

Stelara[®] (ustekinumab)

w leczeniu łuszczycy plackowatej

***Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
i analiza racjonalizacyjna***

Wersja 4.1

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 02 września 2015 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	6
Streszczenie	7
1. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce.....	15
1.1 Analiza wpływu na budżet płatnika.....	16
1.1.1 Cel.....	16
1.1.2 Metodyka	16
1.1.3 Założenia dotyczące refundacji ze środków publicznych	18
1.1.4 Perspektywa analizy	20
1.1.5 Horyzont czasowy.....	20
1.1.6 Porównywane scenariusze	20
1.1.7 Masa ciała.....	21
1.1.8 Ocena skuteczności terapii lekami biologicznymi	21
1.1.9 Przerwanie leczenia w programie lekowym z powodu utraty odpowiedzi.....	25
1.1.10 Populacja docelowa.....	27
1.1.10.1 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej	28
1.1.10.2 Wyjściowy rozkład PASI w populacji kwalifikującej się do programu lekowego...	30
1.1.10.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	33
1.1.10.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	34
1.1.11 Zużycie zasobów	34
1.1.11.1 Populacja PASI > 18	34
1.1.11.2 Populacja PASI od > 10 do 18	44
1.1.11.3 Podsumowanie zużycia zasobów.....	51
1.1.11.3.1 Wariant podstawowy	51
1.1.11.3.2 Wariant minimalny.....	56
1.1.11.3.1.1 Wariant maksymalny.....	58
1.1.1 Analiza kosztów	59
1.1.1.1 Koszty leczenia produktem leczniczym Stelara®	60
1.1.1.2 Koszty leczenia adalimumabem	62
1.1.1.3 Koszty leczenia etanerceptem.....	64

3.2	Metodyka	118
3.3	Dodatkowe wydatki płatnika publicznego – zestawienie wyników BIA.....	118
3.4	Proponowane rozwiązanie: Objęcie refundacją odpowiedników preparatów referencyjnych: trastuzumabu (Herceptin®).....	119
3.5	Bilans wydatków płatnika.....	121
4.	Piśmiennictwo	123
5.	Załącznik	128
5.1	Wycena punktu rozliczeniowego w zakresie dermatologii i wenerologii	129
5.2	Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów stosowanych w ramach aktualnego programu leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	131
5.3	Wycena jednostkowa substancji czynnych stosowanych w leczeniu standardowym łuszczycy 132	
10.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	137
10.2	Spis tabel	138
10.3	Spis wykresów	143

Wykaz skrótów

AEs	zdarzenia niepożądane (z ang. <i>adverse events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd.	brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet płatnika (z ang. <i>Budget Impact</i>)
BSA	obszar powierzchni ciała (z ang. <i>Body Surface Area</i>)
DLQI	subiektywny wskaźnik jakości życia chorych na choroby dermatologiczne (z ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
m.c.	masa ciała
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (z ang. <i>National Institute for Clinical Excellence</i>)
PASI	wskaźnik nasilenia łuszczycy (z ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)
PL	Program Lekowy
PPP	perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
RSS	instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SoC	leczenie standardowe (z ang. <i>standard of care</i>)
UST	ustekinumab
UV	ultrafiolet (z ang. <i>Ultra-Violet</i>)

Streszczenie

ANALIZA WPLYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Cel

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu refundacji produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą.

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*).

Metodyka

W analizie uwzględniono dwa aspekty rozszerzenia funkcjonującego obecnie programu leczenia łuszczycy:

- w przypadku obecnie włączanej do programu populacji chorych, spełniających kryteria: PASI > 18, DLQI > 10 i BSA > 10 (w skrócie PASI >18), przyjęto, że wydłużony zostanie w scenariuszu nowym maksymalny czas leczenia ustekinumabem, z 48 do 104 tygodni;
- w przypadku chorych z PASI od > 10 do 18 punktów, DLQI > 10 i BSA > 10, obecnie mogących otrzymywać w programie lekowym jedynie infliksymab, przyjęto, że w scenariuszu nowym będą oni mogli otrzymać także leczenie ustekinumabem, jednocześnie z maksymalnym czasem leczenia wynoszącym 104 tygodnie.

Rdzeń analizy stanowi oszacowanie zużycia zasobów systemu ochrony zdrowia w docelowej populacji chorych z łuszczycą. Przeprowadzona analiza obejmowała następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie rocznej (w rozbiciu kwartalnym) liczebności populacji leczonej w

obecnym programie lekowym (PASI > 18) – analiza dostępnych danych (2013-2014) i ekstrapolacja na przyjęty horyzont czasowy (2016-2018);

- oszacowanie udziałów poszczególnych leków biologicznych w łącznej populacji leczonych i jej podział na otrzymujących ustekinumab, adalimumab i etanercept;
- oszacowanie liczby chorych otrzymujących infliksymab oraz stopień zastąpienia przez ten lek terapii z udziałem ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu;
- w przypadku każdej terapii modelowanie „przepływu chorych” z uwzględnieniem rozpoczynających leczenie (nowi i ponownie leczeni), skuteczności terapii (taka sama wszystkich leków biologicznych) i maksymalnej długości leczenia (przyjęto konserwatywnie, że chorzy z odpowiedzią kontynuują leczenie przez maksymalny okres, z wyjątkiem infliksymabu); w scenariuszu nowym uwzględniono wydłużenie czasu leczenia ustekinumabem do 104 tygodni;
- oszacowanie zużycia zasobów w przedziałach kwartalnych (podania leków, liczby dawek, monitorowania leczenia w programie i w okresie przed powtórным włączeniem do programu); w przypadku, gdy liczba kwartalnych pacjentoterapii w scenariuszu nowym była wyższa w danym okresie, niż w scenariuszu aktualnym, zakładano, że różnica odpowiada pacjentoterapiom na leczeniu standardowym;
- oszacowanie kosztów jednostkowych wyróżnionych zasobów;
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – aktualnym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydat-

ków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Stelara® (PASI > 18);

- oszacowanie liczebności populacji z PASI od > 10 do 18 włączanych do programu lekowego na terapię infliksymabem (scenariusz aktualny);
- oszacowanie udziałów infliksymabu i ustekinumabu w scenariuszu nowym w populacji z PASI od > 10 do 18;
- wykonanie modelowania przepływu chorych w programie lekowym dla chorych z PASI od > 10 do 18, analogicznie jak dla populacji z PASI > 18;
- oszacowanie zużycia zasobów w przedziałach kwartalnych: podania leków, liczby dawek, monitorowania leczenia w i poza programem – w scenariuszu nowym; w przypadku, gdy liczba kwartalnych pacjentoterapii w scenariuszu nowym była wyższa w danym okresie, niż w scenariuszu aktualnym, zakładano, że różnica odpowiada pacjentoterapiom na leczeniu standardowym;
- oszacowanie kosztów jednostkowych wyróżnionych zasobów;
- prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – aktualnym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Stelara® (PASI od > 10 do 18).

Liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem produktu Stelara® oszacowano w oparciu o wykonany przegląd danych epidemiologicznych dla rozważanego problemu zdrowotnego. Oszacowanie liczebności chorych rzeczywiście leczonych w programie oparto na dostępnych danych odnośnie realizacji programu leczenia łuszczycy (m.in. protokoły Zespołu

Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej) oraz danych dotyczących rozkładu PASI w populacji chorych z łuszczycą.

Analizę wykonano w trzech wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o alternatywne prognozy liczebności chorych z PASI od >10 do 18, włączanych do rozszerzonego programu.

Model wpływu na budżet przygotowano w wersji elektronicznej w arkuszu kalkulacyjnym programu Microsoft® Office Excel 2010.

Analizę przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010) oraz zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. „w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku 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

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w populacji z PASI > 10 do 18 punktów.

Populacja z PASI >10 do 18 punktów

Wariant podstawowy

Analiza z uwzględnieniem RSS

[Redacted content]

[Redacted content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza bez uwzględnienia RSS

W wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą 5,28-14,19 mln zł rocznie w scenariuszu nowym oraz 3,68-8,80 mln zł rocznie w scenariuszu aktualnym, nie uwzględniając instrumentu dzielenia ryzyka.

W przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu refundacji produktu Stelara® w ramach programu leczenia łuszczycy, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą od 1,60 mln zł do 5,39 mln zł w pierwszych trzech latach kalendarzowych realizacji rozszerzonego programu (2016-2018).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Stelara®, wynosi od 3,29 mln zł w 2016 r. do 10,65 mln zł w 2018 r. w scenariuszu nowym, a w scenariuszu aktualnym 0 zł. Pozostałe koszty leczenia analizowanych chorych wyniosą w scenariuszu nowym 0,05-0,20 mln zł lub 0,01-0,07 mln zł w scenariuszu aktualnym. Koszty leczenia infliksymabem w scenariuszu no-

wym wyniosą od 1,94 mln zł do 3,34 mln zł, a w scenariuszu aktualnym od 3,67 mln zł do 8,73 mln zł w rozpatrywanym horyzoncie czasowym

Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt Stelara®, w związku z rozszerzeniem programu leczenia łuszczycy wyniosą w 2016 roku 3,29 mln zł, w 2017 roku 7,62 mln zł, a w 2018 roku – 10,65 mln zł rocznie.

Wariant minimalny

Analiza z uwzględnieniem RSS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza bez uwzględnienia RSS

W wariacie minimalnym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą 2,19-5,88 mln zł rocznie w scenariuszu nowym oraz 1,53-3,65 mln zł rocznie w scenariuszu aktualnym, nie uwzględniając instrumentu dzielenia ryzyka.

W przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu refundacji produktu Stelara® w ramach programu leczenia łuszczycy, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą od 0,66 mln zł do 2,23 mln zł w pierwszych trzech latach kalendarzowych realizacji rozszerzonego programu (2016-2018).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Stelara®, wynosi od 1,36 mln zł w 2016 r. do 4,41 mln zł w 2018 r. w scenariuszu nowym, a w scenariuszu aktualnym 0 zł. Pozostałe koszty leczenia analizowanych chorych wyniosą w scenariuszu nowym 0,02-0,08 mln zł lub 0,005-0,03 mln zł w scenariuszu aktualnym. Koszty leczenia infliksymabem w scenariuszu nowym wyniosą od 0,80 mln zł do 1,38 mln zł, a w scenariuszu aktualnym od 1,52 mln zł do 3,62 mln zł w rozpatrywanym horyzoncie czasowym.

Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt Stelara®, w związku z rozszerzeniem programu leczenia łuszczycy wyniosą w 2016 roku 1,36 mln zł, w 2017 roku 3,16 mln zł, a w 2018 roku – 4,41 mln zł rocznie.

Wariant maksymalny**Analiza z uwzględnieniem RSS**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza bez uwzględnienia RSS

W wariacie maksymalnym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą 8,77-23,58 mln zł rocznie w scenariuszu nowym oraz 6,12-14,62 mln zł rocznie w scenariuszu aktualnym, nie uwzględniając instrumentu dzielenia ryzyka.

W przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu refundacji produktu Stelara® w ramach programu leczenia łuszczycy, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą od 2,65 mln zł do 8,95 mln zł w pierwszych trzech latach kalendarzowych realizacji rozszerzonego programu (2016-2018).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Stelara®, wynosi od 5,46 mln zł w 2016 r. do 17,69 mln zł w 2018 r. w scenariuszu nowym, a w scenariuszu aktualnym 0 zł. Pozostałe koszty leczenia analizowanych chorych wyniosą w scenariuszu nowym 0,09-0,34 mln zł lub 0,02-0,12 mln zł w scenariuszu aktualnym.

Koszty leczenia infliksymabem w scenariuszu nowym wyniosą od 3,22 mln zł do 5,54 mln zł, a w scenariuszu aktualnym od 6,10 mln zł do 14,50 mln zł w rozpatrywanym horyzoncie czasowym.

Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt Stelara®, w związku z rozszerzeniem programu leczenia łuszczycy wyniosą w 2016 roku 5,46 mln zł, w 2017 roku 12,67 mln zł, a w 2018 roku – 17,69 mln zł rocznie.

Populacja z PASI >10 punktów**Wariant podstawowy****Analiza z uwzględnieniem RSS**

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Analiza bez uwzględnienia RSS

W wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą 49,09-70,62 mln zł rocznie w scenariuszu nowym oraz 37,88-50,25 mln zł rocznie w scenariuszu aktualnym, nie uwzględniając instrumentu dzielenia ryzyka.

W przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu refundacji produktu Stelara® w ramach programu leczenia łuszczycy, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą od 11,21 mln zł do 20,37 mln zł w pierwszych trzech latach kalendarzowych realizacji rozszerzonego programu (2016-2018).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Stelara®, wynosi od 32,15 mln zł w 2016 r. do 47,51 mln zł w 2018 r. w scenariuszu nowym, a w scenariuszu aktualnym od 18,96 mln zł (2016 r.) do 21,23 mln zł (2018 r.). Pozostałe koszty leczenia analizowanych chorych wyniosą w scenariuszu nowym 0,63-0,89 mln zł lub 0,88-1,41 mln zł w scenariuszu aktualnym. Koszty związane z terapią adalimumabem oraz koszty terapii etanerceptem są równe w scenariuszu aktualnym i w scenariuszu nowym, wynoszą odpowiednio 8,92-8,27 mln zł i 2,29-3,13 mln zł (2016-2018 rok). Koszty leczenia infliksymabem w scenariuszu nowym wyniosą od 5,09 mln zł do 10,82 mln zł, a w scenariuszu aktualnym od 6,82 mln zł do 16,21 mln zł w rozpatrywanym horyzoncie czasowym.

Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt Stelara®, w związku z rozszerzeniem programu leczenia łuszczycy wyniosą w 2016 roku 13,19 mln zł, w 2017 roku 20,01 mln zł, a w 2018 roku – 26,28 mln zł rocznie.

Wariant minimalny**Analiza z uwzględnieniem RSS**

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Analiza bez uwzględnienia RSS

W wariantcie minimalnym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą 45,99-

62,31 mln zł rocznie w scenariuszu nowym oraz 35,72-42,10 mln zł rocznie w scenariuszu aktualnym, nie uwzględniając instrumentu dzielenia ryzyka.

W przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu refundacji produktu Stelara® w ramach programu leczenia łuszczycy, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą od 10,28 mln zł do 17,21 mln zł w pierwszych trzech latach kalendarzowych realizacji rozszerzonego programu (2016-2018).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Stelara®, wynosi od 30,23 mln zł w 2016 r. do 41,28 mln zł w 2018 r. w scenariuszu nowym, a w scenariuszu aktualnym od 18,96 mln zł (2016 r.) do 21,23 mln zł (2018 r.). Pozostałe koszty leczenia analizowanych chorych wyniosą w scenariuszu nowym 0,60-0,77 mln zł lub 0,87-1,36 mln zł w scenariuszu aktualnym. Koszty związane z terapią adalimumabem oraz koszty terapii etanerceptem są równe w scenariuszu aktualnym i w scenariuszu nowym, wynoszą odpowiednio 8,92-8,27 mln zł i 2,29-3,13 mln zł. Koszty leczenia infliksymabem w scenariuszu nowym wyniosą od 3,95 mln zł do 8,86 mln zł, a w scenariuszu aktualnym od 4,67 mln zł do 11,10 mln zł w rozpatrywanym horyzoncie czasowym.

Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt Stelara®, w związku z rozszerzeniem programu leczenia łuszczycy wyniosą w 2016 roku 11,26 mln zł, w 2017 roku 15,54 mln zł, a w 2018 roku – 20,04 mln zł rocznie. Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wariant maksymalny**Analiza z uwzględnieniem RSS**

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza bez uwzględnienia RSS

W wariantcie maksymalnym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą 52,58-80,01 mln zł rocznie w scenariuszu nowym oraz 40,31-56,08 mln zł rocznie w scenariuszu aktualnym, nie uwzględniając instrumentu dzielenia ryzyka.

W przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu refundacji produktu Stelara® w ramach programu leczenia łuszczycy, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą od 12,27 mln zł do 23,93 mln zł w pierwszych trzech latach kalendarzowych realizacji rozszerzonego programu (2016-2018).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Stelara®, wynosi od 34,33 mln zł w 2016 r. do 54,56 mln zł w 2018 r. w scenariuszu nowym, a w scenariuszu aktualnym od 18,96 mln zł (2016 r.) do 21,23 mln zł (2018 r.). Pozostałe koszty leczenia analizowanych chorych wyniosą w scenariuszu nowym 0,67-1,03 mln zł lub 0,88-1,46 mln zł w scenariuszu aktualnym. Koszty związane z terapią adalimumabem oraz koszty terapii etanerceptem są równe w scenariuszu aktualnym i w scenariuszu nowym, wynoszą odpowiednio 8,92-8,27 mln zł i 2,29-3,13 mln zł (2016-2018 rok). Koszty leczenia infliksymabem w scenariuszu nowym wyniosą od 6,37 mln zł do 13,03 mln zł, a w scenariuszu aktualnym od 9,25 mln zł do 21,98 mln zł w rozpatrywanym horyzoncie czasowym.

Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt Stelara®, w związku z rozszerzeniem programu leczenia łuszczycy wyniosą w 2016 roku 15,36 mln zł, w 2017 roku 25,05 mln zł, a w 2018 roku – 33,32 mln zł rocznie.

Wnioski

pozytywna decyzja odnośnie rozszerzenia finansowania ze środków budżetowych produktu leczniczego Stelara® w ramach wnioskowanego programu lekowego w populacji pacjentów z łuszczycą spowoduje umiarkowany wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w ciągu trzech lat od zakładanego uruchomienia programu. Jednakże dzięki rozszerzeniu obecnego programu lekowego, w grupie chorych z łuszczycą plackowatą będzie można uzyskać istotną korzyść kliniczną, gdyż jak wskazują długoterminowe wyniki badań klinicznych *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*, uzyskana odpowiedź na leczenie ustekinumabem i ustąpienie objawów choroby utrzymuje się wraz z kontynuowaniem leczenia. Stąd wydłużenie maksymalnego czasu leczenia ustekinumabem wydaje się całkowicie uzasadnione. Jednocześnie, wyniki badań wskazują, że skuteczność ustekinumabu w grupie chorych obecnie nie kwalifikowanych do programu ze względu na brak spełnienia jednego kryterium (PASI od > 10 do 18), jest praktycznie taka sama, jak u chorych z PASI > 18. Dlatego zasadnym wydaje się umożliwienie skutecznego leczenia

z udziałem ustekinumabu, także tej grupie chorych
z łuszczycą.

ANALIZA RACJONALIZACYJNA

Cel

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) we wskazaniu leczenia łuszczycy plackowatej.

Metodyka

W ramach analizy wpływu na budżet oszacowano, że finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Stelara® w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie prowadziło do wzrostu wydatków płatnika, dlatego – zgodnie z wymogami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) – w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

W analizie racjonalizacyjnej zaproponowano rozwiązanie mające na celu optymalizację wydatków płatnika, polegające na objęciu refundacją odpowiedników obecnie refundowanego preparatu referencyjnego (oryginalnego), zawierającego substancję czynną trastuzumab (Herceptin®). Wybór leku jest uzasadniony upłynięciem terminu ochrony patentowej dla preparatu oryginalnego (Herceptin®) i przewidywanym pojawieniem się obecnością na rynku polskim preparatów generycznych.

Wyniki

Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała, że poprzez wdrożenie zaproponowanego rozwiązania można uwolnić środki finansowe płatnika publicznego w wysokości 71,94 mln zł rocznie.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Stelara® w ramach wnioskowanego programu lekowego, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [REDAKTOWANE]

Natomiast prognozowane dodatkowe wydatki płatnika wynikających z refundacji preparatów Stelara® w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego RSS wyniosą odpowiednio 11,21 mln zł, 15,36 mln zł i 20,37 mln zł w latach 2016-2018.

Wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z realizacji programu leczenia łuszczycy [REDAKTOWANE] o 60,7-51,6 mln zł rocznie (wariant bez RSS).

Wnioski

Przeprowadzona w ramach niniejszego opracowania analiza racjonalizacyjna wykazała, że proponowane rozwiązania pozwolą na uwolnienie środków publicznych w wysokości co najmniej równoważącej wzrost kosztów wynikający z analizy wpływu na budżet dla produktu Stelara.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Rozdział

I

1.1 Analiza wpływu na budżet płatnika

1.1.1 Cel

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu refundacji produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) stosowanego w leczeniu dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą.

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*).

1.1.2 Metodyka

W analizie uwzględniono dwa aspekty rozszerzenia funkcjonującego obecnie programu leczenia łuszczycy:

- w przypadku obecnie włączanej do programu populacji chorych, spełniających kryteria: PASI > 18, DLQI > 10 i BSA > 10 (w skrócie PASI >18), przyjęto, że wydłużony zostanie w scenariuszu nowym maksymalny czas leczenia ustekinumabem, z 48 do 104 tygodni;
- w przypadku chorych z PASI od > 10 do 18 punktów, DLQI > 10 i BSA > 10, obecnie mogących otrzymywać w programie lekowym jedynie infliksymab, przyjęto, że w scenariuszu nowym będą oni mogli otrzymać także leczenie ustekinumabem, jednocześnie z maksymalnym czasem leczenia wynoszącym 104 tygodnie.

Rdzeń analizy stanowi oszacowanie zużycia zasobów systemu ochrony zdrowia w docelowej populacji chorych z łuszczycą. Przeprowadzona analiza obejmowała następujące główne etapy obliczeniowe:

- oszacowanie rocznej (w rozbiciu kwartalnym) liczebności populacji leczonej w obecnym programie lekowym (PASI > 18) – analiza dostępnych danych (2013-2014) i ekstrapolacja na przyjęty horyzont czasowy (2016-2018);
- oszacowanie udziałów poszczególnych leków biologicznych w łącznej populacji leczonych i jej podział na otrzymujących ustekinumab, adalimumab i etanercept;
- oszacowanie liczby chorych otrzymujących infliksymab oraz stopień zastąpienia przez ten lek terapii z udziałem ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu;
- w przypadku każdej terapii modelowanie „przepływu chorych” z uwzględnieniem rozpoczynających leczenie (nowi i ponownie leczeni), skuteczności terapii (taka sama wszystkich leków biologicznych) i maksymalnej długości leczenia (przyjęto konserwatywnie, że chorzy

- z odpowiedzią kontynuują leczenie przez maksymalny okres, z wyjątkiem infliksymabu); w scenariuszu nowym uwzględniono wydłużenie czasu leczenia ustekinumabem do 104 tygodni;
- oszacowanie zużycia zasobów w przedziałach kwartalnych (podania leków, liczby dawek, monitorowania leczenia w programie i w okresie przed powtórным włączeniem do programu); w przypadku, gdy liczba kwartalnych pacjentoterapii w scenariuszu nowym była wyższa w danym okresie, niż w scenariuszu aktualnym, zakładano, że różnica odpowiada pacjentoterapiom na leczeniu standardowym;
 - oszacowanie kosztów jednostkowych wyróżnionych zasobów;
 - prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – aktualnym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Stelara® (PASI > 18);
 - oszacowanie liczebności populacji z PASI od > 10 do 18 włączanych do programu lekowego na terapię infliksymabem (scenariusz aktualny);
 - oszacowanie udziałów infliksymabu i ustekinumabu w scenariuszu nowym w populacji z PASI od > 10 do 18;
 - wykonanie modelowania przepływu chorych w programie lekowym dla chorych z PASI od > 10 do 18, analogicznie jak dla populacji z PASI > 18;
 - oszacowanie zużycia zasobów w przedziałach kwartalnych: podania leków, liczby dawek, monitorowania leczenia w i poza programem – w scenariuszu nowym; w przypadku, gdy liczba kwartalnych pacjentoterapii w scenariuszu nowym była wyższa w danym okresie, niż w scenariuszu aktualnym, zakładano, że różnica odpowiada pacjentoterapiom na leczeniu standardowym;
 - oszacowanie kosztów jednostkowych wyróżnionych zasobów;
 - prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – aktualnym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Stelara® (PASI od > 10 do 18).

Liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z wykorzystaniem produktu Stelara® oszacowano w oparciu o wykonany przegląd danych epidemiologicznych dla rozważanego problemu zdrowotnego. Oszacowanie liczebności chorych rzeczywiście leczonych w programie opar-

[Redacted text block]

- ▶ [Redacted list item]
- ▶ [Redacted list item]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Zgodnie z wymogami określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę przeprowadzono w następujących wariantach:

- z uwzględnieniem proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka;
- bez uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka.

1.1.4 Perspektywa analizy

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP), która jednocześnie jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika i pacjentów, ze względu na niewielki udział chorych w koszcie leczenia łuszczycy.

1.1.5 Horyzont czasowy

W analizie oszacowano jednoroczny wpływ na budżet płatnika objęcia refundacją leku Stelara® w horyzoncie pierwszych trzech lat od przewidywanego rozszerzenia wskazań ustekinumabu w programie lekowym. Biorąc pod uwagę datę złożenia wniosku oraz przewidywany czas trwania procedu-

ry refundacyjnej, jako realistyczny termin wprowadzenia programu ustalono styczeń 2016 roku. W związku z powyższym, horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 stycznia 2016 r. do 31 grudnia 2018 r.

1.1.6 Porównywane scenariusze

W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: aktualnym (aktualnym) i nowym (przyszłym).

Scenariusz aktualny obrazuje stan aktualny (obecnie obowiązujący status refundacyjny), zgodnie z którym chorzy z punktacją PASI od >10 do 18, mimo wartości wskaźników DLQI > 10 i BSA >10, nie kwalifikują się do leczenia ustekinumabem w programie lekowym i otrzymują infliksymab. Chorzy z populacji PASI > 18 otrzymują leczenie ustekinumabem przez maksymalnie 48 tygodni, adalimumabem do 48 tygodni lub etanerceptem do 24 tygodni.

Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatu Stelara® w ramach wnioskowanego rozszerzonego programu leczenia łuszczycy plackowatej, w którym chorzy z punktacją PASI od >10 do 18 mogą być kwalifikowani do leczenia ustekinumabem, a jednocześnie terapia ustekinumabem może trwać do 104 tygodni, co skutkuje zwiększeniem liczby pacjentoterapii. Sytuacja chorych z wyjściowym PASI > 18 otrzymujących adalimumab, etanercept lub infliksymab w scenariuszu nowym nie ulega zmianie. W przypadku infliksymabu, w grupie chorych z punktacją PASI od >10 do 18, część pacjentoterapii zostanie zastąpionych przez ustekinumab, przy czym założono, że docelowy udział ustekinumabu będzie taki sam, jak w populacji z wyjściowym PASI > 18 punktów.

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.

1.1.7 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 się danymi z innych dostępnych źródeł.

Dane dotyczące rozkładu masy ciała w populacji chorych z łuszczycą z PASI > 12 punktów zostały zidentyfikowane w protokole do badania *PHOENIX 2*, który został udostępniony przez podmiot odpo-

wiedzialny. W protokole badania *PHOENIX 2* odnaleziono informację, że 876 chorych miało masę ciała ≤ 100 kg, a 353 > 100 kg (28,7%). Ze względu na w dużym stopniu zbliżone kryteria włączenia do badania *PHOENIX 2* oraz wnioskowanego programu lekowego w analizie przyjęto, że chorzy z masę ciała > 100 kg wymagający podania dwóch dawek ustekinumabu stanowią 28,7% chorych.

1.1.8 Ocena skuteczności terapii lekami biologicznymi

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 wyodrębnieniem 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*).

Tabela 4.

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

Ustekinumab 45 mg		Ustekinumab 90 mg		Placebo	
Średnia	Min	Max	Średnia	Min	Max
0,942463	0,919119	0,962041	0,937186	0,904121	0,963647
0,776370	0,736793	0,813595	0,790817	0,656549	0,898713
0,552195	0,506145	0,597801	0,513559	0,398359	0,628033
0,243609	0,205139	0,284261	0,239748	0,189342	0,294085

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 5. 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
PASI-75	0,776370	0,736793	0,813595	0,790817	0,656549	0,898713
PASI-90	0,552195	0,506145	0,597801	0,513559	0,398359	0,628033
PASI-100	0,243609	0,205139	0,284261	0,239748	0,189342	0,294085
<u>Ustekinumab 90 mg (chorzy z masą ciała > 100 kg)</u>						
PASI-50	0,948331	0,884653	0,987486	0,965176	0,852193	0,999632
PASI-75	0,746433	0,685371	0,802973	0,739662	0,647686	0,822079
PASI-90	0,416264	0,350407	0,483657	0,385200	0,290790	0,484188
PASI-100	0,210489	0,158048	0,268244	0,270077	0,186436	0,362888

W badaniach *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* odpowiedź na leczenie wyrażoną zmianą punktacji wg skali PASI oceniano w grupie placebo po 12 tygodniach.

[Redacted Table Content]

Prawdopodobieństwa uzyskania danego poziomu odpowiedzi (poprawy klinicznej) dla pacjentów z grupy placebo obliczono wykonując metaanalizę odsetków z badań PHOENIX 1 i PHOENIX 2. W poniższej tabeli zaprezentowano wyniki metaanalizy odsetków dla częstości odpowiedzi na placebo, wyrażonych zmianą punktacji wg skali PASI.

Tabela 7. 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

Zgodnie z kryteriami leczenia biologicznego zawartymi w projekcie programu lekowego, 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 cho-

rych 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*).

Tabela 8.

[Redacted Table Content]

1.1.9 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 utrzymać 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 11. 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 małał 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.

1.1.10 Populacja docelowa

Do programu leczenia łuszczycy plackowatej przy pomocy leków biologicznych kwalifikowani są pacjenci w wieku co najmniej 18 lat, z ciężką postacią łuszczycy ocenianą wg wskaźnika PASI > 18 lub PASI > 10 (tylko infliksymab), BSA > 10, DLQI lub ewentualnie CDLQI > 10), u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły powikłania, uniemożliwiające kontynuowanie terapii, po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej.

Zgodnie z kryteriami kwalifikacji przedstawionymi w tekście projektu rozszerzonego programu lekowego dla ustekinumabu, populację docelową programu stanowią dorośli pacjenci (w wieku ≥ 18 lat) z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy przestali reagować na leczeniu, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego:

- według skali PASI > 10 oraz
- według skali BSA > 10 oraz
- według skali DLQI (ewentualnie CDLQI) > 10

oraz u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej, do której zalicza się:

- leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15 mg/tydzień, oceniane po 3 miesiącach;
- leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c. na dobę, oceniane po 2 miesiącach;
- leczenie cyklosporyną w dawce od 2 do 5 mg/kg m.c. na dobę, oceniane po 3 miesiącach;
- leczenie metodą PUVA (psoralen + UVA) oceniane po 3 miesiącach;

lub też występują przeciwwskazania (oparte na charakterystyce danego produktu leczniczego lub aktualnej wiedzy medycznej) do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej lub wystąpiły powikłania po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie.

1.1.10.1 Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej

Do oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej przyjęto następujące założenia:

- ludność Polski w wieku ≥ 18 lat prognozowano na podstawie rzeczywistej ludności Polski w latach 2008-2013 z roczników statystycznych GUS;
- zapadalność na łuszczycę w Polsce równą 100,5/100 000 mieszkańców zaczerpnięto z danych opublikowanych w Stanowisku Rady Konsultacyjnej nr 92/2011 z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” jako świadczenia gwarantowanego;
- średni odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego wynoszący 3% ustalono na poziomie zgodnym z oszacowaniami *National Institute for Health and Clinical Excellence*.

W ramach oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej na podstawie dostępnych danych obliczono również ogólną liczbę dorosłych chorych kwalifikujących się do leczenia biologicznego w Polsce.

Ludność Polski powyżej 18 roku życia w latach 2007-2012 została zaczerpnięta z roczników demograficznych publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny. Za pomocą regresji liniowej wyznaczono ogólny trend liczby ludności w Polsce i przeprowadzono ekstrapolację danych (2008-2013) by oszacować liczebność populacji polskiej w najbliższych latach (2016-2018).

Tabela 12. Prognozowana liczba ludności w Polsce.

	Rok	Ludność ogółem	Ludność w wieku ≥ 18 lat
Dane GUS	2008	38 135 876	30 786 207
	2009	38 167 329	30 936 058
	2010	38 200 037	31 059 881
	2011	38 538 447	31 391 896
	2012	38 533 299	31 466 531
	2013	38 495 659	31 500 297
Prognoza	2014	38 668 631	31 739 533
	2015	38 761 067	31 896 502
	2016	38 853 502	32 053 470
	2017	38 945 937	32 399 655
	2018	39 038 372	32 367 406

Łuszczycza jest przewlekłą, zapalną, nawrotową i niezakaźną chorobą skóry występującą w każdym wieku, u obu płci. Rozwój choroby w dużej mierze zależy od czynników genetycznych, immunologicznych oraz środowiskowych. Jest to jedna z najczęstszych chorób skóry, według różnych szacunków występuje u 1-3% populacji ogólnej (Zimmermann-Górska 2014, Szepietowski 2014).

