiczny, fizyczny i socjalny chorego. Może doprowadzić do kalectwa fizycznego i znacznego obniżenia komfortu życia (*Łuczowska 2005*). Z odnalezionych badań klinicznych wynika, że konsekwencją stanu psychicznego chorych może być jednak zwiększone ryzyko zgonu (*Gelfand 2007*).

W chwili obecnej lek Stelara® jest finansowany ze środków publicznych (wraz z innymi lekami biologicznymi) w ramach programu lekowego. Program skierowany jest do dorosłych pacjentów, u których stwierdza się wyjściowo następujące nasilenie procesu łuszczycowego (*MZ 26/08/2015*):

- według skali PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) > 18 punktów,
- według skali BSA (*Body Surface Area involved*) > 10%,
- według skali DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) > 10 punktów.

W aktualnym programie lekowym chorzy mogą otrzymywać ustekinumab maksymalnie przez 48 tygodni. Z analizy skuteczności ustekinumab, wykonanej w podgrupie pacjentów obecnie niekwalifikujących się do programu lekowego (niepełniający kryterium PASI) wynika, że lek ten działa praktycznie tak samo dobrze u chorych z PASI > 18 punktów, jak i z PASI < 18 punktów. Oznacza to, że istnieją pacjenci, którzy z dużym prawdopodobieństwem odniełoby zblizoną korzyść kliniczną, jak ci obecnie leczeni. Dodatkowo, te same badania kliniczne wskazują, że długotrwałe stosowanie leczenia zapewnia utrzymanie stałego poziomu odpowiedzi i poprawę objawów choroby, a wstrzymanie leczenia prowadzi nieuchronnie do pogorszenia się stanu chorego.

Mając to na uwadze, celem wniosku refundacyjnego jest uzyskanie rozszerzenia obecnego programu lekowego w 2 głównych aspektach:

- umożliwienie stosowania leczenia ustekinumabem chorym z ciężkim nasileniem objawów, niekwalifikujących się obecnie do programu lekowego z powodu wyjściowej wartości wskaźnika PASI w zakresie od > 10 do 18 punktów, jednocześnie spełniających kryteria wartości minimalnej BSA > 10% i DLQI > 10 punktów,
- wydłużenie czasu leczenia w programie z 48 do maksymalnie 104 tygodni, w przypadku uzyskania adekwatnej odpowiedzi po 28 tygodniach terapii.

W związku z powyższym niniejsza analiza została wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab), stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z ciężką postacią łuszczycy plackowatej w ramach wnioskowanego projektu programu leczenia.

Głównym komparatorem dla ustekinumabu w populacji chorych z łuszczycą z wyjściowym PASI od > 10 do 18 punktów jest refundowany od niedawna w programie lekowym infliksymabu. Jednakże należy zaznaczyć, że nie istnieją dostępne dane porównujące skuteczność ustekinumabu z infliksymabem w rozważanej populacji. Wyniki skuteczności w ściśle wnioskowanej populacji chorych z łuszczycą z wyjściowym PASI od > 10 do 18 punktów dostępne są wyłącznie dla porównania ustekinumabu z leczeniem standardowym. Z tego względu dodatkowo w ramach analizy wykonano porównanie z leczeniem standardowym.

Proponowane rozszerzenie programu lekowego z udziałem ustekinumabu implikuje więc porównanie następujących opcji terapeutycznych w leczeniu ciężkiej łuszczycy plackowatej (w odniesieniu do populacji chorych z wyjściowym PASI od > 10 do 18 punktów), które zostały uwzględnione w analizie ekonomicznej:

- leczenie ustekinumabem vs leczenie infliksymabem w ramach programu lekowego, z jednoczesnym wydłużeniem maksymalnego czasu leczenia UST w programie do 104 tygodni (UST104 vs INF).
- leczenie ustekinumabem w ramach programu lekowego z jednoczesnym wydłużeniem maksymalnego czasu leczenia w programie do 104 tygodni vs leczenie standardowe (UST104 vs SoC).

Informacje na temat utrzymywania się efektywności ustekinumabu w dłuższym okresie stosowania lub przerwaniu leczenia u chorych z dobrą odpowiedzią na leczenie odnaleziono w badaniu *PHOENIX 1*. W 40. tygodniu tego badania chorzy dobrze reagujący na terapię ustekinumabem, uzyskujący poprawę PASI ≥ 75 w 28. i 40. tygodniu poddawani byli ponownej randomizacji: kontynuowali stosowanie leku bez zmiany dawki albo przerywali terapię. U pacjentów kontynuujących terapię ustekinumabem skuteczność leku utrzymywała się na podobnym poziomie w okresie do 5 lat obserwacji (u ok. 80% chorych PASI 75 utrzymała się do 5 lat). Z kolei u chorych przerywających terapię utrata odpowiedzi PASI 75 wystąpiła u ponad połowy chorych już w okresie do 16 tygodni po wycofaniu leczenia. Większość z tych chorych uzyskała ponownie PASI 75 w okresie do 12 tygodni od wznowienia terapii ustekinumabem. Ponowne rozpoczęcie terapii ustekinumabem u chorych dobrze odpowiadających na wcześniejsze stosowanie tego leku może się wiązać z szybkim uzyskaniem poprawy

klinicznej. Dobra odpowiedź w 28. oraz 40. tygodniu terapii może, więc prognozować korzyści z dalszego leczenia, a biorąc pod uwagę subiektywną poprawę jakości życia związaną z uzyskaniem wysokiego PASI, wydłużenie okresu leczenia ustekinumabem z 48 do 104 tygodni w proponowanym programie lekowym znacznie przyczyni się do utrzymania dobrej jakości życia chorych odpowiadających dobrze na terapię ustekinumabem, przy minimalnym ryzyku niepowodzenia dłuższej terapii.

Pomimo dostępu do dodatkowych danych, nie udało się ustalić efektywności dalszego leczenia (tzn. leczenia po 40. tygodniu) u chorych z częściową odpowiedzią na leczenie i jednoczesną poprawą DLQI o ≥ 5 punktów w 40. tygodniu terapii. W badaniu *PHOENIX 2* przedstawiono jednak informacje o chorych z częściową odpowiedzią na leczenie (bez względu na poprawę DLQI). Około 20% chorych z tego badania uzyskało tylko częściową odpowiedź w 40. tygodniu (PASI od 50 do < 75), kontynuacja terapii ustekinumabem podawanym co 12 tygodni wiązała się z poprawą odpowiedzi: PASI 75 po 52 tygodniach terapii uzyskało około 30% pacjentów. Wyniki z dłuższego okresu leczenia sugerują zwiększenie częstości odpowiedzi, jednak mogą być zaburzone zmianą częstości dawkowania leku, która jednak nie jest zgodna z zapisami charakterystyki produktu leczniczego Stelara®. Kontynuowanie stosowania ustekinumabu, z jednoczesną intensyfikacją dawkowania na co 8 tygodni, u chorych wykazujących częściową odpowiedź w ocenie PASI (≥ 50 do < 75) po 40 tygodniach leczenia (ang. *partial responders*), pozwala na uzyskanie stabilnej częstości występowania poprawy klinicznej PASI 75 w kolejnych latach terapii i wystąpienie tej odpowiedzi u ponad połowy osób otrzymujących dawkę 45 lub 90 mg po 5 latach obserwacji. Z drugiej strony intensyfikowanie dawkowania ustekinumabu, w porównaniu z kontynuowaniem zalecanego schematu leczenia, przynosi dodatkowe korzyści kliniczne u chorych z częściową odpowiedzią jedynie w przypadku zastosowania większej dawki leku (90 mg) i efekt ten występuje stosunkowo szybko – po około 12 tygodniach od modyfikacji częstości dawkowania (po około 1 roku obserwacji). Jednak w perspektywie 5-letniej stosowanie obu dawek ustekinumabu daje podobne, zadowalające efekty pod względem odsetka chorych z poprawą kliniczną PASI 75, co sugeruje osłabienie zależności „dawka-efekt” w dłuższym okresie, głównie za przyczyną zwiększania się w czasie częstości tej odpowiedzi u pacjentów, którzy rozpoczęli terapię od dawki 45 mg ustekinumabu. Dodatkowo długotrwałe stosowanie ustekinumabu uzasadnia wysoki odsetek (około 80%) odpowiedzi PASI 75 po 5 latach u chorych, którzy wykazywali wczesną odpowiedź na leczenie (PASI 75 w 40 tygodniu obserwacji, z ang. *initial responders*). Wyniki te wskazują na możliwość uzyskania korzystnego efektu terapeutycznego w przypadku wydłużenia terapii ustekinumabem do 104 tygodnia leczenia w populacji pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie, ale efekt nie jest aż tak duży jak w przypadku populacji z dobrą odpowiedzią w 40. tygodniu leczenia. Brak jest informacji o skuteczności ustekinumabu po 40. tygodniu leczenia w populacji z częściową odpowiedzią oraz poprawą jakości życia o 5 lub więcej punktów w skali DLQI, ale wiadomo że w 40. tygodniu leczenia

chorzy ci uzyskują poprawę PASI o około 67-70% (według danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny dla badania *PHOENIX 1*). Wprowadzenie dodatkowego kryterium (tzn. wymogu poprawy jakości życia ≥ 5 punktów DLQI) może skutkować selekcją pacjentów, którzy już przy niewielkiej poprawie PASI (rzędu 50%), uzyskują znamiennej poprawę jakości życia – w przypadku takich chorych, nawet jeśli nie uzyskają większej poprawy PASI, ale utrzymają częściową odpowiedź, poprawa jakości życia będzie na tyle istotna, by chory mógł odnieść znaczne korzyści z wydłużenia czasu terapii do 104 tygodni.

Wydłużenie okresu leczenia ustekinumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego nie powinno również wpływać na zwiększenie częstości występowania istotnych z klinicznego punktu widzenia działań niepożądanych. Długoterminowe stosowanie terapii ustekinumabem (niezależnie od dawki i schematu dawkowania) odznacza się akceptowalnym profilem toksyczności, a rodzaj obserwowanych działań niepożądanych zbliżony jest do tych występujących w czasie 12-tygodniowego leczenia. Ponadto w próbach *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* nie zaobserwowano wystąpienia nowych działań niepożądanych w okresie 5-letnim w porównaniu z krótszymi okresami obserwacji. Co prawda ich częstość jest nieznacznie większa, ale wynika to z naturalnie dłuższej ekspozycji na lek.

Biorąc pod uwagę wpływ rozważanego problemu zdrowotnego na jakość i długość życia chorych oraz istotne różnice w skuteczności leczenia między ocenianą interwencją (ustekinumab), a komparatorami (INF, SoC) w badaniach klinicznych, za najbardziej odpowiednią technikę analityczną w ocenie ekonomicznej ustekinumabu uznano analizę kosztów-użyteczności (CUA). Zgodnie z minimalnymi wymaganiami, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*), analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P), uwzględniając bezpośrednie koszty medyczne związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Ponieważ jednak w analizie kosztów znacząca większość kategorii kosztowych nie zawiera dopłat pacjentów, i ewentualne różnice w wynikach między perspektywami byłyby zaniedbywalne, zdecydowano się w analizie traktować obie perspektywy jako równoważne (PPP+P=PPP). Ponieważ łuszczycy pospolita jest chorobą przewlekłą, a wyniki i koszty terapii ustekinumabem ujawniają się w ciągu całego życia chorego w analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% rocznie dla kosztów i 3,5% rocznie dla wyników zdrowotnych.

W aktualnie obowiązującym programie lekowym kryterium ponownego włączenia do programu dla wskaźnika PASI musi być większa niż 10, natomiast w proponowanym programie lekowym wskaźnik

PASI musi być większy niż 8 (MZ 26/08/2015). Założono, że zmiana tego parametru nie wpływa znacząco na otrzymane wyniki analizy ekonomicznej i ostatecznie nie została uwzględniona.

Wśród parametrów zastosowanego modelu kluczowe znaczenie mają dwa aspekty: skuteczność ocenianych terapii i ich wpływ na jakość życia chorych z łuszczycą oraz zużycie zasobów związanych z procesem leczenia tego schorzenia w Polsce. Najistotniejszym wnioskiem z wykonanych analiz jest fakt, że ustekinumab w populacji docelowej działa podobnie dobrze, jak w populacji już obecnie leczonej w ramach programu lekowego. Z drugiej strony, należy pamiętać, że relacja kosztów terapii biologicznych do kosztów leczenia standardowego w Polsce jest wysoka, co powoduje, że wdrożenie rozszerzonego programu lekowego dla chorych z łuszczycą wymaga dodatkowych nakładów z budżetu płatnika publicznego w przeliczeniu na jednego pacjenta. [REDACTED]

[REDACTED] Analiza wrażliwości wykazała wysoką stabilność modelu, gdyż w żadnym z wariantów obliczeniowych zmiana wartości parametru ICUR nie przekraczała 100% wartości z wariantu podstawowego.

Podsumowując, rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) poprzez objęcie programem lekowym grupy chorych, którzy się do niego nie kwalifikują ze względu na zbyt niską punktację PASI (od > 10 do 18 punktów) oraz wydłużenie obecnej maksymalnej granicy jednorazowej terapii ustekinumabem z 48 do 104 tygodni jest strategią kosztowo efektywną w warunkach polskich, pod warunkiem uwzględnienia proponowanego mechanizmu dzielenia ryzyka.

[REDACTED] Z przeprowadzonej analizy wrażliwości wynika, że generalnie im większy zakres populacji objętej leczeniem i im dłużej trwa stosowanie ustekinumabu, tym lepszy uzyskiwany wynik wskaźnika kosztów użyteczności. Można, zatem wnioskować, że z punktu widzenia pacjentów z łuszczycą wydłużenie terapii oraz możliwość powrotów na leczenie po wystąpieniu utraty odpowiedzi jest bardzo korzystne, a obserwowany zysk kliniczny jest na tyle duży, że rekompensuje wzrost wydatków płatnika, i terapia ustekinumabem pozostaje kosztowo-efektywna.

1.8 Ograniczenia analizy

Podsumowując, główne ograniczenia wykonanej analizy sprowadzają się do następujących zagadnień:

- dostępne wyniki skuteczności ustekinumabu pochodzą z analizy podgrupy z badania *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*, nie zostało zidentyfikowane badanie, które zostało przeprowadzone ściśle w tej populacji;
- populacja włączona do badania *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* spełniała kryterium włączenia PASI przynajmniej 12 punktów. Oznacza to, że dostępne wyniki skuteczności dotyczą podgrupy z PASI 12-18, a nie z PASI 10-18 punktów. Ponieważ nie są dostępne żadne dane dotyczące skuteczność ustekinumabu u chorych z PASI powyżej 10 punktów, uznano, że jeżeli skuteczność ustekinumabu w *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* jest zbliżona w podgrupach > 18 i ≤ 18 , to również skuteczność w podgrupie 10-12 nie będzie odbiegać.
- nie jest dostępna kompletna charakterystyka polskiej populacji chorych z łuszczycą spełniającej kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego, szczególnie w kontekście oceny jakości życia wg skali DLQI;
- oszacowanie indeksów użyteczności dla chorych z łuszczycą na kolejnych etapach przebiegu choroby wykonane jest kilkietapowo, poprzez przybliżenie korelacji PASI-DLQI i DLQI-EQ5D, czego skutkiem jest zacieranie się różnic między porównywanymi schematami leczenia i być może zaniżenie rzeczywistego wpływu tego leczenia na jakość życia chorych z łuszczycą;
- oszacowanie kosztów leczenia standardowego ciężkiej łuszczycy w Polsce obarczone są niepewnością, ponieważ opierają się na opinii eksperta klinicznego o zużyciu zasobów systemu opieki zdrowotnej, niemniej jednak w analizie wrażliwości zmiany wartości wskaźnika ICUR wywołane przyjęciem skrajnych założeń dla tego parametru mieszczą się w przedziale od -4,4% do +9,0%.

- Balogh 2014** Balogh O, Brodsky V, Gulacsi L, Heredi E, Herszenyi K, Jokai H, Karpati S, Baji P, Remenyik E, Szegedi A, Hollo P. Cost-of-illness in patients with moderate to severe psoriasis: a cross-sectional survey in Hungarian dermatological centres. *Eur J Health Econ* 2014; 15 Suppl 1:S101-9
- Betts 2012** Betts K, Yan Y, Sundaram M, Hengst N, Wolff M, Bensimon AG. Cost-effectiveness of biologic therapies for the treatment of moderate to severe psoriasis in Germany. *Value Health* 2012; 15(1900-01-01):A570
- Betts 2013** Betts KA, Sundaram M, Mughal F, Yan SY, Signorovitch J, Wang K, Wu EQ. Cost-effectiveness of biologic therapies for the treatment of moderate to severe psoriasis in the United Kingdom. *Value Health* 2013; 16(7):A505-A506
- Blome 2013** Blome C, Beikert FC, Rustenbach SJ, Augustin M. Mapping DLQI on EQ-5D in psoriasis: transformation of skin-specific health-related quality of life into utilities. *Arch Dermatol Res* 2013; 305(3):197-204
- Bonafede 2013a** Bonafede M, Joseph GJ, Princic N, Harrison DJ. Annual acquisition and administration cost of biologic response modifiers per patient with rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. *J Med Econ* 2013; 16(9):1120-1128
- Bonafede 2013b** Bonafede MM, Joseph G, Princic N, Harrison DJ. Cost per treated patient for biologics in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, psoriasis and ankylosing spondylitis using claims data. *Value Health* 2013; 16(1899-12-31):A220
- Bottomley 2007** Bottomley JM, Auland ME, Morais J, Boyd G, Douglas WS. Cost-effectiveness of the two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate compared with commonly used topical treatments in the management of moderately severe plaque psoriasis in Scotland. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(8):1887-1901
- Brazier 2009** Brazier N, Pan F, Shear N, Jivraj F, Schenkel B, Brown R. Cost-effectiveness of ustekinumab versus etanercept in severe plaque psoriasis patients: A canadian perspective. *Value Health* 2009; 12(7):A457
- Chaudhari 2001** Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet (London, England)* 2001; 357(9271):1842-1847
- Cheng 2014** Cheng J, Feldman SR. The cost of biologics for psoriasis is increasing. *Drugs Context* 2014; 3:212266
- Chi 2014a** Chi C-C, Wang S-H. Cost-efficacy of biologic therapies for moderate to severe psoriasis from the perspective of the Taiwanese healthcare system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23:5
- Chi 2014b** Chi C-C, Wang S-H. Efficacy and cost-efficacy of biologic therapies for moderate to severe psoriasis: A meta-analysis and cost-efficacy analysis using the intention-to-treat principle. *BioMed Res Int* 2014; 2014
- ChPL Celestone 2010** Charakterystyka Produktu leczniczego Celestone 2010.
Dostęp on-line: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Celestone.pdf>
Data ostatniego dostępu: 17 marzec 2013 rok.