Tabela 13. Chorobowość łuszczycy

Źródło	Łuszczycza
Kowzan-Korman 2003	2%
Łuczowska 2005	2%
Szepietowski 2014	1-3%
Zimmermann-Górska 2014	2%
AOTM 158/2014	2-3%

Na podstawie zidentyfikowanych danych epidemiologicznych w Polsce rozpowszechnienie łuszczycy w populacji ogólnej ocenia się na około 2%, natomiast współczynnik zapadalności wynosi 100,5/100 000 ludności (Zimmermann-Górska 2014, AOTMiT 92/2011). Częstość postaci umiarkowanej i ciężkiej szacowana jest na 25-30% wszystkich przypadków (AOTMiT 77/2011). Z kolei w populacji chorych, pacjenci z łuszczycą, potencjalnie kwalifikujący się do leczenia biologicznego stanowią od 1,1% do 5%. Według oszacowań *National Institute for Health and Clinical Excellence* średni odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia biologicznego wynosi 3% (NICE 2012).

W poniższej tabeli przedstawiono kolejne kroki oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne.

Tabela 14. Roczna liczebność populacji docelowej – oszacowanie epidemiologiczne.

Populacja	2016	2017	2018	Źródło
Ludność Polski	38 853 502	38 945 937	39 038 372	GUS
Ludność Polski w wieku ≥ 18 lat	32 053 470	32 210 438	32 367 406	GUS
Rozpowszechnienie łuszczycy u dorosłych			2%	Zimmermann-Górska 2014
Chorobowość łuszczycy	641 069	644 209	647 348	
Odsetek chorych kwalifikujących się do terapii biologicznej			3%	NICE 2012
Dorośli chorzy z ciężką łuszczycą, kwalifikujący się do terapii biologicznej	19 232	19 326	19 420	

Populacja	2016	2017	2018	Źródło	
	<i>Zapadalność na łuszczycę</i>			<i>0,1%</i>	<i>AOTMiT 77/2011</i>
Roczna liczba nowych przypadków łuszczycy	32 214	32 371	32 529		
	<i>Udział nowych przypadków łuszczycy, kwalifikującej się do terapii biologicznej</i>			<i>3%</i>	<i>NICE 2012</i>
Roczna liczba nowych przypadków łuszczycy, kwalifikującej się do terapii biologicznej	966	971	976		

Oszacowana roczna liczba nowych przypadków łuszczycy, kwalifikujących się do terapii biologicznej (bez uwzględnienia dodatkowych kryteriów określonych w programie lekowym) wynosi w latach 2016-2018 kolejno **966, 971 i 976** chorych.

1.1.10.2 Wyjściowy rozkład PASI w populacji kwalifikującej się do programu lekowego

Oszacowanie liczby chorych z wyjściowym PASI od 10 > do 18 punktów, prawdopodobnie leczonych ustekinumabem wymaga określenia liczby leczonych obecnie w programie infliksymabem oraz odsetka chorych, którzy w przypadku refundacji ustekinumabu w tej podgrupie chorych otrzymają terapię ustekinumabem zamiast infliksymabu. W obliczeniach wykorzystano proporcję chorych z PASI > 10 i PASI od > 10 do 18, zatem celu określenia proporcji chorych z poszczególnymi zakresami wartości PASI w populacji polskiej, wykonano szybki przegląd badań epidemiologicznych w bazie Medline przez PubMed oraz w zasobach Internetu przez Google.com (słowa kluczowe: *PASI, distribution, rozkład, łuszczycy ciężka, łuszczycy umiarkowana, severe psoriasis, moderate psoriasis, rejestr, registry*). Nie odnaleziono badań przedstawiających rozkład wartości PASI w populacji chorych z łuszczycą. W związku z tym posłużono się dostępnymi źródłami, opisanymi poniżej.

W ramach analizy efektywności klinicznej zidentyfikowano 2 próby kliniczne z randomizacją porównujące ustekinumab z placebo: *PHOENIX 1* oraz *PHOENIX 2*. W badaniach *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* zastosowano takie same kryteria selekcji chorych. Włączano dorosłych pacjentów obu płci, z rozpoznaniem łuszczycy plackowatej trwającej co najmniej 6 miesięcy, którzy kwalifikowali się do zabiegów fototerapii lub leczenia systemowego, posiadali przynajmniej 10% powierzchni ciała pokrytej zmianami łuszczycowymi, a wyjściowa punktacja wskaźnika nasilenia objawów łuszczycy PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) wynosiła przynajmniej 12. Dodatkowo w materiałach dostarczonych przez wnioskodawcę podano dane dla podgrup chorych wyróżnionych pod względem wyjściowego PASI, ≤ 18 punktów, co pozwoliło oszacować udział chorych w podgrupie najbardziej zgodnej z populacją docelową z wyjściowym PASI w zakresie 12 do 18.

Powyższe oszacowanie ma ograniczenie związane z odcięciem chorych z PASI >10-12 punktów, ale jednocześnie oparte jest na podstawowych badaniach stanowiących źródła danych na temat m.in. skuteczności ustekinumabu w analizowanych populacjach.

Na podstawie publikacji *Palotai 2010* oraz *AWA 9/2015* oszacowano, że wśród pacjentów z łuszczycą odsetek chorych z PASI > 18, DLQI, BSA > 10 wynosi 23,13%, natomiast odsetek pacjentów z PASI, DLQI, BSA > 10 wynosi 34,31%. Na podstawie powyższych danych z badania *Palotai 2010* oraz *AWA 9/2015* oszacowano, że chorzy z łuszczycą z PASI > 18, DLQI, BSA > 10 stanowią 67,41% chorych z PASI od > 10 do 18 punktów, DLQI, BSA > 10 - 32,59%.

Tabela 16. Udział chorych z łuszczycą z wyjściowym PASI > 18 oraz z PASI < 18 na podstawie Palotai 2010 oraz AWA 9/2015.

Populacja	Udział chorych z łuszczycą
PASI > 18, DLQI, BSA > 10	67,41%
PASI od > 10 do 18, DLQI, BSA > 10	32,59%

Trzecim źródłem poszukiwanych danych było badanie *ACCEPT (Active Comparator [CNTO 1275/Enbrel] Psoriasis Trial)*, opisane w publikacji *Griffiths 2010*, będące wieloośrodkową próbą, obejmującą 67 ośrodków badawczych na całym świecie. Badanie składało się z 2 części, w pierwszej, o okresie obserwacji wynoszącym 12 tygodni chorzy zostali losowo przydzieleni do trzech grup: ustekinumabu 45 mg lub 90, oraz etanerceptu w dawce 50 mg. Do próby *ACCEPT* włączano dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą, która została zdiagnozowana przynajmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania. Chorzy zakwalifikowani do badania spełniali kryteria rozpoczęcia leczenia fototerapią lub terapii systemowej, wyjściowa punktacja wskaźnika nasilenia objawów łuszczycy PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) wynosiła przynajmniej 12, wyjściowy wskaźnik PGA był równy przynajmniej 3, a BSA ≥ 10%. Do badania włączono łącznie 903 pacjentów: 347 otrzymywało etanercept (50 mg), 209 chorych przyjmowało ustekinumab (45 mg), a 347 chorych – ustekinumab (90 mg). W protokole badania *ACCEPT* przedstawiono dane dotyczące rozkładu chorych z wyjściowym PASI < 20 oraz z PASI ≥ 20 (*Griffiths 2010*).

Tabela 17. Udział chorych z wyjściowym PASI w zakresie 12-20 oraz PASI ≥ 20 z protokołu do badania ACCEPT (Griffiths 2010).

	Etanercept	Ustekinumab 45 mg	Ustekinumab 90 mg	Populacja całkowita
Liczba chorych z wyjściowym PASI ≥ 12 punktów	347	209	346*	902*
Liczba chorych z wyjściowym	102	76	129	307

	Etanercept	Ustekinumab 45 mg	Ustekinumab 90 mg	Populacja całkowita
PASI ≥ 20 punktów				
Liczba chorych z wyjściowym PASI < 20 punktów	245	133	217	595
Udział chorych z PASI w zakresie 12-20 punktów	70,61%	63,64%	62,72%	65,96%
Udział chorych z PASI w zakresie ≥ 20 punktów	29,39%	36,36%	37,28%	34,04%

* na podstawie *ACCEPT 2008* ustalono, że oceny wyjściowej punktacji PASI w podgrupie chorych otrzymujących ustekinumab w dawce 90 mg, dokonano u 346 chorych.

Udział chorych z łuszczycą z wyjściowym PASI w zakresie od 12 do 20 punktów wśród wszystkich chorych oszacowany na podstawie *ACCEPT 2008* wynosi 65,96%, natomiast udział chorych z PASI > 20 punktów wynosi 34,04%.

Ponieważ opisywany parametr ma kluczowe znaczenie w kontekście oszacowania liczby chorych włączanych do rozszerzonego programu lekowego, w oparciu o jego alternatywne wartości skonstruowano wariant podstawowy analizy oraz warianty skrajne. W wariantcie podstawowym przyjęto wartość obliczoną na podstawie badań *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2*, w wariantcie minimalnym wartość oszacowaną na podstawie danych zaprezentowanych w *AWA 9/2015*, uzyskanych z badania *Palotai 2010*, a w wariantcie maksymalnym – wartość obliczona na podstawie badania *ACCEPT*.

1.1.10.3 Oszacowanie rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Oszacowana na podstawie modelowania przepływu populacji w programie lekowym (patrz: Rozdział 1.1.11), roczna liczba chorych włączanych do programu leczenia łuszczycy (zakres wyjściowego PASI > 10) wynosi w latach 2016-2018 kolejno **626**, **686** i **821** chorych, w tym chorych z wyjściowym PASI od > 10 do 18 punktów, odpowiednio, **73**, **106** i **143** chorych. Liczebności te korelują z maksymalnymi liczbami nowych przypadków, uzyskanymi w wyniku oszacowania epidemiologicznego, tj.: 966 (2016), 977 (2017) i 976 (2018) chorych.

1.1.10.4 Oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z danymi NFZ (pismo znak DGL.036.29.2015.W.08625.ALA) w 2014 roku w ramach istniejącego programu lekowego leczonych było nie więcej niż 365 chorych w tym **225** chorych ustekinumabem (*AWA 9/2015*).

1.1.11 Zużycie zasobów

1.1.11.1 Populacja PASI > 18

Dane dotyczące liczby aktywnie leczonych chorych od początku istnienia programu „Leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej” zostały zaczerpnięte z protokołów Zespołu Koordynacyjnego Do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej w Polsce opublikowanych na stronach internetowych NFZ (*Protokoły ZK*), z transmisji archiwalnej iTV Sejm posiedzenia Zespołu ds. Łuszczycy, które odbyło się 24 września 2014 roku (*Sejm 2014*) oraz z danych NFZ zaprezentowanych w *AWA 9/2015*. W poniższej tabeli przedstawiono dane z raportów z wykorzystania systemu SMPT od początku działalności Zespołu Koordynacyjnego do spraw Leczenia Biologicznego w Ciężkiej Postaci Łuszczycy Plackowatej oraz informacje Parlamentarnego Zespołu ds. Łuszczycy (*Protokoły ZK, Sejm 2014*).

Tabela 18. Liczba chorych leczonych w programie lekowym „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej” (*Protokoły ZK, Sejm 2014*).

Protokół	Data	Okres	Liczba wniosków			Do uzupełnienia	Chorzy aktywnie leczeni.
			ogółem	zakwalifikowane	odrzucone		
3	24.06.2013	Od początku działalności	98	55	37	Bd.	26
4	29.07.2013	za lipiec	24	12	4	Bd.	47
5	26.08.2013	za sierpień	27	14	1	12	78
6	30.09.2013	za wrzesień	18	13	2	3	94
7	28.10.2013	za październik	29	20	1	15	119
8	25.11.2013	za listopad	Bd.	17	2	Bd.	145
9	25.01.2014	za grudzień 2013 i styczeń 2014	30	25	1	4	171
10	24.02.2014	za luty	Bd.	23	1	Bd.	185
11	31.03.2014	za marzec	Bd.	23	1	Bd.	Bd.
12	28.04.2014	za kwiecień	Bd.	1	0	Bd.	Bd.
13	26.05.2014	za maj	Bd.	29	0	Bd.	Bd.
14	30.06.2014	za czerwiec	Bd.	21	0	5	260
-	24.09.2014		Bd.	Bd.	Bd.	Bd.	196

W oparciu o dane NFZ (pismo znak DGL.036.29.2015.W.08625.ALA) ustalono, że w 2013 roku w ramach istniejącego programu lekowego leczonych było nie więcej niż 178 pacjentów (4 leczonych

etanerceptem, 38 – adalimumabem i 136 – ustekinumabem), natomiast w 2014 roku nie więcej niż 365 chorych (w tym 2 leczonych etanerceptem, 137 adalimumabem oraz 225 ustekinumabem) (AWA 9/2015).

Tabela 19. Liczba chorych leczonych w programie lekowym „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej” na podstawie danych NFZ (AWA 9/2015).

Rok	Liczba chorych wg NFZ
2013 rok	178
2014 rok	365

Na podstawie przytoczonych danych przeprowadzono ekstrapolację liczby chorych z łuszczycą plackowatą leczonych w ramach aktualnie funkcjonującego programu lekowego (podgrupa chorych z wyjściowym PASI > 18; najlepsze dopasowanie: trend logarytmiczny). W poniższej tabeli przedstawiono rzeczywiste i prognozowane liczby chorych leczonych w ramach aktualnego programu lekowego na koniec kolejnych kwartałów w latach 2013-2018.

Tabela 20. Wyjściowe liczby chorych z łuszczycą plackowatą i wyjściowym PASI > 18, leczonych w ramach aktualnego programu „leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”.

Rok	Liczba chorych			
	I kwartał	II kwartał	III kwartał	IV kwartał
2013	13	26	94	178
2014	233	260	314	365
2015	375	401	424	445
2016	464	482	499	514
2017	529	543	556	568
2018	580	591	602	612

Następnie, w obrębie uzyskanych liczb chorych z PASI > 18 leczonych w programie lekowym wyznaczono udziały poszczególnych leków biologicznych (UST, ADA i ETA).

Udział terapii ustekinumabem wśród wszystkich dostępnych w ramach aktualnego programu lekowego ustalono w oparciu o dane NFZ opublikowane w AWA 9/2015. Zgodnie z informacjami NFZ (pismo znak DGL.036.29.2015.W.08625.ALA) ustalono, że w 2014 roku w ramach istniejącego programu lekowego leczonych było nie więcej niż 365 pacjentów z czego, 137 (37,5%) chorych było leczonych adalimumabem, 225 – ustekinumabem (61,6%), natomiast pozostali etanerceptem (0,8%).

Ponieważ dostępne dane co do możliwej liczby leczonych etanerceptem są mało wiarygodne, wykorzystano oszacowania przedstawione w AWA dla leku Remsima® (AWA 9/2015), tj. 38 chorych na koniec 2015 roku, 55 w 2016 i 71 chorych w 2017 otrzymujących ten lek. Na podstawie tych wartości liniowo estymowano liczebności w poszczególnych kwartałach.

Iloczyn liczby chorych leczonych w ramach aktualnego programu lekowego na koniec kolejnych kwartałów w latach 2013-2018 i udziałów terapii ustekinumabem (61,6%) stanowi liczbę chorych leczonych w poszczególnych kwartałach ustekinumabem w ramach istniejącego programu lekowego. Przyjęto, że obserwowane udziały będą stałe w czasie.

Tabela 21. Oszacowane liczby chorych z łuszczycą plackowatą i wyjściowym PASI > 18, leczonych ustekinumabem w ramach aktualnego programu „leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”.

Rok	Liczba chorych			
	I kwartał	II kwartał	III kwartał	IV kwartał
2013	13	26	59	111
2014	145	162	194	225
2015	217	230	242	253
2016	262	271	279	285
2017	292	298	304	309
2018	314	318	322	326

Ponieważ od połowy 2015 roku chorzy w programie mogą być leczeni także infliksymabem, przyjęto, że lek ten będzie stopniowo, proporcjonalnie przejmował udziały ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu w podgrupie wyjściowego PASI > 18. Zapotrzebowanie na infliksymab i liczby chorych, którzy będą leczeni tym lekiem w programie są trudne do oszacowania, zwłaszcza, że w 2014 roku, gdy lek ten był wraz z etanerceptem dostępny w ramach dedykowanego świadczenia szpitalnego (5.52.01.0001490 - hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy), świadczenie to wykonano u zaledwie 5 chorych. Z tego względu oszacowanie to wykonano w oparciu o prognozowane liczby chorych z wyjściowym PASI > 18, otrzymujących infliksymab, przedstawione w analizie weryfikacyjnej dla leku Remsima® i uznane za wiarygodne przez analityków AOTMiT (AWA 9/2015).