- ChPL Stelara 2015** Charakterystyka produktu leczniczego Stelara z dnia 13.08.2015 rok.
Dostęp on-line: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf
Data ostatniego dostępu: 31sierpień 2015 rok
- Currie 2007** Currie C.J., Conway P. Evaluation of the association between EQ5D utility and Dermatology Life Quality Index (DLQI) score in patients with psoriasis. *Value in Health* 2007; 10(6):PSK11.
- Dauden 2009** Dauden E, Griffiths CE, Ortonne JP, Kragballe K, Molta CT, Robertson D, Pedersen R, Estojak J, Boggs R. Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(12):1374-1382
- Domenech 2014** Domenech NL, Ramio E, Llobet JS, Regana MS, Sola M, Sancho MI, Redonnet MS. Cost-effectiveness of maintenance treatment for 1 year with biologic drugs for moderate to severe psoriasis in the dermatology department of a university hospital. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(5):AB166
- Dominguez-Gil 2011** Dominguez-Gil A, Moreno D, Garcia D, Campo C. Annual cost of biological therapies for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in Spain. *Value Health* 2011; 14(7):A505
- D'Souza 2015** D'Souza LS, Payette MJ. Estimated cost efficacy of systemic treatments that are approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2015
- Elewski 2004** Elewski BE, Boh E, Papp K, Zitnik R. Efficacy and safety of etanercept in patients with psoriasis: results of a global phase 3 study. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:159.
- Feldman 2005** Feldman S.R., Gordon K.B., Bala M., Evans R., Li S., Dooley L.T., Guzzo C., Patel K., Menter A., Gottlieb A.B. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *British Journal of Dermatology* 2005;152:954–960.
- Feldman 2010** Feldman SR, Augustin M, Martin S, Szapary P, Schenkel B. Cost per responder of ustekinumab versus etanercept in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Analysis from the accept trial. *Value Health* 2010; 13(3):A147
- Fernandes 2012a** Fernandes RA, Takemoto MLS, Amaral LM, Cruz RB, Mould JF, Fujii RK, Brandt H, Almeida GR, Manfrin DF. Economic analysis of etanercept as paused therapy in moderate to severe psoriasis from a public perspective in Brazil. *Value Health* 2012; 15(4):A252
- Fernandes 2012b** Fernandes RA, Takemoto MLS, Amaral LM, Cruz RB, Mould JF, Nunez SM, Gutierrez-Ardila MV. Economic analysis of etanercept as continuous or paused therapy in moderate to severe psoriasis from a public perspective in Colombia. *Value Health* 2012; 15(4):A252
- Fernandes 2012c** Fernandes RA, Takemoto MLS, Amaral LM, Cruz RB, Mould JF, Rodriguez JC. Economic analysis of etanercept as continuous or paused therapy in moderate to severe psoriasis from a public perspective in Venezuela. *Value Health* 2012; 15(4):A251-A252
- Ferrandiz 2012** Ferrandiz C, Garcia A, Blasco AJ, Lazaro P. Cost-efficacy of adalimumab, etanercept, infliximab and ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(6):768-777
- Fragoulakis 2015** Fragoulakis V, Raptis E, Vitsou E, Maniadaakis N. Annual biologic treatment cost for new and existing patients with moderate to severe plaque psoriasis in Greece. *Clin Outcomes Res* 2015; 7:73-83

- Gelfand 2007** Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. Arch Dermatol. 2007;143(12):1493–1499.
- Ghatnekar 2012** Ghatnekar O, Ljungberg A, Wirestrand LE, Svensson A. Costs and quality of life for psoriatic patients at different degrees of severity in southern Sweden - a cross-sectional study. Eur J Dermatol 2012; 22(2):238-245
- Gospodarevskaya 2009** Gospodarevskaya E, Picot J, Cooper K, Loveman E, Takeda A. Ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. Health Technol Assess 2009; 13 Suppl 3:61-66
- Gottlieb 2003** Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. Arch Dermatol 2003;139:1627–32.
- Gottlieb 2004 (SPIRIT)** Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D, Bala M, Marano CW, Menter A. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol 2004; 51(4):534-542
- Guerin 2014** Guerin A, Wang K, Sundaram M. Higher health care costs and dose escalation rates in psoriasis patients treated with ustekinumab compared to adalimumab. J Am Acad Dermatol 2014; 70(5):AB171
- Guh 2010** Guh D, Papp K, Lynde C, Bansback N, Zhang W, Qian H, Martel MJ, Goyette A, Teixeira H, Anis A. Impact of adalimumab on quality of life and depression in psoriasis patients: Results from PRIDE. Value Health 2010; 13(3):A148
- GUS 2014a** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012
Dostęp on-line: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html>
Data ostatniego dostępu: 15 marzec 2015 rok
- GUS 2014b** Szałtys D, Motrenko-Makuch L, Rutkowska L. Trwanie Życia w 2013 roku. Główny Urząd Statystyczny, Departament Badań Demograficznych. Warszawa 2014
Dostęp on-line: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/>.
Data ostatniego dostępu: 10 marzec 2015 rok.
- GUS 2015a** Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 13 stycznia 2011 r. w sprawie średniorocznego wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych ogółem w 2010 r.
Dostęp on-line: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-sredniorocznego-wskaznika-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-ogolem-w-2010-r-,163,1.html>
Data ostatniego dostępu: 25 marzec 2015 rok
- GUS 2015b** Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 13 stycznia 2012 r. w sprawie średniorocznego wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych ogółem w 2011 r.
Dostęp on-line: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-sredniorocznego-wskaznika-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-ogolem-w-2011-r-,70,1.html>
Data ostatniego dostępu: 25 marzec 2015 rok
- GUS 2015c** Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 15 stycznia 2013 r. w sprawie średniorocznego wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych ogółem w 2012 r.
Dostęp on-line: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-sredniorocznego-wskaznika-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-ogolem-w-2012-r-,20,1.html>
Data ostatniego dostępu: 25 marzec 2015 rok

- GUS 2015d** Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 15 stycznia 2014 r. w sprawie średniorocznego wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych ogółem w 2013 r. Dostęp on-line: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-sredniorocznego-wskaznika-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-ogolem-w-2013-r-,50,1.html>
Data ostatniego dostępu: 25 marzec 2015 rok
- GUS 2015e** Komunikat Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 15 stycznia 2015 r. w sprawie średniorocznego wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych ogółem w 2014 r. Dostęp on-line: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/komunikat-w-sprawie-sredniorocznego-wskaznika-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-ogolem-w-2014-r-,50,2.html>
Data ostatniego dostępu: 25 marzec 2015 rok
- Hawro 2014** Hawro T, Zalewska A, Hawro M, Kaszuba A, Królikowska M, Maurer M. Impact of psoriasis severity on family income and quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Mar;29(3):438-43.
- Henseler 2008** Henseler T, Schmitt-Rau K. A comparison between BSA, PASI, PLASI and SAPASI as measures of disease severity and improvement by therapy in patients with psoriasis. *Int J Dermatol.* 2008 Oct;47(10):1019-23.
- Heredi 2014** Heredi E, Rencz F, Balogh O, Gulacsi L, Herszenyi K, Hollo P, Jokai H, Karpati S, Pentek M, Remenyik E, Szegedi A, Brodsky V. Exploring the relationship between EQ-5D, DLQI and PASI, and mapping EQ-5D utilities: a cross-sectional study in psoriasis from Hungary. *Eur J Health Econ* 2014; 15 Suppl 1:S111-9
- Howe 2014** Howe A, Eyck LT, Dufour R, Shah N, Harrison DJ. Treatment patterns and annual drug costs of biologic therapies across indications from the humana commercial database. *J Manag Care Pharm* 2014; 20(12):1236-1244
- Hrehorów 2007** Hrehorów E, Reich A, Szepietowski J. Jakość życia chorych na łuszczycę: zależność od świądu, stresu i objawów depresyjnych. *Dermatologia Kliniczna* 2007, 9 (1): 19-23.
- Igarashi 2013** Igarashi A, Kuwabara H, Fahrbach K, Schenkel B. Cost-efficacy comparison of biological therapies for patients with moderate to severe psoriasis in Japan. *J Dermatol Treat* 2013; 24(5):351-355
- Janssen 2015** Nieopublikowane dane z PHOENIX 1 i PHOENIX 2 udostępnione przez podmiot odpowiedzialny. Wyniki dla populacji ogólnej oraz w podgrupach: z wyjściowym PASI ≤ 18, PASI > 18 w populacji chorych o masie ciała ≤ 100 kg (oddzielnie dla dawek: 45 mg i 90 mg) oraz w populacji chorych o masie ciała > 100 kg (oddzielnie dla dawek: 45 mg i 90 mg), z okresu 12, 28, 40 tygodni leczenia.
- Janssen-Cilag 2009** Psoriasis - ustekinumab: Manufacturer submission - Janssen-Cilag. Ustekinumab (Stelara®) for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in England & Wales. Styczeń 2009. Dane dostarczone przez Podmiot Odpowiedzialny.
- Kalb 2013** Kalb RE, Blauvelt A, Sofen HL, Chevrier M, Amato D, Calabro S, Wang J, Schenkel B, Gottlieb AB. Effect of infliximab on health-related quality of life and disease activity by body region in patients with moderate-to-severe psoriasis and inadequate response to etanercept: Results from the PSUNRISE trial. *J Drugs Dermatol* 2013; 12(8):874-880
- Kanikowska 2008** Kanikowska A, Michalak M, Pawlaczyk M. Zastosowanie oceny jakości życia chorych na łuszczycę w praktyce lekarskiej. *Nowiny Lekarskie* 2008, 77, 3, 195-203.
- Kimball 2012 (PHOENIX 1)** Kimball AB. Infection rates in the ustekinumab psoriasis clinical trial program: Update with up to 4 years of follow-up. American Academy of Dermatology 70th Annual Meeting, 16-20 March 2012, San Diego, CA.

- Kimball 2013 (PHOENIX 1)** Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, Yeilding N, Li S, Szapary P, Gordon KB. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(12):1535-1545.
- Knight 2012** Knight C, Mauskopf J, Ekelund M, Singh A, Yang S, Boggs R. Cost-effectiveness of treatment with etanercept for psoriasis in Sweden. *Eur J Health Econ* 2012; 13(2):145-156
- Kowalewska 2010** Kowalewska B, Krajewska-Kułak E, Wrońska I, Niczyporuk W, Sobolewski M. Samoocena jakości życia przez pacjentów z problemami skórnymi. *Dermatologia Kliniczna* 2010, 12 (2): 106-113.
- Kowzan-Korman 2003** Kowzan-Korman A. Łuszczycyca – etiologia i leczenie. *Nowiny Lekarskie* 2003;72(3): 223-227.
- Laki 2013** Laki J, Monok G, Palosi M, Gajdacs JZ. Economical aspect of biological therapy in inflammatory conditions in Hungary. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13(3):327-337
- Langley 2010 (PHOENIX 2)** Langley RG, Feldman SR, Han C, et al. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010;63(3):457-465.
- Langley 2014 (PHOENIX 2)** Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, Hsu MC, You Y, Poulin Y, Korman N, Prinz JC, Reich K, The PHOENIX 2 Investigators. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Br. J. Dermatol.* 2014. doi:10.1111/bjd.13469.
- Langley 2014a** Langley RG, Signorovitch J, Wang K, Betts KA, Sundaram M, Mulani P, Yan S. Number needed to treat and cost per responder for biologic therapies for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(5):AB2
- Lazaro 2010** Lazaro P, Blasco AJ, Ferrandiz C, Garcia A, Liso J. Efficiency (cost/efficacy) of biologic agents in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Value Health* 2010; 13(1899-12-31):A147
- Lebwohl 2010 (PHOENIX 1)** Lebwohl M, Yeilding N, Szapary P, Wang Y, Li S, Zhu Y, Reich K, Langley RG, Papp KA. Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: rationale for dosing recommendations. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(4):571-579.
- Leonardi 2003** Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2014–22.
- Leonardi 2008 (PHOENIX 1)** Leonardi, C. L., A. B. Kimball, 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)." *The Lancet* 2008; 371(9625): 1665-1674.
- Liu 2012** Liu Y, Wu EQ, Bensimon AG, Fan CP, Bao Y, Ganguli A, Yang M, Cifaldi M, Mulani P. Cost per responder associated with biologic therapies for Crohn's disease, psoriasis, and rheumatoid arthritis. *Adv Ther* 2012; 29(7):620-634
- Lopez 2011** Lopez IG, Alonso AH, Gonzalez CGR, Romera IC, Lopez SP, Saez MS. Ustekinumab and TNF-inhibitors in the treatment of moderate to severe psoriasis. *EJHP Pract* 2011; 17(1):46-50
- Luger 2009** Luger TA, Barker J, Lambert J, Yang S, Robertson D, Foehl J, Molta CT, Boggs R. Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(8):896-904

- Łuczowska 2005** Łuczowska M, Żaba R. Łuszczycyca. Przew Lek 2005;7:38-49.
- Marcellusi 2012** Marcellusi A, Gitto L, Giannantoni P, Attina G, Sundaram M, Mennini FS. Economic evaluation of biologic treatments for moderate to severe psoriasis in Italy. Value Health 2012; 15(7):A570
- Martin 2011** Martin S, Feldman SR, Augustin M, Szapary P, Schenkel B. Cost per responder analysis of ustekinumab and etanercept for moderate to severe plaque psoriasis. J Dermatol Treat 2011; 22(3):138-143
- Mattei 2014** Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28(3):333-337
- Mehta 2010** Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. Eur. Heart J. 2010;31(8):1000–1006.
- Menter 2007 (EXPRESS II)** Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Arnold C, Gottlieb AB. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol 2007; 56(1):31.e1-15
- Morais 2010** Morais AD, Ribeiro F. Cost-effectiveness analysis of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis in the public health care system of Brazil. Value Health 2010; 13(7):A468
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 26/08/2015** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.42).
- NFZ 24/08/2015** Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do maja 2015 r.
- NFZ 48/2015** Zarządzenie nr 48/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- NFZ 79/2014** Zarządzenie nr 79/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
- NFZ 81/2014** Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 5 grudnia 2014 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
- NICE 2009** Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis. NICE 2009. Dostęp on-line: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta180>
Data ostatniego dostępu: 15 marzec 2015 rok

- Noppakun 2012** Noppakun N, Amaya-Guerra M, Robertson D, Yang S, Witcombe D, Thirunavukkarasu K, Molta CT, Boggs R. Subjects with psoriatic arthritis have worse quality of life and greater quality-of-life improvement on Etanercept therapy than subjects with psoriasis alone: The PRISTINE trial. *Australas J Dermatol* 2012; 53:55
- Norlin 2012** Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. Analysis of three outcome measures in moderate to severe psoriasis: a registry-based study of 2450 patients. *Br. J. Dermatol.* 2012;166(4):797–802.
- Obadno 2014** Obando CA, Desanvicente-Celis Z, Herrera JA, Moreira M, De Castro J. Cost-effectiveness analysis of ustekinumab compared with etanercept for the treatment of moderate to severe psoriasis in Costa Rica. *Value Health* 2014; 17(7):A607
- Omelyanovsky 2010** Omelyanovsky VV, Avksentieva MV, Sura MV, Zorin N, Hailov P, Hailov N. Cost-effectiveness of ustekinumab vs. infliximab for severe psoriasis. *Value Health* 2010; 13(7):A400
- Palotai 2010** Palotai T, Szepietowski 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;18(3):151–161.
- Pan 2011** Pan F, Brazier NC, Shear NH, Jivraj F, Schenkel B, Brown R. 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 Health* 2011;14(5):652-656
- Papp 2008 (PHOENIX 2)** 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.
- Papp 2012** Papp K, Sundaram M, Mulani PM, Bao Y. Further validation of the safe psoriasis control metric: A composite measure of benefit and risk in psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(4):AB193
- Papp 2014** Papp K, Poulin Y, Vieira A, Shelton J, Poulin-Costello M. Disease characteristics in patients with and without psoriatic arthritis treated with etanercept. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(5):581-589
- Parsi 2012** Parsi K, Chambers CJ, Armstrong AW. Cost-effectiveness analysis of a patient-centered care model for management of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(4):563-570
- Petit 2014** Petit V1, Makara-Studzińska M2, Pietrzak A3, Chodorowska G. Stygmatyzacja osób chorych na łuszczycę. *Pol Merkur Lekarski*, 2014; XXXVII (221); 301-304.
- Poulin 2009** Poulin Y, Langley R, Teixeira HD, Martel M-J, Cheung S. Biologics in the treatment of psoriasis: Clinical and economic overview. *J Cutaneous Med Surg* 2009; 13(SUPPL. 2):S49-S57
- Poulin 2014** Poulin Y, Sheth P, Gu Y, Teixeira HD. Health-related quality of life worsens disproportionately to objective signs of psoriasis after withdrawal of adalimumab therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2014; 4(1):33-42
- Reich 2005 (EXPRESS)** Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet (London, England)* 2005; 366(9494):1367-1374
- Reich 2009** Reich K, Segaeert S, Van de Kerkhof P, Durian C, Boussuge MP, Paolozzi L, Wajdula J, Boggs R. Once-weekly administration of etanercept 50 mg improves patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Dermatology* 2009; 219(3):239-249

- Reich 2011** Reich K, Tsaneva M, Sundaram M, Bao Y. ABT-874 versus methotrexate in moderate to severe psoriasis: Effects on health-related quality-of-life outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64(2):AB156
- Reich 2011a (PHOENIX 2)** Reich K, Schenkel B, Zhao N, Szapary P, Augustin M, Bourcier M, Guenther L, Langley RG. Ustekinumab decreases work limitations, improves work productivity, and reduces work days missed in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 2. *J Dermatolog Treat* 2011; 22(6):337-347.
- Reich 2012** Reich K, Puig L, Luger T, Lambert J, Chimenti S, Girolomoni G, Nicolas JF, Kragballe K, Mistry S, Bergmans P, Thompson G, Barker J, Paul C. Long-term improvement in patient-reported outcomes after transition from methotrexate to ustekinumab in moderate to severe psoriasis: Transit week 52 results. *Value Health* 2012; 15(7):A573
- Rencz 2014** Rencz F, Gulacsi L, Remenyik E, Szegedi A, Hollo P, Karpati S, Pentek M, Brodszky V. Subjective expectations regarding life expectancy and health-related quality of life in moderate to severe psoriasis patients. *Value Health* 2014; 17(7):A611
- Revicki 2008** Revicki D, Willian MK, Saurat J-H, Papp KA, Ortonne J-P, Sexton C, Camez A. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: Results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 158(3):549-557
- Riveros 2013** Riveros BS, Souza TT, Godoy RR, Garcia M, Goncnnullalves P, Rotta I, Otuki MF, Pontarolo R, Correr CJ. Biological agents in the treatment of moderate to severe psoriasis: A pharmacoeconomic analysis. *Value Health* 2013; 16(7):A726
- Riveros 2014** Riveros BS, Ziegelmann PK, Correr CJ. Cost-Effectiveness of Biologic Agents in the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: A Brazilian Public Health Service Perspective. *Value Health Reg Issues* 2014; 5:65-72
- Sawyer 2015** Sawyer LM, Wonderling D, Jackson K, Murphy R, Samarasekera EJ, Smith CH. Biological therapies for the treatment of severe psoriasis in patients with previous exposure to biological therapy: a cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics* 2015; 33(2):163-177
- Schabert 2013** Schabert VF, Korn J, Bilir P, DeKoven M, Harrison DJ, Joseph G. Cost per treated patient for biologics across adult indications using claims data. *Value Health* 2013; 16(3):A220
- Schaefer 2013** Schaefer C, Cappelleri JC, Cole J, Guenther S, Fowler J, Johnson S, Mamolo C. Burden-of-illness in moderate-to-severe psoriasis subjects seeking treatment: An overall descriptive assessment. *J Invest Dermatol* 2013; 133:S91
- Schmitt 2008** Schmitt J, Meurer M, Klön M, et al. Assessment of health states utilities of controlled and uncontrolled psoriasis and atopic eczema: a population-based study. *Br J Dermatol*. 2008;158: 351–9
- Schmitt-Rau 2010** Schmitt-Rau K, Rosenbach T, Radtke MA, Augustin M. Cost-effectiveness of biological therapy in remission induction of moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology* 2010; 221(3):236-242
- Secrest 2014** Secrest AM, Matinrazm A, Ferris LK. Efficacy, safety, and out-of-pocket costs are the most important factors to patients in choosing a psoriasis therapy. *J Clin Aesthetic Dermatol* 2014; 7(12):30-33