Według autorów analiz dla leku Remsima®, liczba chorych z wyjściowym PASI > 18 leczonych infliksymabem wyniesie 38 (2015), 78 (2016) i 133 (2017) chorych (AEW 9/2015). Wartości te interpretowano jako liczby chorych w programie na koniec każdego rocznego okresu i dopasowano do nich linię trendu. Na podstawie trendu (liniowego) estymowano kwartalne liczby chorych otrzymujących infliksymab.

W następnym kroku, uzyskane wcześniej liczby chorych leczonych ustekinumabem, adalimumabem oraz etanerceptem skorygowano proporcjonalnie do ich udziałów o przyrastające liczby leczonych infliksymabem w tej populacji. Poniżej przedstawiono ostateczne liczebności chorych z wyjściowym PASI > 18, otrzymujących wszystkie leki w programie (UST, ADA, ETA, INF) w scenariuszu aktualnym.

Tabela 22. Oszacowane liczby chorych z łuszczycą plackowatą i wyjściowym PASI > 18, leczonych w ramach aktualnego programu „leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”.

Rok	Lek	Liczba chorych			
		I kwartał	II kwartał	III kwartał	IV kwartał
2015	UST	217	230	231	231
	ADA	132	140	141	141
	ETA	26	30	33	35
	INF	0	0	19	38
2016	UST	235	237	239	242
	ADA	143	145	145	147
	ETA	38	41	43	47
	INF	47	59	71	78
2017	UST	240	240	239	237
	ADA	146	146	146	144
	ETA	48	51	53	54
	INF	95	107	119	133
2018	UST	237	235	233	231
	ADA	144	143	142	141
	ETA	57	59	60	62
	INF	142	154	166	178

W następnym kroku przeprowadzono modelowanie „przepływu” pacjentów, przy założeniu, że obliczona wcześniej łączna liczba leczonych w programie jest stała, i składają się na nią chorzy nowo włączani (także powtórnie) do programu i kontynuujący terapię. W modelu (MS Excel 2010) uwzględniono także dodatkowe założenia, m.in. przyjęte w wykonanej wcześniej analizie ekonomicznej (Aestimo AE 2015):

- ocenę odpowiedzi na leczenie i wypadanie części chorych, którzy nie uzyskali poprawy PASI \geq 75% lub poprawę co najmniej 50% (PASI 50-74) pod warunkiem jednoczesnego wystąpienia

redukcji wskaźnika DLQI o co najmniej 5 punktów w stosunku do wartości wyjściowej – taka sama skuteczność wszystkich leków biologicznych (Rozdział 1.1.8);

- prawdopodobieństwo przerwania leczenia infliksymabem z powodu utraty odpowiedzi (2,53%/4 tyg. = 8%/kwartał);
- okres między planowym zakończeniem terapii biologicznej, a ponownym włączeniem do programu lekowego, wynoszący średnio ok. 35 tyg. (zawierające się w 3 kwartalnych przedziałach obliczeniowych modelu);
- założenie o braku zgonów w analizowanym okresie;
- założenie (dla uproszczenia) o braku przerw terapii biologicznych z powodu działań niepożądanych.

Na przykładzie ustekinumabu, w poniższej tabeli przedstawiono liczby kwartalnych pacjentoterapii w programie lekowym (podgrupa PASI > 18).

Tabela 23. Struktura liczby chorych z łuszczycą plackowatą leczonych ustekinumabem – scenariusz aktualny (PASI > 18).

Rok	Liczba chorych			
	I kwartał	II kwartał	III kwartał	IV kwartał
łącznie w 2015 roku	217	230	231	231
rozpoczynający	45	55	66	79
kontynuujący	172	175	166	152
łącznie w 2016 roku	235	237	239	242
rozpoczynający	52	61	65	80
kontynuujący	183	177	174	162
łącznie w 2017 roku	240	240	239	237
rozpoczynający	51	63	63	75
kontynuujący	188	176	176	161
łącznie w 2018 roku	237	235	233	231
rozpoczynający	53	63	60	72
kontynuujący	184	172	174	160
Liczby pacjentoterapii przed ponownym włączeniem do programu				
2015	120	121	133	151
2016	149	113	67	69
2017	65	51	23	49

Rok	Liczba chorych			
	I kwartał	II kwartał	III kwartał	IV kwartał
2018	72	109	93	117

Zgodnie z zapisami funkcjonującego programu lekowego ustekinumab należy podawać w tygodniach 0., 4., a następnie co 12 tygodni, co jest równoznaczne z tym, że przy założeniu 48-tygodniowej terapii, w pierwszym kwartale terapii chory otrzymuje dwie dawki leku, a w kolejnych kwartałach po jednej dawce. Iloczyn oszacowanych liczb chorych otrzymujących terapię ustekinumabem w kolejnych kwartałach oraz odpowiadających im liczb dawek leku stanowi łączną liczbę kwartalnych podań ustekinumabu w analizowanej podgrupie chorych.

Tabela 24. Liczba podań ustekinumabu – scenariusz aktualny (PASI > 18).

Rok	Liczba chorych			
	I kwartał	II kwartał	III kwartał	IV kwartał
2015	262	286	297	310
2016	287	298	304	322
2017	291	303	302	312
2018	290	298	293	303

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). W analizie przyjęto, że chorzy z masą ciała > 100 kg wymagający podania dwóch dawek ustekinumabu stanowią 28,7% chorych (Rozdział 1.1.7). Iloczyn sumy dawek ustekinumabu i udziału chorych z masą ciała > 100 kg, czyli przyjmujących jednorazowo dwie dawki leku (90 mg) stanowi liczbę pacjentoterapii z podwójną dawką leku. W poniższej tabeli zestawiono liczby pacjentoterapii ustekinumabem, liczbę chorych leczonych oraz monitorowanych w ramach aktualnego programu oraz poza programem lekowym w scenariuszu aktualnym w okresach półrocznych w latach 2016-2018 dla populacji chorych z PASI > 18.

Tabela 25. Zużycie zasobów w grupie leczonych ustekinumabem – scenariusz aktualny (PASI > 18).

	2016 rok		2017 rok		2018 rok	
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	30 mies.	36 mies.
Liczba podań ustekinumabu	586	626	594	614	588	596
1 dawka	586	626	594	614	588	596
2 dawki	168	180	171	176	169	171
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	473	481	479	476	472	465

	2016 rok		2017 rok		2018 rok	
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	30 mies.	36 mies.
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	262	137	116	72	181	210

Na tym etapie zastosowano korektę liczby wykorzystanych opakowań w czasie terapii ustekinumabem w ramach istniejącego programu lekowego. Na podstawie danych sprawozdawczych NFZ oszacowano, że w 2014 roku zostało łącznie zrefundowanych 925 opakowań leku Stelara, podczas gdy liczba wyestymowanych w ramach niniejszej analizy opakowań zużytych w 2014 roku wyniosła 1 234 (NFZ 26/03/2015). W celu lepszego odzwierciedlenia rzeczywistego zużycia leku w populacji docelowej, zastosowano korektę liczby podań ustekinumabu, zakładając że powyższe rozbieżności będą zanikać liniowo do końca przyjętego horyzontu czasowego, tj. od 75% (= 925/1 234) w 2014 roku, przez 87,3% (2016) i 93,6% (2017), do 100% w 2018 roku.

Tabela 26. Zużycie zasobów w grupie leczonych ustekinumabem z uwzględnieniem korekty – scenariusz aktualny (PASI > 18).

	2016 rok		2017 rok		2018 rok	
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	30 mies.	36 mies.
Liczba podań ustekinumabu	511	546	556	575	588	596
1 dawka	511	546	556	575	588	596
2 dawki	147	157	160	165	169	171
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	473	481	479	476	472	465
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	262	137	116	72	181	210

Analogicznie, jak w przypadku ustekinumabu, oszacowano zużycie zasobów w trakcie terapii adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem. Uzyskanych wartości podań tych leków nie korygowano jak w przypadku ustekinumabu, gdyż nie były dostępne liczby sprzedanych opakowań tych leków przypadających wyłącznie na leczenie chorych z łuszczycą (wskazania refundacyjne obejmują także inne choroby).

Tabela 27. Zużycie zasobów w grupie leczonych ADA, ETA, INF – scenariusz aktualny (PASI > 18)

	2016 rok		2017 rok		2018 rok	
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	30 mies.	36 mies.
<u>Adalimumab</u>						
Liczba podań adalimumabu	1976	2053	1879	1930	1852	1881
1 dawka	1976	2053	1879	1930	1852	1881

	2016 rok		2017 rok		2018 rok	
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	30 mies.	36 mies.
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	301	312	292	290	287	283
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	188	71	103	31	110	136
<u>Etanercept</u>						
Liczba podań etanerceptu	1008	1090	1195	1295	1397	1483
1 dawka	1008	1090	1195	1295	1397	1483
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	83	90	99	107	116	123
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	89	85	56	55	86	113
<u>Inflixymab</u>						
Liczba podań infliksymabu	230	292	391	503	576	658
1 dawka	230	292	391	503	576	658
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	107	149	202	252	297	344
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	0	0	0	31	55	50

W scenariuszu nowym chorzy z punktacją PASI > 18, DLQI, BSA > 10, będą kwalifikowani do leczenia ustekinumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego. Poza tym terapia ustekinumabem w ramach wnioskowanego programu będzie mogła być kontynuowana po osiągnięciu remisji maksymalnie do 104 tygodni. W przypadku terapii adalimumabem lub etanerceptem w dalszym ciągu do leczenia będą kwalifikowani pacjenci u których uzyskano nasilenie procesu łuszczycowego ze wskaźnikami PASI > 18, DLQI, BSA > 10, a leczenie w ramach programu będzie trwało do 48 tygodni w przypadku adalimumabu lub do 24 tygodni w przypadku etanerceptu. Chorzy otrzymujący infliksymab będą mogli otrzymywać ten lek przez maksymalnie 96 tygodni, jednakże przewidziano, że istotna ich grupa przerwie leczenie wcześniej z powodu utraty odpowiedzi.

Początkowa liczba chorych z PASI > 18 leczonych ustekinumabem w ramach proponowanego programu lekowego jest równa liczbie chorych w aktualnie obowiązującym programie. Ponieważ uwzględniono wydłużenie maksymalnego czasu terapii z 48 tygodni do 104 tygodni powoduje to zmianę liczebności chorych leczonych w nowym programie w kolejnych latach, ze względu na późniejsze, niż w aktualnie obowiązującym programie lekowym ponowne rozpoczynanie leczenia (reterapie) przez chorych w ramach programu. Wobec tego w scenariuszu nowym nie jest zachowany warunek utrzymania liczby leczonych i liczba ta wzrasta w kolejnych latach. Założono również, że wydłużenie terapii dotyczyć będzie też chorych, którzy rozpoczęli leczenie przed proponowaną zmianą zapi-

sów programu. W poniższej tabeli przedstawiono liczebność populacji chorych z PASI > 18 punktów, którzy będą leczeni w przypadku realizacji proponowanego programu lekowego uwzględniającego wydłużenie maksymalnego czasu terapii ustekinumabem z 48 do 104 tygodni.

Tabela 28. Prognoza liczby chorych z łuszczycą plackowatą leczonych ustekinumabem – scenariusz nowy (PASI > 18).

Rok	Liczba chorych			
	I kwartał	II kwartał	III kwartał	IV kwartał
łącznie w 2015 roku	217	230	231	231
rozpoczynający	45	55	66	79
kontynuujący	172	175	166	152
<u>łącznie w 2016 roku</u>	274	324	382	424
rozpoczynający	52	61	65	51
kontynuujący	222	263	317	374
<u>łącznie w 2017 roku</u>	406	398	369	381
rozpoczynający	29	47	32	86
kontynuujący	377	351	337	295
<u>łącznie w 2018 roku</u>	405	417	397	408
rozpoczynający	73	77	46	65
kontynuujący	332	341	351	343
<u>Liczby pacjentoterapii przed ponownym włączeniem do programu</u>				
2015	120	121	133	151
2016	120	62	0	0
2017	29	51	67	69
2018	65	51	23	49

Analogicznie jak w scenariuszu aktualnym, wśród chorych rozpoczynających terapię w ramach programu lekowego są pacjenci, którzy pierwszy raz podejmują leczenie, ale również pacjenci którzy są po raz drugi włączani do programu. Okresowy spadek liczby oczekujących na powrót do programu do zera wynika z faktu, że w tym czasie chorzy ci nadal kontynuują terapię, a w scenariuszu aktualnym byli poza programem.

Tak samo jak w aktualnym programie lekowym ustekinumab należy podawać w tygodniach 0., 4., a następnie co 12 tygodni, co jest równoznaczne z tym że w pierwszym kwartale terapii chory otrzymuje dwie dawki leku, w kolejnych 3 kwartałach po jednej dawce, ponownie 2 dawki w następnym i

dalej 3 kwartały po 1 dawce. Iloczyn oszacowanych liczb chorych otrzymujących terapię ustekinumabem w kolejnych kwartałach oraz odpowiadających im liczb dawek leku stanowi łączną liczbę kwartalnych podań ustekinumabu w analizowanej podgrupie chorych. Podobnie jak w scenariuszu aktualnym uwzględniono skuteczność leczenia biologicznego na poziomie 86,2%.

Tabela 29. Liczba podań ustekinumabu – scenariusz nowy (PASI > 18).

Rok	Liczba chorych			
	I kwartał	II kwartał	III kwartał	IV kwartał
2015	262	286	297	310
2016	365	432	504	543
2017	480	497	457	511
2018	503	534	471	547

W poniższej tabeli zestawiono liczby pacjentoterapii ustekinumabem, liczbę chorych leczonych oraz monitorowanych w ramach aktualnego programu oraz poza programem lekowym w scenariuszu nowym, w okresach półrocznych w latach 2016-2018 dla populacji chorych z PASI > 18.

Tabela 30. Zużycie zasobów w grupie leczonych ustekinumabem – scenariusz nowy (PASI > 18).

	2016 rok		2017 rok		2018 rok	
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	30 mies.	36 mies.
Liczba podań ustekinumabu	797	1047	977	968	1038	1018
1 dawka	797	1047	977	968	1038	1018
2 dawki	229	301	281	278	298	292
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	598	806	804	750	822	805
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	182	0	80	137	116	72

Analogicznie jak w przypadku scenariusza aktualnego w populacji chorych z wyjściowym PASI > 18 punktów, którzy będą leczeni ustekinumabem w ramach wnioskowanego programu lekowego do maksymalnie 104 tygodni, zastosowano korektę zużycia ustekinumabu oszacowaną w oparciu o rzeczywiste liczby refundowanych opakowań leku Stelara® w 2014 roku.

Tabela 31. Zużycie zasobów w grupie leczonych ustekinumabem z uwzględnieniem korekty – scenariusz nowy (PASI > 18).

	2016 rok		2017 rok		2018 rok	
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	30 mies.	36 mies.
Liczba podań ustekinumabu	696	914	915	906	1038	1018
1 dawka	696	914	915	906	1038	1018
2 dawki	200	263	263	260	298	292
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	598	806	804	750	822	805
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	182	0	80	137	116	72

W przypadku terapii adalimumabem, etanerceptem lub infliksymabem nie ma różnic wynikających z proponowanego programu lekowego między porównywanymi scenariuszami. W związku z tym liczebność chorych poddanych terapii tymi lekami oraz zużycie zasobów w ramach programu lekowego nie ulega zmianie (patrz: Tabela 27).

1.1.11.2 Populacja PASI od > 10 do 18

Kolejnym elementem analizy było przeprowadzenie oszacowania liczebności i zużycia zasobów dla podgrupy chorych z łuszczycą, z wyjściową punktacją PASI od > 10 do 18.

Jak wspomniano wcześniej, oszacowanie liczby chorych z tej podgrupy, leczonych w programie lekowym jest obarczone znaczną niepewnością, dlatego punktem wyjścia dla tych obliczeń były przyjęte w oszacowaniach dla populacji z wyjściowym PASI > 18 liczby chorych otrzymujących infliksymab (za AWA 9/2015). Liczebność chorych z wyjściowym PASI od > 10 do 18 została obliczona proporcjonalnie do rozkładu częstości zakresów > 10-18 i >18, oszacowanych na podstawie dostępnych publikacji (patrz: Rozdział 1.1.10.2). Uzasadnieniem tego podejścia jest możliwość kwalifikacji do infliksymabu chorych z całego zakresu PASI > 10, zatem wykonane oszacowania dla podgrupy PASI > 18 należy proporcjonalnie rozszerzyć o pozostałych chorych. Natomiast drugą istotną kwestią jest, którzy chorzy z podgrupy PASI od >10 do 18 otrzymają ustekinumab. Ponieważ w piśmie PLR.4600.907.2015.3.MR, w którym Minister Zdrowia przekazał uwagi prezesa AOTMiT do poprzednich wersji analiz załączonych do przedmiotowego wniosku refundacyjnego, znajdują się zastrzeżenia analityków AOTMiT co do zasadności przyjęcia leczenia standardowego jako komparatora dla ustekinumabu, zdecydowano się przyjąć założenie, że oba leki będą ze sobą bezpośrednio konkurować. Zatem w rozważanej podgrupie chorych z PASI od >10 do 18, całkowitą liczbę chorych leczonych w programie stanowią chorzy otrzymujący infliksymab w scenariuszu aktualnym, spośród których część w scenariuszu nowym zamiast infliksymabu otrzyma ustekinumab.