- Sejm 2014** iTV Sejm - transmisje archiwalne. Posiedzenie Parlamentarnego Zespołu ds. Łuszczycy. 24 wrzesień 2014 r., godz: 15:08-16:41.
Dostęp on-line:
http://www.sejm.gov.pl/sejm7.nsf/transmisje_arch.xsp#768CD7D2D4E6E9C3C1257D4E004D3ABD.
Data ostatniego dostępu: 15 marzec 2015 rok
- Shah 2014** Shah N, Harrison D, Wu N, Lee Y-C. Cost per treated patient for etanercept and ustekinumab in patients treated for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(5):AB166
- Shikiar 2006** Shikiar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: Results of a phase II study. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4
- Shikiar 2007** Shikiar R, Heffernan M, Langley RG, Willian MK, Okun MM, Revicki DA. Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: Patient-reported outcomes from a Phase II randomized controlled trial. *J Dermatol Treat* 2007; 18(1):25-31
- Signorovitch 2010a** Signorovitch J, Kantor E, Mulani P, Bao Y. Comparison of response rates and drug costs during maintenance therapy with adalimumab versus ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(3):AB125
- Signorovitch 2010b** Signorovitch J, Mulani P, Gupta S, Bao Y. Cost per responder for biologic treatment of psoriasis: Matching-adjusted comparison of adalimumab with etanercept, infliximab, and ustekinumab. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(3):AB3
- Sizto 2009** Sizto S, Bansback N, Feldman SR, Willian MK, Anis AH. Economic evaluation of systemic therapies for moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2009; 160(6):1264-1272
- Staidle 2011** Staidle JP, Dabade TS, Feldman SR. A pharmacoeconomic analysis of severe psoriasis therapy: a review of treatment choices and cost efficiency (Structured abstract). *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2011; 12(1900-01-07):2041-2054
- Statystyka JGP** Statystyka Jednorodnych Grup Pacjentów.
Dostęp on-line: <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>
- Stern 2011** Stern RS, Huibregtse A. Very severe psoriasis is associated with increased noncardiovascular mortality but not with increased cardiovascular risk. *J Invest Dermatol*. 2011 May;131(5):1159-66. Epub 2011 Jan 20.
- Strand 2011** Strand V, Hu A, Day R, Sloan V. Improved quality of life with apremilast (APR) in the treatment of psoriasis: Results from a phase IIb randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64(2):AB154
- Sura 2011** Sura M, Avxentyeva M, Omelyanovsky V, Zorin N, Hailov P. Cost-effectiveness of ustekinumab vs etanercept for severe psoriasis. *Value Health* 2011; 14(7):A506
- Szepietowski 2014** Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologiczno-ego. Część II: łuszczycza umiarkowana do ciężkiej. *Przegl Dermatol* 2014; 101: 455–472.
- Tangwongsiri 2014** Tangwongsiri D, Leartsakulpanitch J. Cost utility analysis of ustekinumab for the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis in Thailand. *Value Health* 2014; 17(7):A782-A783

- Tatar 2010** Tatar M, Sarioz F. Cost efficacy of ustekinumab in treatment of moderate to severe plaque psoriasis in Turkey. *Value Health* 2010; 13(3):A146-A147
- Terranova 2014** Terranova L, Mattozzi C, Richetta AG, Mantuano M, Cardosi L, Teruzzi C. Costs of therapy with biologics in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in the context of the Italian health-care system. *G Ital Dermatol Venereol* 2014; 149(1899-12-31):131-143
- Tomek 2009** Tomek D, Bielik J. Reimbursement of innovative drugs in Slovakia - Pharmacoeconomics of ustekinumab in psoriasis. *Value Health* 2009; 12(7):A386
- Torii 2010** Torii H, Nakagawa H. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Dermatol Sci* 2010; 59(1):40-49
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Valencia 2013** Valencia A, Hernandez A, Puig A. A cost-effectiveness model comparing sub-cutaneous biologic treatment for severe plaque psoriasis in Mexico. *Value Health* 2013; 16(7):A726
- Valencia-Mendoza 2012** Valencia-Mendoza A, Hernandez-Garduno A, Puig A. Cost-effectiveness of ustekinumab in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis in Mexico. *Value Health* 2012; 15(7):A513
- Vargas-Valenci 2011** Vargas-Valencia J, Sotelo-Guzman M, Mould-Quevedo JF, Mucino-Ortega E, Galindo-Suarez RM. A cost-effectiveness analysis of etanercept for the treatment of moderate and severe psoriasis in Mexico. *Value Health* 2011; 14(3):A55
- Vender 2012** Vender R, Lynde C, Gilbert M, Ho V, Sapra S, Poulin-Costello M. Etanercept improves quality of life outcomes and treatment satisfaction in patients with moderate to severe plaque psoriasis in clinical practice. *J Cutan Med Surg* 2012; 16(6):407-416
- Ventayol 2014** Ventayol P. Drug survival rates and cost of biological agents for the treatment of moderate to severe psoriasis in the balearic Islands (Spain). *Value Health* 2014; 17(7):A610
- Verma 2010** Verma S, Dharmarajan S, Yang Y. Modeling the cost-effectiveness of Ustekinumab for moderate to severe plaque psoriasis in US. *Value Health* 2010; 13(3):A147
- Villacorta 2013** Villacorta R, Hay JW, Messali A. Cost effectiveness of moderate to severe psoriasis therapy with etanercept and ustekinumab in the United States. *Pharmacoeconomics* 2013; 31(9):823-839
- Villscorta 2012** Villacorta R, Hay J, Messali A. Cost effectiveness of treatment with etanercept or ustekinumab for moderate to severe psoriasis. *Value Health* 2012; 15(4):A103
- Wang 2014** Wang S-H, Chi C-C, Hu S. Cost-efficacy of biologic therapies for moderate to severe psoriasis from the perspective of the taiwanese healthcare system. *Int J Dermatol* 2014; 53(9):1151-1156
- Weiss 2002** Weiss SC, Kimball AB, Liewehr DJ, Blauvelt A, Turner ML, Emanuel EJ. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(4):512-518
- Weiss 2006** Weiss SC, Rehmus W, Kimball AB. An assessment of the cost-utility of therapy for psoriasis. *Ther Clin Risk Manag* 2006; 2(3):325-328
- Weißenseel 2011** Weißenseel P. Ustekinumab improves quality of life outcomes in psoriasis patients transitioned from methotrexate regardless of transition strategy: Week 16 results from the TRANSIT study. *JDDG J German Soc Dermatol* 2011; 9(11):983

- Woolacott 2006** Woolacott N., Hawkins N., Mason A., Kainth A., Khadjesari Z., Vergel J.B., Misso K., Light K., Chalmers R., Sculpher M., Riemsma R. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2006; 10(46):1-233, i-iv.
- Wu 2010** Wu E, Signorovitch J, Mulani P, Bao Y. Comparative effectiveness of adalimumab versus ustekinumab treatment for psoriasis: Clinical efficacy, safety, and cost per responder. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(3):AB125
- Wu 2013** Wu J, Zhao M, Zheng ZZ, Zheng M, Yue N. Health utility and its affecting factors for patients with psoriasis in china. *Value Health* 2013; 16(3):A178.
- Wu 2014** Wu N, Lee Y-CD, Shah N, Harrison DJ. Cost of biologics per treated patient across immune-mediated inflammatory disease indications in a pharmacy benefit management setting: a retrospective cohort study. *Clin Ther* 2014;36(8):1231-1241, 1241.e1-3.
- Yang 2012** Yang HZ, Wang K, Jin HZ, Gao TW, Xiao SX, Xu JH, Wang BX, Zhang FR, Li CY, Liu XM, Tu CX, Ji SZ, Shen Y, Zhu XJ. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125(11):1845-1851
- Zalewska 2007** Zalewska A, Miniszewska J, Chodkiewicz J, Narbutt J. Acceptance of chronic illness in psoriasis vulgaris patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(2):235–242.
- Zalis'ka 2010** Zalis'ka O, Mandrik O. Pharmacoeconomics of innovative medicines for treatment of psoriasis in Ukraine. *Value Health* 2010; 13(7):A400
- Zhao 2013** Zhao M, Wu J, Zheng M, Zheng ZZ, Yue N. Validation and comparison of the SF-6d and EQ-5d in chinese patients with moderate to severe psoriasis. *Value Health* 2013; 16(3):A178
- Zhao 2014** Zhao Y, Cai B, Pike J, Korman N, Lobosco S. Impact of psoriasis disease severity and psoriasis-related pain, itching and scaling on patient reported quality of life and work productivity loss among US patients. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(5):AB172
- Zug 1995** Zug KA, Littenberg B, Baughman RD, Kneeland T, Nease RF, Sumner W, O'Connor GT, Jones R, Morrison E, Cimis R. Assessing the preferences of patients with psoriasis. A quantitative, utility approach. *Arch Dermatol* 1995; 131(5):561-568

Załączniki

Rozdział

III

3.1 Proponowany program lekowy

PROGRAM LEKOWY: USTEKINUMAB w leczeniu chorych na ciężką postać łuszczycy plackowatej (ICD 10: L 40.0)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p>A. Kryteria kwalifikacji:</p> <p>1. Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Zgłoszenie pacjenta do kwalifikacji odbywa się za pośrednictwem aplikacji komputerowej wskazanej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.</p> <p>2. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) pacjenci w wieku 18 lat i powyżej; 2) pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego; 3) pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami: <ol style="list-style-type: none"> a) PASI większym niż 10 oraz b) DLQI większym niż 10, oraz c) BSA większym niż 10; 4) pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych, a w przypadku pacjentów od 6 do 18 roku życia – co najmniej jednej metody klasycznej terapii ogólnej: <ol style="list-style-type: none"> a) leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 5mg/tydzień oceniane po trzech miesiącach, b) leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach, c) leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach, d) leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA), oceniane po trzech miesiącach (nie dotyczy pacjentów poniżej 18 roku życia) <p>- lub pacjenci, u których występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej, przy czym przeciwwskazania do stosowania terapii ogólnej muszą być oparte na Charaktery-</p>	<p>A. Dawkowanie:</p> <p>1. Pacjenci w wieku 18 lat i powyżej:</p> <p>Ustekinumab: Dawkę początkową 45 mg podać podskórnie, następnie 45 mg po 4 tygodniach, a potem 45 mg co 12 tygodni. U pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórnie, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni.</p>	<p>A. Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. morfologia krwi z rozmazem; 2. badanie ogólne moczu; 3. odczyn Biernackiego OB, 4. aminotransferaza asparaginianowa AspAT; 5. aminotransferaza alaninowa ALAT; 6. kreatynina i mocznik w surowicy; 7. próba tuberkulinowa lub test Quantiferon; 8. RTG klatki piersiowej z opisem (maksymalnie do 3 miesięcy przed kwalifikacją); 9. EKG z opisem (w przypadku pacjentów w wieku od 6 do 18 lat – do decyzji lekarza prowadzącego); 10. obecność antygenu HBS; 11. przeciwciała anti-HCV (w przypadku pozytywnego wyniku należy oznaczyć PCR HCV metodą ilościową); 12. przeciwciała anti-HIV; 13. przeciwciała przeciwko Borrelia burgdorferi; 14. USG jamy brzusznej; 15. ASO; 16. przeciwciała ANA; 17. VDRL; 18. konsultacje lekarskie w kierunku ognisk siejących (laryngologiczna, stomatologiczna, ginekologiczna); 19. wykluczenie ciąży; 20. wykonanie zdjęć miejsc dotkniętych łuszczycą (w celu dołączenia zdjęć-plików *.jpg do dokumentacji przekazywanej do Zespołu Koordynacyjnego); 21. CRP. 22. Masa ciała pacjenta. <p>B. Monitorowanie leczenia.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Monitorowanie terapii ustekinumabem - po 4 tygodniach (+/-7dni) od pierwszego podania leku, a następnie co 12 tygodni (+/-7dni), należy wykonać: <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologię krwi z rozmazem, 2) odczyn Biernackiego OB, 3) CRP, 4) aminotransferazę alaninową ALAT, 5) aminotransferazę asparaginianową AspAT,

stycie Produktu Leczniczego lub aktualnej wiedzy medycznej,

- lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie.

3. W przypadku kobiet i miesiączkujących dziewcząt wymagana jest zgoda na świadomą kontrolę urodzeń w czasie leczenia oraz przez 15 tygodni od podania ostatniej dawki ustekinumabu albo

B. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do udziału w programie:

1. ciąża lub laktacja;
2. nadwrażliwość na substancję czynną lub pomocniczą leku;
3. czynne lub utajone infekcje wirusowe, bakteryjne, grzybicze i pierwotniakowe, zwłaszcza zakażenia HIV, HBV i HCV oraz *Mycobacterium tuberculosis* (z wyjątkiem infekcji *Propionibacterium acnes* oraz nawrotowej opryszczki);
4. toczeń rumieniowaty układowy;
5. choroba demielinizacyjna;
6. ciężka niewydolności układu krążenia (NYHA III i NYHA IV);
7. czynna choroba nowotworowa lub choroba nowotworowa, której leczenie zakończono w ostatnich 5 latach (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry);
8. pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna.

C. Kryteria i warunki zmiany terapii:

1. u pacjenta będącego w trakcie terapii, u którego występuje adekwatna odpowiedź na zastosowane leczenie, terapię prowadzi się z użyciem substancji czynnej, która wywołała taką odpowiedź;
2. zmiana terapii na leczenie inną substancją czynną wymaga każdorazowo uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej;
3. zamiana terapii możliwa jest tylko w następujących przypadkach:
 - 1) wystąpienie nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze lub
 - 2) wystąpienie istotnych działań niepożądanych związanych z podaniem substancji czynnej, których uniknięcie jest możliwe po podaniu innej substancji czynnej, lub
 - 3) stwierdzenie innych,

- 6) stężenie kreatyniny w surowicy,
- 7) ocenę nasilenia zmian łuszczycowych w skali PASI, DLQI i BSA. Ponadto, w 28 tygodniu od podania pierwszej dawki ustekinumabu albo w 16 i 28 tygodniu od podania pierwszej dawki adalimumabu, a następnie w 40 tygodniu, do dokumentacji dołączyć zdjęcia- pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu. Leczenie może być kontynuowane u pacjentów, u których uzyskano adekwatną odpowiedź na leczenie ustekinumabem w 28, a następnie 40 tygodniu. Ostateczną decyzję o kontynuacji leczenia podejmuje lekarz prowadzący po uzyskaniu akceptacji Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej,

8) wywiad lekarski dotyczący efektów leczenia i możliwych działań niepożądanych;

2. co najmniej raz na 365 dni należy wykonać EKG i RTG klatki piersiowej lub test Quantiferon;
3. w przypadku pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność przeciwciał anty-HCV należy co 12 tygodni wykonać oznaczenie PCR HCV metodą ilościową.

C. Monitorowanie programu:

1. gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
 2. uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

<p>potwierdzonych badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania substancji czynnej leku biologicznego.</p> <p>D. Kryteria zakończenia udziału w programie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie stwierdzony w przypadku nieuzyskania poprawy klinicznej to znaczy: zmniejszenia wartości PASI o 75% albo nieuzyskania poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50-75% wraz z jednoczesnym nieuzyskaniem poprawy jakości życia ocenionej za pomocą skali DLQI (ew. CDLQI) o minimum 5 punktów lub 2. utrata odpowiedzi na leczenie po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie to znaczy <ol style="list-style-type: none"> a) PASI większy niż 10 w przypadku ustekinumabu lub większy niż 18 – w przypadku adalimumabu bądź etanerceptu, BSA większy niż 10 i DLQI (ew. CDLQI) większy niż 10, lub b) BSA większy niż 10 oraz c) DLQI (większy niż 10, lub 3. wystąpienie działań niepożądanych takich jak: <ol style="list-style-type: none"> a) reakcja alergiczna na lek; b) zakażenie o ciężkim przebiegu; c) objawy niewydolności nerek, serca, płuc, wątroby; d) pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna; e) stwierdzenie choroby nowotworowej; f) stwierdzenie wykładników wskazujących na rozwój ciężkiej choroby ogólnoustrojowej o podłożu autoimmunologicznym, jeżeli nie ustąpiły po przerwaniu terapii biologicznej bądź zastosowaniu odpowiedniego leczenia; g) inne, wymienione w przeciwwskazaniach do udziału w programie. <p>E. Określenie czasu leczenia w programie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu pacjenta z programu, zgodnie z kryteriami przedstawionymi w opisie przedmiotowego programu. Leczenie w ramach programu należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, jednak nie dłużej niż do 104 tygodni. 2. W uzasadnionych przypadkach potwierdzonych decyzją Zespołu 		
--	--	--

<p>Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, u niektórych pacjentów można zastosować w ramach programu terapię trwającą powyżej 104 tygodni przy czym długość trwania takiej terapii określa Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.</p> <p>3. Terapię i udział pacjenta w programie należy przerwać w przypadku nie uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie po 28 tygodniach od podania pierwszej dawki ustekinumabu. Decyzja o zakończeniu leczenia zostaje przekazana do Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.</p> <p>F. Kryteria ponownego włączenia do programu:</p> <p>1. Pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią, u którego osiągnięto co najmniej niską aktywność choroby, może być ponownie włączony do programu po zakwalifikowaniu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, jeżeli podczas badania kontrolnego stwierdzono nawrót choroby definiowany jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 8, a do dokumentacji dołącza się zdjęcia-pliki *.jpg, tak jak przy kwalifikacji do programu.</p> <p>2. Do programu może być ponownie włączony również pacjent, u którego zaprzestano podawania substancji czynnej wymienionej w programie i zastosowanej zgodnie z jego treścią z powodu:</p> <p>1) wystąpienia działań niepożądanych, które ustąpiły po odstawieniu leku bądź zastosowanym leczeniu albo</p> <p>2) z powodu planowanej przerwy w leczeniu.</p> <p>Ponownej kwalifikacji do programu</p>		
--	--	--

dokonyje Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w łuszczycy Plackowatej.		
--	--	--

3.2 Wycena punktu rozliczeniowego w zakresie dermatologii i wenerologii

Tabela 72. Wycena punktu rozliczeniowego w zakresie dermatologii i wenerologii.

Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena punktu [zł]
Gminny Ośrodek Zdrowia w Mściwojowie	9,20
Wojewódzkie Centrum Medyczne "Dobrzyńska", Wrocław	9,00
Przychodnia Lekarska Rodzina Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością, Koronów	7,70
Samodzielny Publiczny Zespół Przychodni Specjalistycznych we Włocławku	7,70
NZOZ Poradnia Dermatologiczna, Tomaszów Lubelski	9,50
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny, Lublin	9,20
Dermamedika Bis, Drezdenko	7,80
Aldemed Centrum Medyczne, Zielona Góra	8,00
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Poradnia Lekarzy Rodzinnych "Sanus" S.C., Zgierz	8,10
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1 Im. Norberta Barlickiego Uniwersytetu Medycz, Łódź	8,10
Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne, Kraków	9,00
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Hipokrates, Ochotnica Dolna	8,45
Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie, Warszawa	8,50
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "Millenium", Kozenice	8,40
Zakład Opieki Zdrowotnej Przy Alei, Głuchołazy	8,60
Szpital Wojewódzki w Opolu - Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej	9,50
NZOZ Ortopeda, Rzeszów	7,90
Wojewódzki Zespół Specjalistyczny w Rzeszowie	7,90
Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej "E-Vita", Białystok	8,60
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Białymstoku	8,60
Przychodnia Lekarska "Sanus-Med", Człuchów	8,30
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk	7,47
NZOZ Przychodnia Specjalistyczna "A-Derm-Serwis", Częstochowa	7,80
Zespół Wojewódzkich Przychodni Specjalistycznych, Katowice	7,80
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Gminny Ośrodek Zdrowia w Smykowie	8,53
Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach	7,88

Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena punktu [zł]
Zakład Leczniczy "Eskulap" Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością, Olecko	8,80
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy Im. Prof. Dr Stanisława Popowskiego w Olsztynie	8,80
Gabinet Lekarski Chorób Skóry, Turek	9,20
Poznański Ośrodek Specjalistyczny Usług Medycznych	9,00
Niepubliczny Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej Dermatologiczny, Police	8,01
Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony, Szczecin	8,01
Średnia	8,42

3.3 Wycena jednostkowa substancji czynnych stosowanych w leczeniu standardowym łuszczycy

Tabela 73. Wycena substancji czynnej Cyclosporinum (MZ 26/08/2015).