[REDACTED] Pewnym ograniczeniem powyższego założenia jest fakt, że do prób *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* włączano chorych z PASI przynajmniej na poziomie 12 punktów, co oznacza że dostępne dane dotyczą podgrupy z PASI 12-18, a nie 10-18 PASI. W wariantcie minimalnym analizy opierając się na informacjach z *AWA 9/2015* oraz badaniu *Palotai 2010* przyjęto, że chorzy z PASI od > 10 do 18 punktów stanowią 32,59%. Z kolei w wariantcie maksymalnym wykorzystano dane z protokołu do badania *ACCEPT*, w którym opublikowano liczebności chorych z PASI < 20 oraz PASI ≥ 20 punktów (*ACCEPT 2008*). W wariantcie maksymalnym na podstawie badania *ACCEPT* założono, że udział chorych z PASI w zakresie 10-18 punktów wynosi 65,96%. Do próby *ACCEPT* włączano chorych z PASI przynajmniej 12, natomiast w protokole zostały przedstawione dane o ilości chorych z PASI < 20 oraz z PASI ≥ 20, czyli przyjęty w wariantcie maksymalnym udział chorych z PASI 10-18 dotyczy zbliżonej populacji chorych z PASI 12-20, co stanowi ograniczenie tego założenia (Rozdział 1.1.10.2).

Tabela 32. Udział chorych z łuszczycą z wyjściowym PASI od > 10 do 18 wśród chorych z PASI > 10 punktów.

Wariant	Udział chorych z łuszczycą z PASI od > 10 do 18 punktów	Proporcja chorych z PASI od > 10 do 18 punktów i PASI > 18 punktów
Wariant podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant minimalny	32,59%	1,94
Wariant maksymalny	65,96%	0,48

Iloczyn oszacowanej liczby chorych leczonych infliksymabem w kolejnych kwartałach w latach 2013-2018 i proporcji chorych z ≤ 18 i > 18 założonej w poszczególnych wariantach analizy (wariant podstawowy, minimalny, maksymalny) daje liczebność chorych z wyjściowym PASI od > 10 do 18 punktów, którzy będą kwalifikować się do leczenia tym lekiem w scenariuszu aktualnym.

Tabela 33. Struktura liczby chorych z łuszczycą plackowatą leczonych infliksymabem – scenariusz aktualny (PASI od > 10 do 18).

Rok	Liczba chorych			
	I kwartał	II kwartał	III kwartał	IV kwartał
łącznie w 2015 roku	0	0	22	44
rozpoczynający	0	0	22	25
kontynuujący	0	0	0	19

Rok	Liczba chorych			
	I kwartał	II kwartał	III kwartał	IV kwartał
<u>łącznie w 2016 roku</u>	55	69	83	91
rozpoczynający	16	19	20	16
kontynuujący	39	50	62	75
<u>łącznie w 2017 roku</u>	111	125	138	155
rozpoczynający	28	24	36	42
kontynuujący	83	100	102	113
<u>łącznie w 2018 roku</u>	166	180	194	208
rozpoczynający	33	38	40	39
kontynuujący	133	142	153	168
<u>Liczyby pacjentoterapii przed ponownym włączeniem do programu</u>				
2015	0	0	0	0
2016	0	0	0	0
2017	0	0	12	25
2018	33	32	29	29

Zgodnie z zapisami funkcjonującego programu lekowego infliksymab należy podawać w tygodniach 0, 2., 6., a następnie co 8 tygodni, co jest równoznaczne z tym, że przy założeniu 96-tygodniowej terapii, w kolejnych kwartałach chory otrzymuje, kolejno, 3, 2, 2, 1, 2, 1, 2 i 1 dawkę. Iloczyn oszacowanych liczb chorych otrzymujących terapię infliksymabem w kolejnych kwartałach oraz odpowiadających im liczb dawek leku stanowi łączną liczbę kwartalnych podań tego leku w analizowanej podgrupie chorych.

Tabela 34. Liczba podań infliksymabu – scenariusz aktualny (PASI od > 10 do 18).

Rok	Liczba chorych			
	I kwartał	II kwartał	III kwartał	IV kwartał
2015	0	0	66	114
2016	126	141	168	172
2017	220	237	276	311
2018	328	344	374	393

W poniższej tabeli zestawiono liczby pacjentoterapii infliksymabem, liczbę chorych leczonych oraz monitorowanych w ramach aktualnego programu oraz poza programem lekowym w scenariuszu aktualnym, w okresach półrocznych w latach 2016-2018 dla populacji chorych z PASI od > 10 do 18.

Tabela 35. Zużycie zasobów w grupie leczonych infliksymabem – scenariusz aktualny (PASI od > 10 do 18).

	2016 rok		2017 rok		2018 rok	
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	30 mies.	36 mies.
<u>Wariant podstawowy</u>						
Liczba podań infliksymabu	268	341	457	587	672	767
1 dawka	268	341	457	587	672	767
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	124	174	235	294	346	401
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	0	0	0	36	65	58
<u>Wariant minimalny</u>						
Liczba podań infliksymabu	111	141	189	243	278	318
1 dawka	111	141	189	243	278	318
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	52	72	97	122	143	166
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	0	0	0	15	27	24
<u>Wariant maksymalny</u>						
Liczba podań infliksymabu	445	566	759	975	1117	1275
1 dawka	445	566	759	975	1117	1275
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	207	289	391	488	575	667
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	0	0	0	60	107	97

W scenariuszu nowym chorzy z podgrupy z wyjściowym PASI od > 10 do 18, zamiast infliksymabu będą mogli otrzymać ustekinumab. W analizie przyjęto, że docelowy udział ustekinumabu w tej podgrupie będzie nie większy, niż rzeczywiście obserwowany w grupie PASI > 18, tj. 61,6% (2014 rok). Założono, że rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla ustekinumabu spowoduje, że w ciągu roku osiągnie on taki udział w populacji PASI od > 10 do 18 kosztem infliksymabu.

Tabela 36. Oszacowane liczby chorych z łuszczycą plackowatą w programie lekowym – scenariusz nowy (PASI od > 10 do 18).

Rok	Lek	Liczba chorych			
		I kwartał	II kwartał	III kwartał	IV kwartał
2015	UST	0	0	0	0
	INF	0	0	22	44
2016	UST	9	21	38	56
	INF	47	48	45	35
2017	UST	68	77	85	96
	INF	42	48	53	60
2018	UST	102	111	119	128
	INF	64	69	74	80

Na przykładzie ustekinumabu, w poniższej tabeli przedstawiono liczby kwartalnych pacjentoterapii w programie lekowym (podgrupa PASI od > 10 do 18).

Tabela 37. Struktura liczby chorych z łuszczycą plackowatą leczonych ustekinumabem – scenariusz nowy (PASI od > 10 do 18).

Rok	Liczba chorych			
	I kwartał	II kwartał	III kwartał	IV kwartał
<u>Łącznie w 2016 roku</u>	9	21	38	56
rozpoczynający	9	13	18	19
kontynuujący	0	9	20	37
<u>Łącznie w 2017 roku</u>	68	77	85	96
rozpoczynający	15	11	11	12
kontynuujący	54	66	75	84
<u>Łącznie w 2018 roku</u>	102	111	119	128
rozpoczynający	16	21	26	28
kontynuujący	87	90	93	100
<u>Liczby pacjentoterapii przed ponownym włączeniem do programu</u>				
2016	0	0	0	0
2017	0	0	0	0
2018	7	18	34	44

Iloczyn oszacowanych liczb chorych otrzymujących terapię ustekinumabem w kolejnych kwartałach oraz odpowiadających im liczb dawek leku stanowi łączną liczbę kwartalnych podań ustekinumabu w analizowanej podgrupie chorych.

Tabela 38. Liczba podań ustekinumabu – scenariusz nowy (PASI od > 10 do 18).

Rok	Liczba chorych			
	I kwartał	II kwartał	III kwartał	IV kwartał
2016	17	34	57	76
2017	90	99	112	124
2018	131	142	155	167

W poniższej tabeli zestawiono liczby pacjentoterapii ustekinumabem, liczbę chorych leczonych oraz monitorowanych w ramach aktualnego programu oraz poza programem lekowym w scenariuszu aktualnym w okresach półrocznych w latach 2016-2018 dla populacji chorych z PASI od > 10 do 18, z uwzględnieniem poszczególnych wariantów analizy.

Tabela 39. Zużycie zasobów w grupie leczonych ustekinumabem i infliksymabem – scenariusz nowy (PASI od > 10 do 18).

	2016 rok		2017 rok		2018 rok	
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	30 mies.	36 mies.
<u>Wariant podstawowy</u>						
Liczba podań ustekinumabu	51	132	189	236	272	321
1 dawka	51	132	189	236	272	321
2 dawki	15	38	54	68	78	92
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	30	94	145	181	213	247
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	0	0	0	0	26	78
Liczba podań infliksymabu	186	135	158	245	266	286
1 dawka	186	135	158	245	266	286
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	95	86	90	113	133	155
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	0	0	0	36	48	10
<u>Wariant minimalny</u>						
Liczba podań ustekinumabu	21	55	78	98	113	133
1 dawka	21	55	78	98	113	133

	2016 rok		2017 rok		2018 rok	
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	30 mies.	36 mies.
2 dawki	6	16	23	28	32	38
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	12	39	60	75	88	103
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	0	0	0	0	11	32
Liczba podań infliksymabu	77	56	65	102	110	119
1 dawka	77	56	65	102	110	119
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	39	35	37	47	55	64
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	0	0	0	15	20	4
<u>Wariant maksymalny</u>						
Liczba podań ustekinumabu	85	220	314	392	452	534
1 dawka	85	220	314	392	452	534
2 dawki	24	63	90	113	130	153
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	50	157	241	301	354	411
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	0	0	0	0	43	129
Liczba podań infliksymabu	308	224	262	407	441	475
1 dawka	308	224	262	407	441	475
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	157	142	150	187	221	258
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	0	0	0	60	81	17

W przypadku populacji PASI od > 10 do 18 zastosowanie korekty liczby wykorzystanych opakowań w czasie terapii ustekinumabem w ramach programu lekowego wydaje się nieuzasadniona i nie została zastosowana.

Szczegółowy sposób modelowania otrzymanych liczebności populacji oraz zużycia leków w scenariuszu aktualnym oraz w scenariuszu nowym został przedstawiony w dołączonym do raportu pliku MS Excel 2010 zawierającym model analizy wpływu na budżet.

1.1.11.3 Podsumowanie zużycia zasobów

1.1.11.3.1 Wariant podstawowy

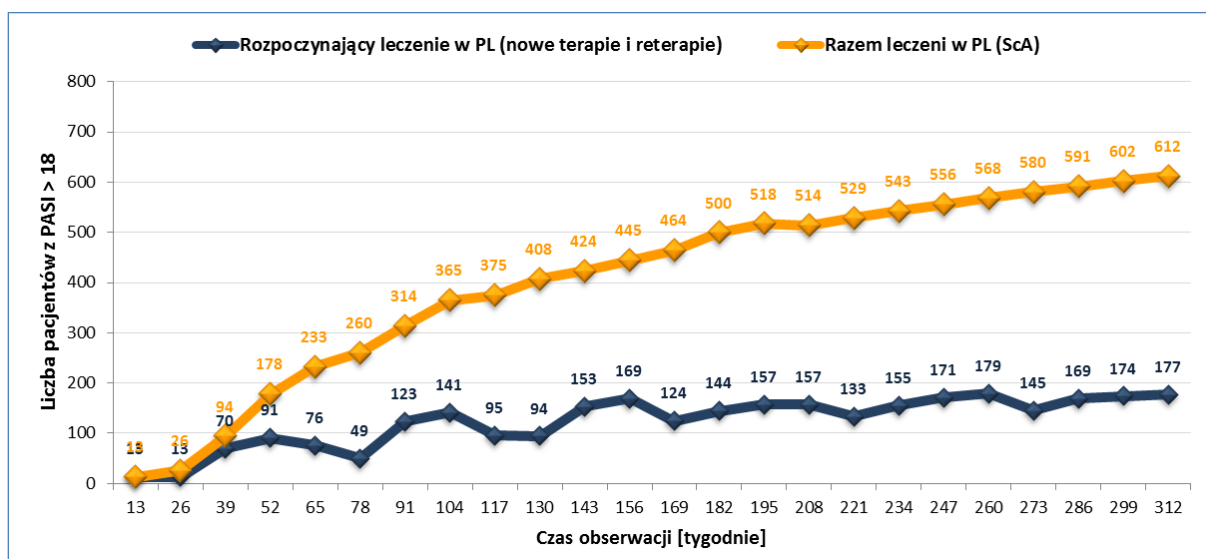
W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane liczby leczonych chorych z łuszczycą z wyjściowym PASI > 18 oraz zużycie zasobów w scenariuszu aktualnym.

Tabela 40. Oszacowane liczby leczonych chorych z łuszczycą oraz zużycie zasobów – scenariusz aktualny (PASI > 18).

	2016		2017		2018	
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	30 mies.	36 mies.
<u>Ustekinumab</u>						
Liczba podań ustekinumabu	511	546	556	575	588	596
1 dawka	511	546	556	575	588	596
2 dawki	147	157	160	165	169	171
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	473	481	479	476	472	465
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	262	137	116	72	181	210
<u>Adalimumab</u>						
Liczba podań adalimumabu	1976	2053	1879	1930	1852	1881
1 dawka	1976	2053	1879	1930	1852	1881
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	301	312	292	290	287	283
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	188	71	103	31	110	136
<u>Etanercept</u>						
Liczba podań etanerceptu	1008	1090	1195	1295	1397	1483
1 dawka	1008	1090	1195	1295	1397	1483
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	83	90	99	107	116	123
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	89	85	56	55	86	113
<u>Inflixymab</u>						
Liczba podań etanerceptu	230	292	391	503	576	658
1 dawka	230	292	391	503	576	658
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	107	149	202	252	297	344
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	0	0	0	31	55	50

Na poniższym wykresie przedstawiono liczby chorych z PASI > 18 włączanych do programu oraz łącznie leczonych, w scenariuszu aktualnym.

Wykres 1. Liczby pacjentów w programie lekowym – scenariusz aktualny (PASI > 18).



W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane liczby leczonych chorych z łuszczycą z wyjściowym PASI > 18 oraz zużycie zasobów w scenariuszu nowym.

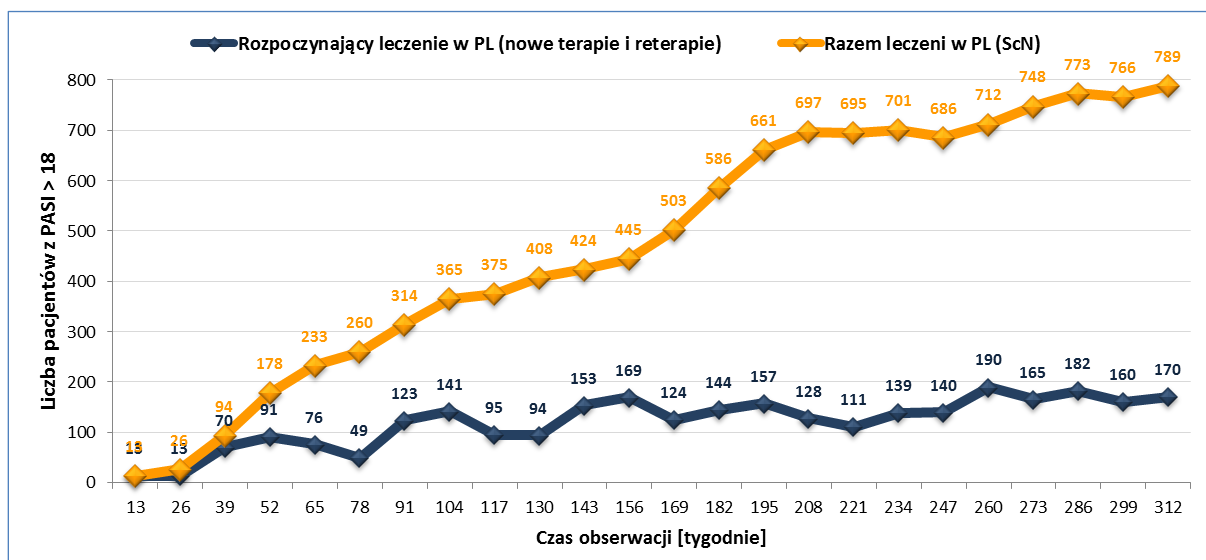
Tabela 41. Oszacowane liczby leczonych chorych z łuszczycą oraz zużycie zasobów – scenariusz nowy (PASI > 18).

	2016		2017		2018	
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	30 mies.	36 mies.
<u>Ustekinumab</u>						
Liczba podań ustekinumabu	696	914	915	906	1038	1018
1 dawka	696	914	915	906	1038	1018
2 dawki	200	263	263	260	298	292
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	598	806	804	750	822	805
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	182	0	80	137	116	72
<u>Adalimumab</u>						
Liczba podań adalimumabu	1976	2053	1879	1930	1852	1881
1 dawka	1976	2053	1879	1930	1852	1881
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	301	312	292	290	287	283
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	188	71	103	31	110	136

	2016		2017		2018	
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	30 mies.	36 mies.
<u>Etanercept</u>						
Liczba podań etanerceptu	1008	1090	1195	1295	1397	1483
1 dawka	1008	1090	1195	1295	1397	1483
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	83	90	99	107	116	123
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	89	85	56	55	86	113
<u>Infliksymab</u>						
Liczba podań etanerceptu	230	292	391	503	576	658
1 dawka	230	292	391	503	576	658
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	107	149	202	252	297	344
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	0	0	0	31	55	50

Na poniższym wykresie przedstawiono liczby chorych z PASI > 18 włączanych do programu oraz łącznie leczonych, w scenariuszu nowym.

Wykres 2. Liczby pacjentów w programie lekowym – scenariusz nowy (PASI > 18).



W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane liczby leczonych chorych z łuszczycą z wyjściowym PASI od > 10 do 18 oraz zużycie zasobów w scenariuszu aktualnym.

Tabela 42. Oszacowane liczby leczonych chorych z łuszczycą oraz zużycie zasobów – scenariusz aktualny (PASI od > 10 do 18).

	2016		2017		2018	
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	30 mies.	36 mies.
<u>Ustekinumab</u>						
Liczba podań ustekinumabu	0	0	0	0	0	0
1 dawka	0	0	0	0	0	0
2 dawki	0	0	0	0	0	0
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	0	0	0	0	0	0
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	0	0	0	0	0	0
<u>Infliksymab</u>						
Liczba podań etanerceptu	268	341	457	587	672	767
1 dawka	268	341	457	587	672	767
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	124	174	235	294	346	401
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	0	0	0	36	65	58

Na poniższym wykresie przedstawiono liczby chorych z PASI od > 10 do 18 włączanych do programu oraz łącznie leczonych, w scenariuszu aktualnym.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane liczby leczonych chorych z łuszczycą z wyjściowym PASI od > 10 do 18 oraz zużycie zasobów w scenariuszu nowym.

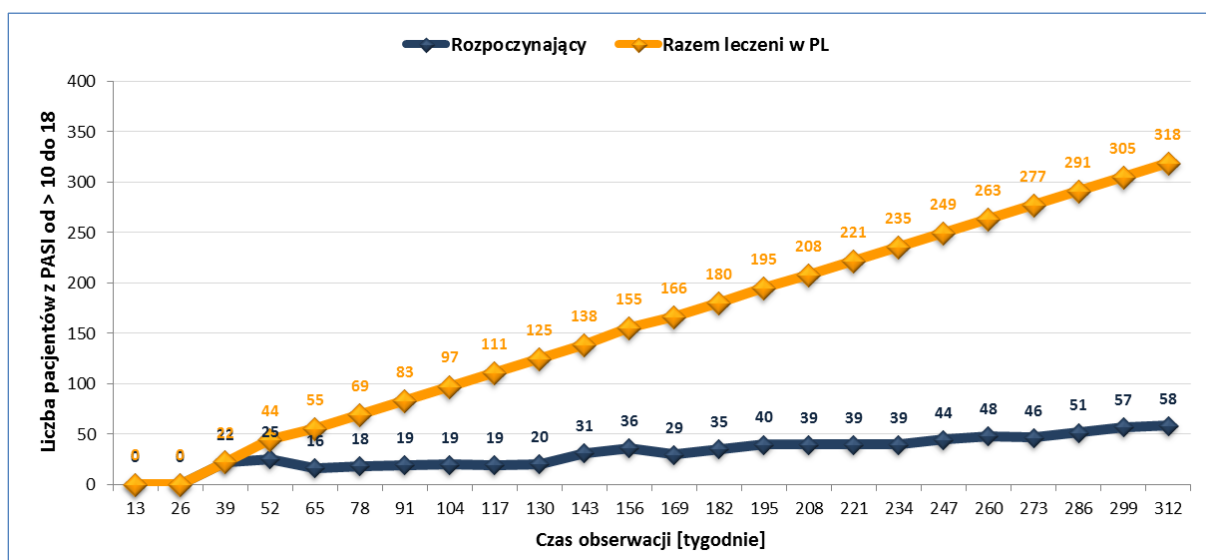
Tabela 43. Oszacowane liczby leczonych chorych z łuszczycą oraz zużycie zasobów – scenariusz nowy (PASI od > 10 do 18).

	2016		2017		2018	
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	30 mies.	36 mies.
<u>Ustekinumab</u>						
Liczba podań ustekinumabu	51	132	189	236	272	321
1 dawka	51	132	189	236	272	321
2 dawki	15	38	54	68	78	92
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	30	94	145	181	213	247

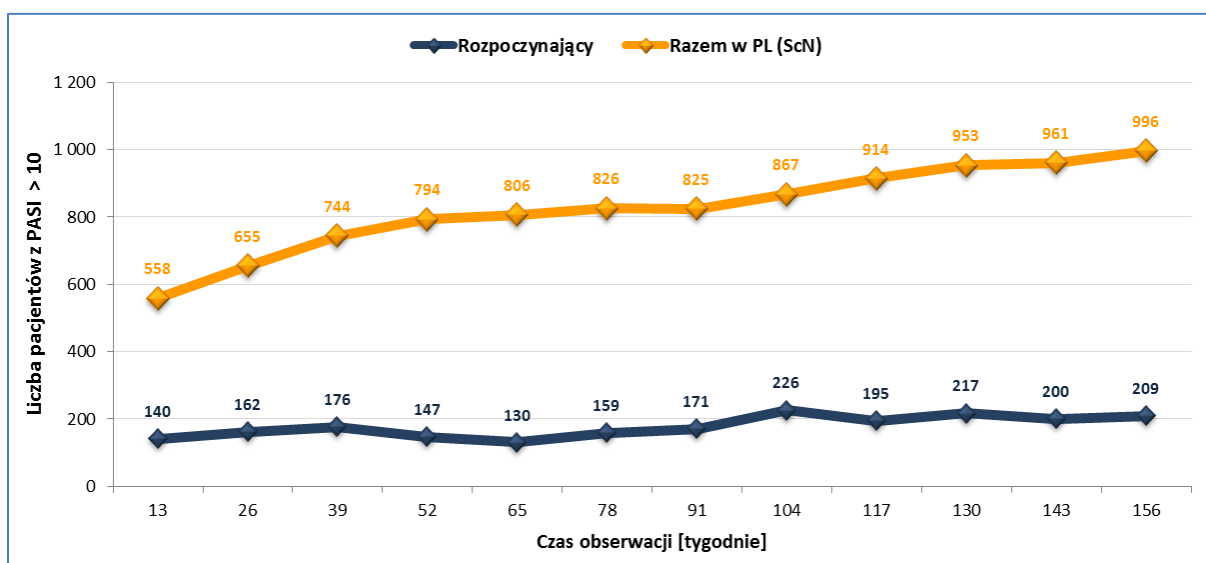
	2016		2017		2018	
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	30 mies.	36 mies.
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	0	0	0	0	26	78
<u>Infliksymab</u>						
Liczba podań etanerceptu	186	135	158	245	266	286
1 dawka	186	135	158	245	266	286
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	95	86	90	113	133	155
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	0	0	0	36	48	10

Na poniższym wykresie przedstawiono liczby chorych z PASI od > 10 do 18 włączanych do programu oraz łącznie leczonych, w scenariuszu nowym.

Wykres 3. Liczby pacjentów w programie lekowym – scenariusz nowy (PASI od > 10 do 18).



Wykres 4. Łączne liczby pacjentów w programie lekowym – scenariusz nowy (PASI > 10).



Na koniec 2018 roku, łączna liczba leczonych w programie (PASI > 10) może osiągnąć ponad 1 200 osób.

1.1.11.3.2 Wariant minimalny

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane liczby leczonych chorych z łuszczycą z wyjściowym PASI od > 10 do 18 oraz zużycie zasobów w scenariuszu aktualnym.

Tabela 44. Oszacowane liczby leczonych chorych z łuszczycą oraz zużycie zasobów – scenariusz aktualny (PASI od > 10 do 18).

	2016		2017		2018	
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	30 mies.	36 mies.
<u>Ustekinumab</u>						
Liczba podań ustekinumabu	0	0	0	0	0	0
1 dawka	0	0	0	0	0	0
2 dawki	0	0	0	0	0	0
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	0	0	0	0	0	0
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	0	0	0	0	0	0
<u>Infliksymab</u>						
Liczba podań etanerceptu	111	141	189	243	278	318
1 dawka	111	141	189	243	278	318
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	52	72	97	122	143	166

	2016		2017		2018	
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	30 mies.	36 mies.
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	0	0	0	15	27	24

Na poniższym wykresie przedstawiono liczby chorych z PASI od > 10 do 18 włączanych do programu oraz łącznie leczonych, w scenariuszu aktualnym.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane liczby leczonych chorych z łuszczycą z wyjściowym PASI od > 10 do 18 oraz zużycie zasobów w scenariuszu nowym.

Tabela 45. Oszacowane liczby leczonych chorych z łuszczycą oraz zużycie zasobów – scenariusz nowy (PASI od > 10 do 18).

	2016		2017		2018	
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	30 mies.	36 mies.
<u>Ustekinumab</u>						
Liczba podań ustekinumabu	21	55	78	98	113	133
1 dawka	21	55	78	98	113	133
2 dawki	6	16	23	28	32	38
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	12	39	60	75	88	103
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	0	0	0	0	11	32
<u>Infliksymab</u>						
Liczba podań etanerceptu	77	56	65	102	110	119
1 dawka	77	56	65	102	110	119
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	39	35	37	47	55	64
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	0	0	0	15	20	4

1.1.1.1.1 Wariant maksymalny

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane liczby leczonych chorych z łuszczycą z wyjściowym PASI od > 10 do 18 oraz zużycie zasobów w scenariuszu aktualnym.

Tabela 46. Oszacowane liczby leczonych chorych z łuszczycą oraz zużycie zasobów – scenariusz aktualny (PASI od > 10 do 18).

	2016		2017		2018	
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	30 mies.	36 mies.
<u>Ustekinumab</u>						
Liczba podań ustekinumabu	0	0	0	0	0	0
1 dawka	0	0	0	0	0	0
2 dawki	0	0	0	0	0	0
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	0	0	0	0	0	0
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	0	0	0	0	0	0
<u>Inflixymab</u>						
Liczba podań etanerceptu	445	566	759	975	1117	1275
1 dawka	445	566	759	975	1117	1275
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	207	289	391	488	575	667
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	0	0	0	60	107	97

Na poniższym wykresie przedstawiono liczby chorych z PASI od > 10 do 18 włączanych do programu oraz łącznie leczonych, w scenariuszu aktualnym.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane liczby leczonych chorych z łuszczycą z wyjściowym PASI od > 10 do 18 oraz zużycie zasobów w scenariuszu nowym.

Tabela 47. Oszacowane liczby leczonych chorych z łuszczycą oraz zużycie zasobów – scenariusz nowy (PASI od > 10 do 18).

	2016		2017		2018	
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	30 mies.	36 mies.
<u>Ustekinumab</u>						
Liczba podań ustekinumabu	85	220	314	392	452	534
1 dawka	85	220	314	392	452	534
2 dawki	24	63	90	113	130	153

	2016		2017		2018	
	6 mies.	12 mies.	18 mies.	24 mies.	30 mies.	36 mies.
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	50	157	241	301	354	411
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	0	0	0	0	43	129
<u>Infliksymab</u>						
Liczba podań etanerceptu	308	224	262	407	441	475
1 dawka	308	224	262	407	441	475
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego	157	142	150	187	221	258
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym	0	0	0	60	81	17

1.1.1 Analiza kosztów

W analizie wpływu na budżet, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), 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®, Humira®, Enbrel®);
- 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);

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 ryczałtu 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.

1.1.1.2 Koszty leczenia adalimumabem

Aktualnie substancja czynna adalimumab jest finansowana 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 leczniczy Humira (EAN: 5909990005055), zawierający 40mg adalimumabu w ampułko-strzykawce z roztworem do wstrzykiwań.

Tabela 51. Aktualna wycena substancji czynnej adalimumab (MZ 26/08/2015).

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto (<i>ex factory</i>)	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa/limit finansowania	Jednostkowa cena hurtowa
Humira, 40 mg	3 848,00 zł	4 155,84 zł	4 363,63 zł	54,54 zł/mg

Cena hurtowa opakowania leku Humira zawierającego 2 ampułko-strzykawki po 40 mg adalimumabu wynosi 4 363,63,00 zł. Zalecane dawkowanie produktu Humira wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień. W analizie przedstawiono koszty jednostkowe leków w wariancie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. Wariant, w którym ceny jednostkowe leków oszacowania na podstawie oficjalnych cen opublikowanych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia będzie określany w raporcie jako „wariant bez uwzględnienia ryzyka”. W wariancie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) oszacowano koszty jednostkowe (za miligram lub tabletkę) z podstawy limitu każdego preparatu zawierającego określoną substancję czynną. W poniższej tabeli przedstawiono koszt pojedynczej dawki adalimumabu w wariancie bez uwzględnienia RSS.

Tabela 52. Koszt pojedynczej dawki substancji czynnej adalimumab (bez RSS).

	Wielkość dawki	Cena za mg	Koszt pojedynczej dawki
Dawka początkowa	80 mg	54,54 zł	4 363,63 zł
Kolejna dawka	40 mg	54,54 zł	2 181,82 zł

Koszty jednostkowe leków w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) obliczono na podstawie rzeczywistej kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań leku w okresie od stycznia do maja 2015 roku (NFZ 24/08/2015). Znając liczbę zrefundowanych opakowań leków oraz zawartości pojedynczego opakowania ustalono łączną ilość zrefundowanej substancji. W kolejnym kroku obliczono koszt jednostkowy substancji w przypadku każdego opakowania będący ilorazem wartości refundacji danego leku oraz całkowitej ilości substancji czynnej. Założono, że tak oszacowane koszty jednostkowe odpowiadają cenie leków z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 53. Koszt pojedynczej dawki substancji czynnej adalimumab (z RSS).

	Wielkość dawki	Cena za mg	Koszt pojedynczej dawki
Dawka początkowa	80 mg	51,46 zł	4 116,86 zł
Kolejna dawka	40 mg	51,46 zł	2 058,43 zł

W analizie założono, że każde podanie adalimumabu 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 adalimumabem 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 biolo-

gicznym 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.

1.1.1.3 Koszty leczenia etanerceptem

Aktualnie substancja czynna etanercept jest finansowana ze środków publicznych w ramach programu leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (B.47, MZ 26/08/2015). W wykazie leków refundowanych znajdują się 3 produkty lecznicze, zawierający etanercept (EAN: 5909990618255, 5909990712755, 5909990777938) wskazane do stosowania w populacji dorosłych, oraz 1 produkt przeznaczony dla dzieci (EAN: 5909990880881). Ponieważ populację docelową niniejszej analizy stanowią wyłącznie dorośli chorzy, w poniższej tabeli zawierającej aktualną wycenę preparatów z etanerceptem, nie został uwzględniony produkt przeznaczony dla dzieci.

Tabela 54. Aktualna wycena substancji czynnej etanercept (MZ 26/08/2015).