Preparat	Urzędowa cena zbytu [zł/opak.]	Cena hurtowa [zł/opak.]	Cena detaliczna [zł/opak.]	Limit [zł/opak.]	Max zapłata świadczeniobiorcy [zł]	Dopłata NFZ [zł]*
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg, 50 kaps.	54,00	56,70	67,18	67,06	3,32	63,86
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg, 50 kaps.	113,94	119,64	134,12	134,12	3,20	130,92
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg, 50 kaps.	238,68	250,61	269,09	268,24	4,05	265,04
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps.	54,00	56,70	67,18	67,06	3,32	63,86
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 kaps.	113,94	119,64	134,12	134,12	3,20	130,92
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 kaps.	238,68	250,61	269,09	268,24	4,05	265,04
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml	277,61	291,49	311,28	311,28	3,20	308,08
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps.	101,12	106,18	116,65	67,06	52,79	63,86
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 kaps.	171,43	180,00	194,48	134,12	63,56	130,92
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 kaps.	343,44	360,61	379,09	268,24	114,05	265,04
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml	362,66	380,79	400,58	311,28	92,50	308,08
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg, 60 kaps.	46,72	49,06	55,87	32,19	26,88	28,99

* oszacowano na podstawie dostępnych danych.

Tabela 74. Cena jednostkowa substancji czynnej Cyclosporinum (MZ 26/08/2015, NFZ 24/08/2015).

Preparat	Liczba w opakowaniu*	DDD	Koszt dla NFZ [zł/DDD]	Koszt dla NFZ [zł/g]	Dane sprzedażowe NFZ 01-05.2015		
					Liczba opakowań	Liczba g*	Liczba DDD*
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg, 50 kaps.	5,00		12,77	51,09	4 482,0	5 602,5	22 410,0
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg, 50 kaps.	10,00		13,09	52,37	6 236,0	15 590,0	62 360,0
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg, 50 kaps.	20,00		13,25	53,01	5 393,0	26 965,0	107 860,0

Preparat	Liczba w opakowaniu*	DDD	Koszt dla NFZ [zł/DDD]	Koszt dla NFZ [zł/g]	Dane sprzedażowe NFZ 01-05.2015		
					Liczba opakowań	Liczba g*	Liczba DDD*
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps.	5,00		12,77	51,09	11 400,0	14 250,0	57 000,0
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 kaps.	10,00		13,09	52,37	20 449,0	51 122,5	204 490,0
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 kaps.	20,00		13,25	53,01	16 424,4	82 122,0	328 488,0
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml	20,00		15,40	61,62	1 060,0	5 300,0	21 200,0
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg, 50 kaps.	5,00		12,77	51,09	2 135,0	2 668,8	10 675,0
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg, 50 kaps.	10,00		13,09	52,37	3 247,0	8 117,5	32 470,0
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg, 50 kaps.	20,00		13,25	53,01	1 282,0	6 410,0	25 640,0
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml, 50 ml	20,00		15,40	61,62	266,0	1 330,0	5 320,0
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg, 60 kaps.	2,40		12,08	48,32	342,0	205,2	820,8
Średni ważony koszt			13,21	52,85			

* oszacowano na podstawie dostępnych danych.

Tabela 75. Wycena substancji czynnej Methotrexatum (MZ 26/08/2015).

Preparat	Urzędowa cena zbytu [zł/opak.]	Cena hurtowa [zł/opak.]	Cena detaliczna [zł/opak.]	Limit [zł/opak.]	Max zapłata świadczeniobiorcy [zł]	Dopłata NFZ [zł]*
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	20,13	21,14	26,81	26,81	3,20	23,61
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	80,63	84,66	97,39	97,39	3,20	94,19
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	26,89	28,23	34,96	34,96	3,20	31,76
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	107,51	112,89	127,03	127,03	3,20	123,83
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	40,33	42,35	51,08	51,08	3,20	47,88
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	161,28	169,34	186,07	186,07	3,20	182,87
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	53,77	56,46	66,60	66,60	3,20	63,40
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	215,04	225,79	243,92	243,92	3,41	240,51

Preparat	Urzędowa cena zbytu [zł/opak.]	Cena hurtowa [zł/opak.]	Cena deta- liczna [zł/opak.]	Limit [zł/opak.]	Max świadczeniobiorcy [zł]	Dopłata NFZ [zł]*
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	67,23	70,59	82,13	82,13	3,20	78,93
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	268,79	282,23	301,78	301,78	4,27	297,51
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	80,67	84,70	97,43	97,43	3,20	94,23
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	322,55	338,68	359,63	359,63	5,12	354,51
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	241,92	254,02	272,86	272,86	3,84	269,02
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	322,56	338,69	359,64	359,64	5,12	354,52
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	483,84	508,03	533,21	533,21	7,68	525,53
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	645,12	677,38	706,79	706,79	10,24	696,55
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	806,40	846,72	880,36	880,36	12,80	867,56
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	402,85	422,99	446,06	446,06	6,40	439,66
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	564,00	592,20	619,49	619,49	8,96	610,53
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	725,13	761,39	792,91	792,91	11,52	781,39
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	886,27	930,58	966,33	966,33	14,08	952,25
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	967,68	1 016,06	1 053,92	1 053,92	15,36	1 038,56
Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	8,09	8,49	11,54	11,54	5,33	6,21
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	16,18	16,99	21,89	21,89	10,67	11,22
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	32,36	33,98	41,57	41,57	21,33	20,24
Metotab, tabl., 2,5 mg	15,76	16,55	21,45	21,45	10,67	10,78
Metotab, tabl., 7,5 mg	47,27	49,63	59,22	59,22	32,00	27,22
Metotab, tabl., 10 mg	63,03	66,18	77,47	77,47	42,67	34,80
Trexan, tabl., 2,5 mg	16,19	17,00	21,90	21,90	10,67	11,23
Trexan, tabl., 10 mg	64,80	68,04	79,33	79,33	42,67	36,66

* oszacowano na podstawie dostępnych danych.

Tabela 76. Cena jednostkowa substancji czynnej Methotrexatum (MZ 26/08/2015, NFZ 24/08/2015).

Preparat	Koszt dla NFZ [zł/mg]*	Dane sprzedażowe NFZ 01-05.2015	
		Liczba opakowań	Liczba mg*
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	3,15	551,0	4 132,50
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	3,14	0,0	0,00
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	3,18	6 515,0	65 150,00
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	3,10	200,0	8 000,00
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	3,19	19 337,0	290 055,00
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	3,05	380,3	22 815,00
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	3,17	15 206,0	304 120,00
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	3,01	4,0	320,00
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	3,16	19 685,0	492 125,00
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	2,98	301,8	30 175,00
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	3,14	2 988,0	89 640,00
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	2,95	0,0	0,00
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	2,99	224,1	20 167,46
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	2,95	3 420,0	410 399,07
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	2,92	2 409,6	433 722,75
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	2,90	5 628,3	1 350 796,07
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	2,89	5 997,2	1 799 166,49
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	2,93	0,0	0,00
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	2,91	0,0	0,00
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	2,89	0,0	0,00
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	2,89	0,0	0,00
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	2,88	416,3	149 879,91
Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	0,05	52 161,0	6 520 120,00

Preparat	Koszt dla NFZ [zł/mg]*	Dane sprzedażowe NFZ 01-05.2015	
		Liczba opakowań	Liczba mg*
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	0,04	10 875,4	2 718 850,00
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	0,04	23 735,8	11 867 900,00
Metotab, tabl., 2,5 mg	0,04	830,0	207 500,00
Metotab, tabl., 7,5 mg	0,04	591,0	443 250,00
Metotab, tabl., 10 mg	0,03	403,0	403 000,00
Trexan, tabl., 2,5 mg	0,04	20 481,0	5 120 260,00
Trexan, tabl., 10 mg	0,04	2 454,0	2 454 000,00
Średni ważony koszt	0,50		

* oszacowano na podstawie dostępnych danych.

Tabela 77. Wycena substancji czynnej Hydrocortisonum (MZ 26/08/2015).

Preparat	Urzędowa cena zbytu [zł/opak.]	Cena hurtowa [zł/opak.]	Cena detaliczna [zł/opak.]	Limit [zł/opak.]	Max zapłata świadczeniobiorcy [zł]	Dopłata NFZ [zł]*	Koszt NFZ [zł/g]*
Hydrocortisonum AFP, krem, 10 mg/g, 15 g	3,02	3,17	4,29	3,73	2,43	1,86	12,40

* oszacowano na podstawie dostępnych danych.

Tabela 78. Wycena substancji czynnej Hydrocortisoni butyras (MZ 26/08/2015).

Preparat	Urzędowa cena zbytu [zł/opak.]	Cena hurtowa [zł/opak.]	Cena detaliczna [zł/opak.]	Limit [zł/opak.]	Max zapłata świadczeniobiorcy [zł]	Dopłata NFZ [zł]*	Koszt NFZ [zł/g]*
Laticort 0,1%, płyn na skórę, 1 mg/ml, 20 ml	4,62	4,85	6,33	4,98	3,84	2,49	124,50

* oszacowano na podstawie dostępnych danych.

Tabela 79. Wycena substancji czynnej Betamethasonum (MZ 26/08/2015).