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto (ex factory)	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa/ limit finansowania	Jednostkowa cena hurtowa
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg, 4 amp-strzyk.	3 700,00 zł	3 996,00 zł	4 195,80 zł	20,9790 zł/mg
Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, 4 strzyk.	3 700,00 zł	3 996,00 zł	4 195,80 zł	20,9790 zł/mg
Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml, 4 amp-strzyk.	1 850,00 zł	1 998,00 zł	2 097,90 zł	20,9790 zł/mg

Jednostkowa cena hurtowa etanerceptu wynosi 20,979 zł/mg. Zgodnie z treścią programu lekowego zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Alternatywnie, w uzasadnionych przypadkach można stosować dawkę 50 mg dwa razy w tygodniu przez okres do 12 tygodni, a następnie, w przypadku uzyskania pozytywnej odpowiedzi na leczenie kontynuować podawanie dawki 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. W analizie przyjęto standardowe dawkowanie leki tj. dawkę 50 mg produktu Enbrel podawaną raz w tygodniu. W poniższej tabeli przedstawiono koszt pojedynczej dawki etanerceptu. W analizie przedstawiono koszty jednostkowe leków w wariantach z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez

uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. Wariant, w którym ceny jednostkowe leków oszacowania na podstawie oficjalnych cen opublikowanych w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia będzie określany w raporcie jako „wariant bez uwzględnienia ryzyka”. W wariantcie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS) oszacowano koszty jednostkowe (za miligram lub tabletkę) z podstawy limitu każdego preparatu zawierającego określoną substancję czynną. W poniższej tabeli przedstawiono koszt pojedynczej dawki etanerceptu w wariantcie bez uwzględnienia RSS.

Tabela 55. Koszt pojedynczej dawki substancji czynnej etanercept (bez RSS).

Wielkość dawki	Cena za mg	Koszt pojedynczej dawki
50 mg	20,979	1 048,95 zł

Koszty jednostkowe leków w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS) obliczono na podstawie rzeczywistej kwoty refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań leku od stycznia do maja 2015 roku (NFZ 24/08/2015). Znając liczbę zrefundowanych opakowań leków oraz zawartości pojedynczego opakowania ustalono łączną ilość zrefundowanej substancji. W kolejnym kroku obliczono koszt jednostkowy substancji w przypadku każdego opakowania będący ilorazem wartości refundacji danego leku oraz całkowitej ilości substancji czynnej. Z otrzymanych kosztów jednostkowych obliczono średnią ważoną łączną liczbą zrefundowanych opakowań leku. Założono, że tak oszacowane koszty jednostkowe odpowiadają cenie leków z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 56. Koszt pojedynczej dawki substancji czynnej etanercept (z RSS).

Wielkość dawki	Cena za mg	Koszt pojedynczej dawki
50 mg	18,97 zł	965,54 zł

W analizie założono, że każde podanie etanerceptu 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 etanerceptem wynosi 104 zł. Koszty monitorowania w programie przyjęto na poziomie ryczałtu za diagnostykę w aktualnie realizowanego programu lekowego „leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”. Wycena punktowa ryczałtu 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 ryczałtu 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.

1.1.1.4 Koszty leczenia infliksymabem

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 57. Aktualna wycena ustekinumabu (MZ 26/08/2015).

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

W wariantcie 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 58. 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 59. 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 $748,80 \text{ zł} / (365,25/7/4) = 57,40 \text{ zł}$.

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.

1.1.1.1 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 60. 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 punktu 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.

towymi 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 61. Częstość fototerapii i liczba wizyt ambulatoryjnych w łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej.

Świadczenie	Liczba świadczeń/rok	
	Łuszczycza umiarkowana	Łuszczycza ciężka
Lecznicze naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry	15	20
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 62. 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 5.1). W poniższej tabeli przedstawiono roczne koszty wizyt ambulatoryjnych oraz sesji fototerapii chorego z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą.

Tabela 63. Koszt wizyt ambulatoryjnych oraz sesji fototerapii w czasie leczenia standardowego u chorego z umiarkowaną i ciężką łuszczycą.

Świadczenie	Wycena świadczenia [zł]	Łuszczycza umiarkowana		Łuszczycza 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

Świadczenie	Wycena świadczenia [zł]	Łuszczycyca umiarkowana		Łuszczycyca ciężka	
		Liczba wykonań/rok	Koszt roczny [zł]	Liczba wykonań/rok	Koszt roczny [zł]
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 przed-

stawiono w załączniku (Rozdział 5.2). Zestawienie średnich kosztów jednostkowych z perspektywy płatnika publicznego zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 64. 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
<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 65. 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 66. 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

Substancja czynna	Łuszczycza umiarkowana	Łuszczycza ciężka
<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 67. 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
Lecnicze 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.

1.1.1.2 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 analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych 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.

1.1.2 Zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań i prognoz w analizie wpływu na budżet

Tabelaryczne zestawienie parametrów modelu, na podstawie których dokonano oszacowań liczebności populacji oraz prognoz wydatków płatnika publicznego, zamieszczono poniżej.

2. Tabela 68. Zestawienie tabelaryczne danych wejściowych analizy wpływu na budżet.

Parametr modelu		Wartość w modelu	
Udział chorych z PASI od >10 do 18	PASI < 18	■	
	PASI > 18	■	
Średnia liczba tygodni do powrotu do programu		35	
Udział chorych wymagających podania 2 dawek ustekinumabu		28,7%	
Średnia masa ciała		87,0 kg	
Średnia skuteczność leczenia biologicznego		86,2%	
Odsetek przerywających kwartalnie terapię infliksymabem		8,0%	
Udziały w obecnym programie lekowym	Ustekinumab	2013	76,4%
		2014	61,6%
	Adalimumab	2013	21,3%
		2014	37,5%
	Etanercept	2013	2,2%
		2014	0,8%
	Korekta zużycia ustekinumabu (obecny program)	2013	105,1%
		2014	74,6%
2015		80,9%	
2016		87,3%	
2017		93,6%	
2018		100,0%	
Liczba kwartalnych pacjentoterapii w programie lekowym (PASI > 18, wariant podstawowy) – wszyscy leczeni/rozpoczynający terapię ustekinumabem	Scenariusz aktualny	2016	954/258
		2017	955/253

Parametr modelu		Wartość w modelu	
		2018	937/247
	Scenariusz nowy	2016	1 404/229
		2017	1 554/194
		2018	1 581/215
Liczba kwartalnych pacjentoterapii w programie lekowym (PASI > 18, wariant podstawowy) – wszyscy leczeni/rozpoczynający terapię adalimumabem	Scenariusz aktualny	2016	613/165
		2017	582/161
		2018	570/157
	Scenariusz nowy	2016	613/165
		2017	582/161
		2018	570/157
Liczba kwartalnych pacjentoterapii w programie lekowym (PASI > 18, wariant podstawowy) – wszyscy leczeni/rozpoczynający terapię etanerceptem	Scenariusz aktualny	2016	173/99
		2017	206/113
		2018	238/130
	Scenariusz nowy	2016	173/99
		2017	206/113
		2018	238/130
Liczba kwartalnych pacjentoterapii w programie lekowym (PASI > 18, wariant podstawowy) – wszyscy leczeni/rozpoczynający terapię infliksymabem	Scenariusz aktualny	2016	256/61
		2017	453/112
		2018	641/130
	Scenariusz nowy	2016	256/61
		2017	453/112
		2018	641/130
Liczba kwartalnych pacjentoterapii w programie lekowym (PASI od > 10 do 18, wariant podstawowy) – wszyscy leczeni/rozpoczynający terapię ustekinumabem	Scenariusz aktualny	2016	0/0
		2017	0/0
		2018	0/0
	Scenariusz nowy	2016	124/59
		2017	184/65
		2018	239/64
Liczba kwartalnych pacjentoterapii w programie	Scenariusz aktualny	2016	298/71

Parametr modelu		Wartość w modelu	
lekowym (PASI od > 10 do 18, wariant podstawowy) – wszyscy leczeni/rozpoczynający terapię infliksymabem		2017	529/130
		2018	747/151
		2016	180/14
	Scenariusz nowy	2017	176/11
		2018	176/15
		2016	399
	Scenariusz aktualny	2017	188
		2018	392
		2016	182
Suma pacjentoterapii przed utratą odpowiedzi: ustekinumab (PASI >18, wariant podstawowy)	Scenariusz nowy	2017	217
		2018	188
		2016	259
Suma pacjentoterapii przed utratą odpowiedzi: adalimumab (PASI >18, wariant podstawowy)	Scenariusz aktualny	2017	134
		2018	246
		2016	259
Suma pacjentoterapii przed utratą odpowiedzi: etanercept (PASI >18, wariant podstawowy)	Scenariusz nowy	2017	134
		2018	246
		2016	174
Suma pacjentoterapii przed utratą odpowiedzi: infliksymab (PASI >18, wariant podstawowy)	Scenariusz aktualny	2017	111
		2018	199
		2016	174
Suma pacjentoterapii przed utratą odpowiedzi: etanercept (PASI >18, wariant podstawowy)	Scenariusz nowy	2017	111
		2018	199
		2016	0
Suma pacjentoterapii przed utratą odpowiedzi: infliksymab (PASI >18, wariant podstawowy)	Scenariusz aktualny	2017	31
		2018	105
		2016	0
Suma pacjentoterapii przed utratą odpowiedzi: infliksymab (PASI >18, wariant podstawowy)	Scenariusz nowy	2017	31
		2018	105
		2016	0

Parametr modelu		Wartość w modelu		
Suma pacjentoterapii przed utratą odpowiedzi: inflik-symab (PASI >10 do 18, wariant podstawowy)	Scenariusz aktualny	2016	0	
		2017	36	
		2018	169	
	Scenariusz nowy	2016	0	
		2017	36	
		2018	59	
Suma pacjentoterapii przed utratą odpowiedzi: uste-kinumab (PASI >10 do 18, wariant podstawowy)	Scenariusz aktualny	2016	0	
		2017	0	
		2018	0	
	Scenariusz nowy	2016	0	
		2017	0	
		2018	103	
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym: ustekinumab (PASI > 18, wariant podsta-wowy)	Scenariusz aktualny	2016	6 mies.	262
			12 mies.	137
		2017	18 mies.	116
			24 mies.	72
		2018	30 mies.	181
			36 mies.	210
	Scenariusz nowy	2016	6 mies.	182
			12 mies.	0
		2017	18 mies.	80
			24 mies.	137
		2018	30 mies.	116
			36 mies.	72
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym: adalimumab (PASI > 18, scenariusz aktual-ny i scenariusz nowy, wariant podstawowy)	Adalimumab	2016	6 mies.	188
			12 mies.	71
		2017	18 mies.	103
			24 mies.	31
	2018	30 mies.	110	
		36 mies.	110	

Parametr modelu		Wartość w modelu		
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym: ustekinumab (PASI od > 10 do 18, wariant podstawowy)	Etanercept	36 mies.	136	
		2016	6 mies.	89
			12 mies.	85
		2017	18 mies.	56
			24 mies.	55
		2018	30 mies.	86
	36 mies.		113	
	Infliksymab	2016	6 mies.	0
			12 mies.	0
		2017	18 mies.	0
			24 mies.	31
		2018	30 mies.	55
			36 mies.	50
	Scenariusz aktualny	2016	6 mies.	0
12 mies.			0	
2017		18 mies.	0	
		24 mies.	0	
2018		30 mies.	0	
		36 mies.	0	
Scenariusz nowy	2016	6 mies.	0	
		12 mies.	0	
	2017	18 mies.	0	
		24 mies.	0	
	2018	30 mies.	26	
		36 mies.	78	
Liczba chorych monitorowanych poza programem lekowym: infliksymab (PASI od > 10 do 18, wariant podstawowy)	2016	6 mies.	0	
		12 mies.	0	
	2017	18 mies.	0	
		24 mies.	36	

Parametr modelu		Wartość w modelu		
	2018	30 mies.	65	
		36 mies.	58	
	Scenariusz nowy	2016	6 mies.	0
			12 mies.	0
		2017	18 mies.	0
			24 mies.	36
	2018	30 mies.	48	
		36 mies.	10	
	Adalimumab	2016	6 mies.	301
			12 mies.	3012
2017		18 mies.	292	
		24 mies.	290	
2018		30 mies.	287	
		36 mies.	283	
Etanercept		2016	6 mies.	83
			12 mies.	90
		2017	18 mies.	99
			24 mies.	107
	2018	30 mies.	116	
		36 mies.	123	
	Infliksymab	2016	6 mies.	107
			12 mies.	149
		2017	18 mies.	202
			24 mies.	252
2018		30 mies.	297	
		36 mies.	344	
Scenariusz aktualny	2016	6 mies.	473	
		12 mies.	781	
	2017	18 mies.	479	

Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego (PASI > 18, scenariusz aktualny i scenariusz nowy)

Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego (PASI > 18, scenariusz aktualny i scenariusz nowy)

Parametr modelu		Wartość w modelu		
	Scenariusz nowy	2018	24 mies. 476	
		2018	30 mies. 472	
			36 mies. 465	
			6 mies. 598	
		2016	12 mies. 806	
			18 mies. 804	
	2017	24 mies. 750		
		30 mies. 82		
		2018	36 mies. 805	
			6 mies. 0	
	Scenariusz aktualny	2016	12 mies. 0	
			18 mies. 0	
2017		24 mies. 0		
		30 mies. 0		
2018		36 mies. 0		
		Scenariusz nowy	2016	6 mies. 30
12 mies. 94				
2017	18 mies. 145			
	24 mies. 181			
2018	30 mies. 213			
	36 mies. 247			
Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego: ustekinumab (PASI od > 10 do 18)	Scenariusz aktualny	2016	6 mies. 124	
			12 mies. 174	
		2017	18 mies. 235	
			24 mies. 294	
		2018	30 mies. 346	
			36 mies. 401	
	Scenariusz nowy	2016	6 mies. 95	
			12 mies. 86	
	Liczba chorych monitorowanych w ramach programu lekowego: infliksymab (PASI od > 10 do 18)	Scenariusz aktualny	2016	6 mies. 124
				12 mies. 174
			2017	18 mies. 235
				24 mies. 294
2018			30 mies. 346	
			36 mies. 401	
Scenariusz nowy		2016	6 mies. 95	
			12 mies. 86	

Parametr modelu		Wartość w modelu	
	2017	18 mies.	90
		24 mies.	113
	2018	30 mies.	133
		36 mies.	155
Cena produktu Stelara®	Urzędowa cena zbytu (bez RSS)		██████████
	██		██████████
	██		██████████
Ceny jednostkowe leków	adalimumab	Bez RSS	54,54 zł/mg
		Z RSS	51,46 zł/mg
	etanercept	Bez RSS	20,979 zł/mg
		Z RSS	18,973 zł/mg
Koszty leczenia standardowego	Łuszczycza umiarkowana		4 197,51 zł
	Łuszczycza ciężka		7 279,69 zł
Wycena świadczeń	Lecznice naświetlania promieniami ultrafioletowymi chorób skóry (NFZ 79/2014).		1,0 pkt
	W02 Świadczenie receptowe (NFZ 79/2014).		1,0 pkt
	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (NFZ 79/2014).		3,5 pkt
	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 79/2014).		7,0 pkt
	5.08.06.0000004. przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (NFZ 14/2015)		2,0 pkt
Wycena punktów rozliczeniowych	Wycenę punktu rozliczeniowego w zakresie dermatologii i wenerologii		8,42 zł
	Wycenę punktu rozliczeniowego w zakresie leczenia szpitalnego		52,00 zł
Ryczałt diagnostyczny	Diagnostyka w programie leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (NFZ 14/2015).		14,4 pkt
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej			6,25 pkt

Szczegółowe omówienie parametrów i założeń modelu przedstawiono w poprzednich rozdziałach.

2.1.1 Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie wpływu na budżet.

Tabela 69. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet.