Preparat	Urzędowa cena zbytu [zł/opak.]	Cena hurtowa [zł/opak.]	Cena detaliczna [zł/opak.]	Limit [zł/opak.]	Max zapłata świadczeniobiorcy [zł]	Dopłata NFZ [zł]*	Liczba DDD w opakowaniu*	Koszt NFZ* [zł/DD]	[zł/g]
Celestone, roztwór do wstrzykiwań, 4 mg/ml, 1 ml	4,05	4,25	5,68	4,37	4,51	1,17	2,67	0,44	292,50

* oszacowano na podstawie dostępnych danych.

3.4 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

3.5 Spis tabel

Tabela 1. Aktualna wycena ustekinumabu (MZ 26/08/2015).....	17
.....	17
Tabela 3. Główne założenia dotyczące możliwych zdarzeń w modelu.....	24
Tabela 4. Charakterystyka populacji docelowej – płeć (Statystyka JGP).....	28
Tabela 5. Charakterystyka populacji docelowej – wiek na początku analizy (Statystyka JGP).	29
Tabela 6. Szczegółowe wartości wykorzystane w oszacowaniach wyjściowego wieku analizowanej kohorty.....	29
Tabela 7. Charakterystyka populacji docelowej – punktacja wg skali DLQI.....	31
Tabela 8. Charakterystyka populacji docelowej w badaniu Kowalewska 2010 ze względu na wartość parametru DLQI (chorzy z DLQI > 10).....	32
Tabela 9. Szczegółowe wartości wykorzystane w oszacowaniach wyjściowej wartości DLQI analizowanej kohorty.....	32
.....	
.....	
.....	34
Tabela 11. Zmetaanalizowane odsetki odpowiedzi (w 28 tyg.) w poszczególnych kategoriach PASI w grupach z leczeniem ustekinumabem 45 mg i 90 mg (model fixed).....	34
.....	
.....	35
Tabela 13. Zmetaanalizowane odsetki odpowiedzi (w 12 tyg.) w poszczególnych kategoriach PASI w grupie z leczeniem placebo (PHOENIX 1, PHOENIX 2).....	36
.....	
.....	36
Tabela 15. Wyniki metaanalizy sieciowej i porównania pośredniego skuteczności, ustekinumab vs infliksymab.....	37
Tabela 16. Wyniki metaanalizy sieciowej dla oceny ryzyka przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych (95% CrI).....	38
Tabela 17. Wyniki skuteczności infliksymabu (Reich 2005).....	39
Tabela 18. Śmiertelność wśród pacjentów z łuszczycą – badanie Gelfand 2007.....	43
Tabela 19. Raportowane w badaniach dane dotyczące śmiertelności chorych z łuszczycą.....	43
Tabela 20. Roczne prawdopodobieństwa zgonu w podziale na wiek i płeć w populacji Polski wg tablic trwania życia GUS z 2013 roku.....	44
Tabela 21. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z łuszczycą (Embase).....	47
Tabela 22. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z łuszczycą (Pubmed).....	47
Tabela 23. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z łuszczycą (CEA Registry).....	48
Tabela 24. Zestawienie użyteczności raportowanych w odnalezionych publikacjach.....	49
Tabela 25. Strategia wyszukiwania badań dotyczących korelacji PASI oraz DLQI.....	58
Tabela 26. Zestawienie badań oceniających korelację wartości wskaźników PASI i DLQI.....	58

[REDACTED]	
[REDACTED]	59
Tabela 28. Korelacja DLQI i EQ-5D – charakterystyka populacji z badań:	62
Tabela 29. Aktualna wycena ustekinumabu (MZ 26/08/2015).	65
[REDACTED]	65
[REDACTED]	66
Tabela 32. Aktualna wycena ustekinumabu (MZ 26/08/2015).	67
Tabela 33. Cena jednostkowa brutto leku Stelara®.	67
Tabela 34. Koszt pojedynczej dawki leku Remsima®.	68
Tabela 35. Koszty hospitalizacji w leczeniu standardowym łuszczycy (NFZ 81/2014).	69
Tabela 36. Częstość fototerapii i liczba wizyt ambulatoryjnych w łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej.	69
Tabela 37. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (NFZ 79/2014).	70
Tabela 38. Koszt wizyt ambulatoryjnych oraz sesji fototerapii w czasie leczenia standardowego u chorego z umiarkowaną i ciężką łuszczycą.	70
Tabela 39. Cena jednostkowa substancji czynnych stosowanych w leczeniu łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej (PPP).	71
Tabela 40. Dawkowanie substancji czynnych stosowanych w leczeniu łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej (PPP).	72
Tabela 41. Roczne koszty farmakoterapii w leczeniu łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej (PPP).	72
Tabela 42. Roczne koszty leczenia standardowego łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej (PPP).	73
Tabela 43. Wartość współczynnika CPI.	73
Tabela 44. Zestawienie rocznych kosztów standardowego leczenia łuszczycy – analiza wrażliwości.	74
Tabela 45. Zestawienie wartości parametrów analizy podstawowej.	76
Tabela 46. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie podstawowej.	79
Tabela 47. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) – Pubmed.	86
Tabela 48. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) – Embase.	87
Tabela 49. Strategia wyszukiwania badań ekonomicznych i raportów HTA dla produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) – Cochrane Library.	87
Tabela 50. Przegląd badań ekonomicznych dla produktu leczniczego Stelara® w populacji chorych z ciężką postacią łuszczycy plackowatej.	90
[REDACTED]	
[REDACTED]	117
Tabela 52. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z łuszczycą – UST104 (bez RSS) vs INF.	118
Tabela 53. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z łuszczycą – UST104 (z RSS) vs SoC.	119
Tabela 54. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z łuszczycą – UST104 (bez RSS) vs SoC.	120
Tabela 55. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości efektów zdrowotnych przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z łuszczycą – UST104 vs INF.	121
Tabela 56. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości efektów zdrowotnych przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z łuszczycą – UST104 vs SoC.	122
Tabela 57. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (z RSS) – UST104 vs INF.	124

Tabela 58. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (bez RSS) – UST104 vs INF.....	125
Tabela 59. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (z RSS) – UST104 vs INF.....	127
Tabela 60. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (bez RSS) – UST104 vs INF.....	127
Tabela 61. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (z RSS) – UST104 vs SoC.	128
Tabela 62. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (bez RSS) – UST104 vs SoC.	129
Tabela 63. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (z RSS) – UST104 vs INF.....	130
Tabela 64. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (bez RSS) – UST104 vs INF.....	131
Tabela 65. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (z RSS) – UST104 vs SoC.	132
Tabela 66. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (bez RSS) – UST104 vs SoC.	132
Tabela 67. Określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 Rozporządzenia, i ich uzasadnienie.	134
Tabela 68. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności – UST104 (z RSS) vs INF.....	139
Tabela 69. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności – UST104 (bez RSS) vs INF.....	150
Tabela 70. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności – UST104 (z RSS) vs SoC.	159
Tabela 71. Analiza wrażliwości kosztów-użyteczności – UST104 (bez RSS) vs SoC.	166
Tabela 72. Wycena punktu rozliczeniowego w zakresie dermatologii i wenerologii.....	198
Tabela 73. Wycena substancji czynnej Ciclosporinum (MZ 26/08/2015).	200
Tabela 74. Cena jednostkowa substancji czynnej Ciclosporinum (MZ 26/08/2015, NFZ 24/08/2015).	200
Tabela 75. Wycena substancji czynnej Methotrexatum (MZ 26/08/2015).....	201
Tabela 76. Cena jednostkowa substancji czynnej Methotrexatum (MZ 26/08/2015, NFZ 24/08/2015).	203
Tabela 77. Wycena substancji czynnej Hydrocortisonum (MZ 26/08/2015).	204
Tabela 78. Wycena substancji czynnej Hydrocortisoni butyras (MZ 26/08/2015).	204
Tabela 79. Wycena substancji czynnej Betamethasonum (MZ 26/08/2015).	204

3.6 Spis wykresów

Wykres 1. Schemat modelu zastosowanego w analizie.....	22
Wykres 2. Drzewo decyzyjne wykorzystane w modelu.....	27
Wykres 3. Utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie w badaniu PHOENIX 1 (Leonardi 2008).....	41
Wykres 4. Skumulowane przeżycie całkowite wykorzystane w analizie – dane GUS.	45
Wykres 5. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.	48
Wykres 6. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań ekonomicznych.....	89
.....	
.....	118
Wykres 8. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z łuszczycą – UST104 (bez RSS) vs INF. .	119
.....	
.....	120
Wykres 10. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości składowych kosztów przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z łuszczycą – UST104 (bez RSS) vs SoC..	121
Wykres 11. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości efektów zdrowotnych przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z łuszczycą – UST104 vs INF.	122
Wykres 12. Analiza kosztów-konsekwencji – średnie wartości efektów zdrowotnych przypadające w dożywotnim horyzoncie czasowym na jednego pacjenta z łuszczycą – UST104 vs SoC.	123
.....	125
Wykres 14. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (bez RSS) – UST104 vs INF.	126
.....	128
Wykres 16. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (bez RSS) – UST104 vs SoC.....	129
.....	
.....	143
Wykres 18. Zmiany różnicy efektów między porównywanymi schematami względem wariantu podstawowego analizy kosztów-użyteczności – UST104 (z RSS) vs INF.....	145
.....	147
.....	
.....	149
Wykres 21. Zmiany różnic kosztów między porównywanymi schematami względem analizy podstawowej – UST104 (bez RSS) vs INF.....	154
Wykres 22. Zmiany wartości parametrów ICUR względem analizy podstawowej – UST104 (bez RSS) vs INF.	156
Wykres 23. Wartości parametrów ICUR w kolejnych wariantach analizy wrażliwości – UST104 (bez RSS) vs INF.	158
.....	163
.....	165

Wykres 26. Zmiany wartości parametrów ICUR względem analizy podstawowej – UST104 (bez RSS) vs SoC.....	170
Wykres 27. Wartości parametrów ICUR w kolejnych wariantach analizy wrażliwości – UST104 (bez RSS) vs SoC.....	172