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p>Populacja docelowa (Rozdział 1.1.10)</p>	<p>Populację docelową w analizie stanowią przede wszystkim chorzy z łuszczycą, którzy obecnie nie kwalifikują się do programu lekowego, ze względu na brak spełnienia kryterium PASI. Wskaźniki zaawansowania choroby u tych chorych wynoszą: PASI od > 10 do 18 punktów, DLQI > 10 punktów i BSA > 10%. Chorzy ci obecnie otrzymują suboptymalne leczenie standardowe. Jednocześnie, ze względu na zmianę kryterium maksymalnego czasu leczenia w programie z 48 do 104 tygodni, analiza obejmuje również populację obecnie leczoną w programie (PASI > 18, DLQI > 10 i BSA > 10), w szczególności chorych otrzymujących ustekinumab.</p>
<p>Założenie dotyczące refundacji (Rozdział 1.1.3)</p>	<p>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.</p> <p>Założenia refundacyjne w przypadku rozszerzenia obecnego programu lekowego nie ulegną zmianie w stosunku do obowiązujących (MZ 26/08/2015).</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p>
<p>Perspektywa analizy (Rozdział 1.1.4)</p>	<p>W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (w skrócie: perspektywa płatnika publicznego, PPP), która jednocześnie jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika i pacjentów, ze względu na niewielki udział chorych w koszcie leczenia łuszczycy.</p>
<p>Horyzont czasowy (Rozdział 1.1.5)</p>	<p>Horyzont analizy obejmuje przedział czasowy od 1 stycznia 2016 r. do 31 grudnia 2018 r.</p>
<p>Porównywane scenariusze (Rozdział 1.1.6)</p>	<p>W analizie wpływu na budżet (BIA) porównano prognozowane wydatki płatnika publicznego w dwóch alternatywnych scenariuszach: aktualnym (aktualnym) i nowym (przyszłym).</p> <p>Scenariusz aktualny obrazuje obecnie obowiązujący status refundacyjny, zgodnie z którym chorzy z punktacją PASI od >10 do 18, mimo wartości wskaźników DLQI > 10 i BSA >10, nie kwalifikują się do leczenia w programie lekowym i otrzymują jedynie suboptymalne leczenie</p>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
	<p>standardowe. Chorzy z populacji PASI > 18 otrzymują leczenie m.in. ustekinumabem przez maksymalnie 48 tygodni.</p> <p>Scenariusz nowy odpowiada sytuacji, w której minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją preparatu Stelara® w ramach wnioskowanego rozszerzonego programu leczenia łuszczycy plackowatej, w którym chorzy z punktacją PASI od >10 do 18 mogą być kwalifikowani do leczenia ustekinumabem, a jednocześnie terapia ustekinumabem może trwać do 104 tygodni. W przypadku adalimumabu oraz etanerceptu w dalszym ciągu do programu są włączani pacjenci, u których uzyskano PASI większe niż 18, DLQI, BSA > 10, natomiast leczenia trwa maksymalnie do 48 tygodni (terapia adalimumabem) oraz do 24 tygodni (terapia etanerceptem).</p>
<p>Zużycie zasobów</p>	<p>Rdzeń analizy stanowi oszacowanie zużycia zasobów systemu ochrony zdrowia w docelowej populacji chorych z łuszczycą. Przeprowadzona analiza obejmowała następujące główne etapy obliczeniowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ oszacowanie rocznej (w rozbiciu kwartalnym) liczebności populacji leczonej w obecnym programie lekowym (PASI > 18) – analiza dostępnych danych (2013-2014) i ekstrapolacja na przyjęty horyzont czasowy (2016-2018); ➤ oszacowanie udziałów poszczególnych leków biologicznych w łącznej populacji leczonych i jej podział na otrzymujących ustekinumab, adalimumab i etanercept; ➤ w przypadku każdej terapii modelowanie „przepływu chorych” z uwzględnieniem rozpoczynających leczenie (nowi i ponownie leczeni), skuteczności terapii (taka sama wszystkich leków biologicznych) i maksymalnej długości leczenia (przyjęto konserwatywnie, że chorzy z odpowiedzią kontynuują leczenie przez maksymalny okres); w scenariuszu nowym uwzględniono wydłużenie czasu leczenia ustekinumabem do 104 tygodni; ➤ oszacowanie zużycia zasobów w przedziałach kwartalnych (podania leków, liczby dawek, monitorowania leczenia w i poza programem); ➤ oszacowanie kosztów jednostkowych wyróżnionych zasobów; ➤ prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – aktualnym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Stelara® (PASI > 18); ➤ oszacowanie proporcji populacji z PASI > 18 i z PASI od > 10 do 18 w populacji chorych z łuszczycą; ➤ proporcjonalne oszacowanie liczebności chorych z PASI od > 10 do 18 od roku 2016, w oparciu o liczebności chorych z PASI > 18 leczonych w programie lekowym od jego uruchomienia w roku 2013; ➤ wykonanie modelowania przepływu chorych w programie lekowym dla chorych z PASI od > 10 do 18, analogicznie jak dla populacji z PASI > 18; ➤ oszacowanie zużycia zasobów w przedziałach kwartalnych: podania leków, liczby dawek, monitorowania leczenia w i poza programem – w scenariuszu nowym, natomiast w scenariuszu aktualnym przyjęto, że oszacowane liczby kwartalnych pacjentoterapii chorych objętych programem będą mieć przypisane koszty leczenia standardowego; ➤ oszacowanie kosztów jednostkowych wyróżnionych zasobów; ➤ prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w porównywanych scenariuszach – aktualnym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika wynikających z realizacji scenariusza nowego, z wyszczególnieniem składowej kosztu stanowiącej kwotę refundacji produktu Stelara® (PASI od > 10 do 18). <p>Generalnie, w oszacowaniu liczebności populacji uwzględniono przede wszystkim uzyskane w modelowaniu liczby kwartalnych pacjentoterapii w scenariuszu nowym, którym następnie przypisano odpowiednie koszty w obu scenariuszach (np. dla populacji z PASI od >10 do 18 najpierw oszacowano przepływ chorych w scenariuszu nowym, a do uzyskanych liczb kwartalnych pacjentoterapii przypisano koszty leczenia standardowego w scenariuszu aktualnym).</p>

Założenie w modelu	Wyjaśnienie
<p>Ocena kosztów i zużytych zasobów (Rozdział 1.1.1)</p>	<p>W analizie nie uwzględniono możliwości wydłużenia terapii poza maksymalny czas określony w programie, gdyż nie są dostępne żadne dane na temat liczby chorych, u których takie przedłużenie ma miejsce np. w obecnym programie lekowym.</p> <p>Oszacowanie liczebności chorych rzeczywiście leczonych w programie oparto na dostępnych danych odnośnie realizacji programu leczenia łuszczycy (m.in. protokoły Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej) oraz danych dotyczących rozkładu PASI w populacji chorych z łuszczycą (wariant podstawowy wg <i>PHOENIX 1</i> i <i>2</i>).</p> <p>W analizie wpływu na budżet, przeprowadzonej z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego, PPP), 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ koszty leków (Stelara®); ➤ wizyty ambulatoryjne w celu podania leku w programie lekowym; ➤ diagnostyka w programie lekowym; ➤ koszty leczenia standardowego. <p>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.</p> <p>Zgodnie z informacją od wnioskodawcy, lek Stelara® jest dostarczany świadczeniodawcom bez uwzględnienia marży hurtowej. Zostało to uwzględnione także w wariantcie bez RSS.</p> <p>Wszystkie koszty w analizie przeliczono na kwartalne pacjentoterapie. W tym celu wyznaczono liczbę podań każdego z leków biologicznych w kolejnych kwartałach od rozpoczęcia terapii, na podstawie której obliczono liczby podanych dawek. Dodatkowo, na podstawie ryczałtu diagnostycznego z obowiązującego programu leczenia łuszczycy, oszacowano kwartalny koszt monitorowania leczenia w programie, do którego doliczono jednorazowy koszt procedury związanej z kwalifikacją chorych do programu. Dodatkowo, modelowano liczebności chorych, którzy zakończyli skuteczne leczenie (maksymalna długość terapii) w programie i są monitorowani pod kątem utraty uzyskanej odpowiedzi, do poziomu odpowiadającego kryteriom ponownego włączenia do programu (<i>PHOENIX 1</i>, mediana 24 tygodnie ≈ średnia 35 tygodni). Chorym tym naliczono koszty monitorowania na poziomie kosztów monitorowania w programie lekowym. W analizie nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych 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.</p>

Szczegółowe założenia oraz źródła oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce.

2.1.2 Wyniki analizy wpływu na budżet

Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (*MZ 02/04/2012*), w ramach analizy wpływu na budżet przedstawiono:

- oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku;
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku braku rozszerzenia programu leczenia łuszczycy z udziałem ustekinumabu (scenariusz aktualny);
- ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone w przypadku rozszerzenia programu leczenia łuszczycy z udziałem ustekinumabu (scenariusz nowy), z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Stelara®;
- oszacowanie dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, stanowiących różnicę pomiędzy wydatkami w scenariuszach nowym i aktualnym, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny produktu Stelara®.

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono w trzech wariantach: podstawowym (najbardziej prawdopodobnym), minimalnym i maksymalnym, skonstruowanych w oparciu o alternatywne prognozy liczebności chorych z łuszczycą objętych leczeniem ustekinumabem w ramach programu lekowego.

2.1.2.1 Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, wykonano w oparciu o założenia i liczebności chorych w scenariuszu aktualnym w 2014 roku. W oszacowaniu uwzględniono ceny leków oszacowane na podstawie rzeczywistej kwoty refundacji. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 70. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych w populacji docelowej.

Składowa kosztów	Wydatki	
	PASI > 18	PASI od > 10 do 18
RAZEM, w tym:	16 127 861	2 475 493
Stelara®	9 108 915	0
Pozostałe koszty (UST)	305 928	0

Składowa kosztów	Wydatki	
	PASI > 18	PASI od > 10 do 18
ADA	6 126 180	0
Pozostałe koszty (ADA)	435 914	0
ETA	112 982	0
Pozostałe koszty (ETA)	37 942	0
SoC	0	2 475 493

Szacowane wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w 2014 roku w łącznej populacji docelowej wynoszą 16,1 mln zł w obecnym programie lekowym (populacja z PASI > 18 punktów) oraz 2,5 mln zł u chorych z PASI od > 10 do 18 punktów, leczonych obecnie metodami standardowymi. W populacji leczonej obecnie w programie lekowym oszacowane wydatki płatnika publicznego ponoszone wyłącznie na ustekinumab (z RSS) wynoszą ok. 9,1 mln zł. W populacji PASI od > 10 do 18 płatnik obecnie nie ponosi kosztów związanych z refundacją ustekinumabu.

2.1.2.2 Analiza wpływu na budżet – wariant podstawowy, populacja z PASI od > 10 do 18

Poniżej przedstawiono łączne wydatki płatnika publicznego w dwóch scenariuszach, odpowiadających zachowaniu obecnego programu lekowego (aktualny) lub jego rozszerzeniu (nowy).

[Redacted Table Content]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Large redacted text block]



2.1.2.2.1 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 72. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS, populacja z PASI od > 10 do 18.

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
Rok 2016				
Razem	5 279 600	3 684 600	+1 595 000	+43,3%
Stelara®	3 287 055	0	+3 287 055	=
w tym RSS	0	0	0	-
Pozostałe koszty	52 421	11 087	+41 334	+372,8%
ADA	0	0	0	-
ETA	0	0	0	-
INF	1 940 143	3 673 472	-1 733 328	-47,2%
Rok 2017				
Razem	10 198 000	6 314 400	+3 883 600	+61,5%
Stelara®	7 623 997	0	+7 623 997	=
w tym RSS	0	0	0	-
Pozostałe koszty	131 705	0	+131 705	-
ADA	0	0	0	-
ETA	0	0	0	-
INF	2 442 331	6 314 441	-3 872 110	-61,3%
Rok 2018				
Razem	14 190 000	8 801 200	+5 388 800	+61,2%
Stelara®	10 649 068	0	+10 649 068	=
w tym RSS	0	0	0	-

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
Pozostałe koszty	204 784	73 571	+131 213	+178,3%
ADA	0	0	0	-
ETA	0	0	0	-
INF	3 336 192	8 727 621	-5 391 429	-61,8%

W wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą 5,28-14,19 mln zł rocznie w scenariuszu nowym oraz 3,68-8,80 mln zł rocznie w scenariuszu aktualnym, nie uwzględniając instrumentu dzielenia ryzyka.

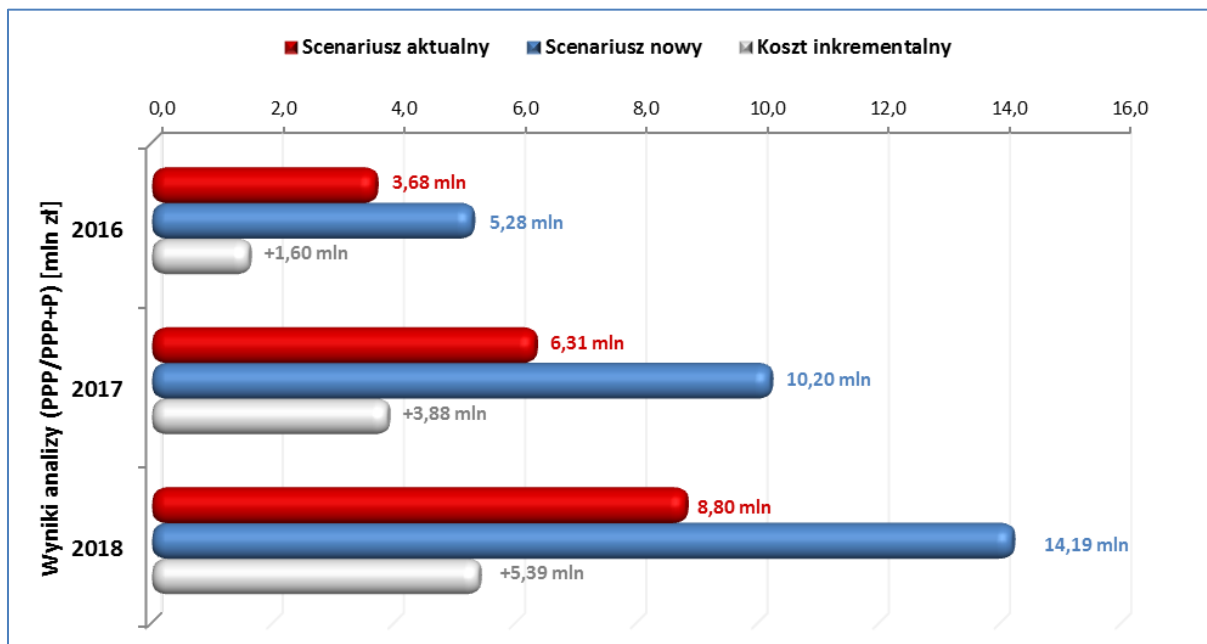
W przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu refundacji produktu Stelara® w ramach programu leczenia łuszczycy, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą od 1,60 mln zł do 5,39 mln zł w pierwszych trzech latach kalendarzowych realizacji rozszerzonego programu (2016-2018).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Stelara®, wynosi od 3,29 mln zł w 2016 r. do 10,65 mln zł w 2018 r. w scenariuszu nowym, a w scenariuszu aktualnym 0 zł. Pozostałe koszty leczenia analizowanych chorych wyniosą w scenariuszu nowym 0,05-0,20 mln zł lub 0,01-0,07 mln zł w scenariuszu aktualnym. Koszty leczenia infliksymabem w scenariuszu nowym wyniosą od 1,94 mln zł do 3,34 mln zł, a w scenariuszu aktualnym od 3,67 mln zł do 8,73 mln zł w rozpatrywanym horyzoncie czasowym

Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt Stelara®, w związku z rozszerzeniem programu leczenia łuszczycy wyniosą w 2016 roku 3,29 mln zł, w 2017 roku 7,62 mln zł, a w 2018 roku – 10,65 mln zł rocznie.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS, populacja z PASI od > 10 do 18.



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2016-2018, w wariantie podstawowym analizy wynosi od +43,3% do +61,2% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji.

2.1.2.3 Analiza wpływu na budżet – wariant minimalny, populacja z PASI od > 10 do 18

Poniżej przedstawiono łączne wydatki płatnika publicznego w dwóch scenariuszach, odpowiadających zachowaniu obecnego programu lekowego (aktualny) lub jego rozszerzeniu (nowy).

2.1.2.3.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)



[Redacted Table Content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

2.1.2.3.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 74. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS, populacja z PASI od > 10 do 18.

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
Rok 2016				
Razem	2 187 700	1 526 800	+660 900	+43,3%
Stelara®	<u>1 362 054</u>	<u>0</u>	<u>+1 362 054</u>	-
w tym RSS	0	0	0	-
Pozostałe koszty	21 722	4 594	+17 128	+372,8%
ADA	0	0	0	-
ETA	0	0	0	-
INF	803 935	1 522 173	-718 238	-47,2%
Rok 2017				
Razem	4 225 700	2 616 500	+1 609 200	+61,5%
Stelara®	<u>3 159 149</u>	<u>0</u>	<u>+3 159 149</u>	-
w tym RSS	0	0	0	-
Pozostałe koszty	54 575	0	+54 575	-
ADA	0	0	0	-
ETA	0	0	0	-
INF	1 012 026	2 616 509	-1 604 483	-61,3%
Rok 2018				
Razem	5 879 900	3 646 900	+2 233 000	+61,2%
Stelara®	<u>4 412 645</u>	<u>0</u>	<u>+4 412 645</u>	-
w tym RSS	0	0	0	-
Pozostałe koszty	84 856	30 486	+54 370	+178,3%
ADA	0	0	0	-
ETA	0	0	0	-
INF	1 382 415	3 616 456	-2 234 041	-61,8%

W wariantcie minimalnym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą 2,19-5,88 mln zł rocznie w scenariuszu nowym oraz 1,53-3,65 mln zł rocznie w scenariuszu aktualnym, nie uwzględniając instrumentu dzielenia ryzyka.

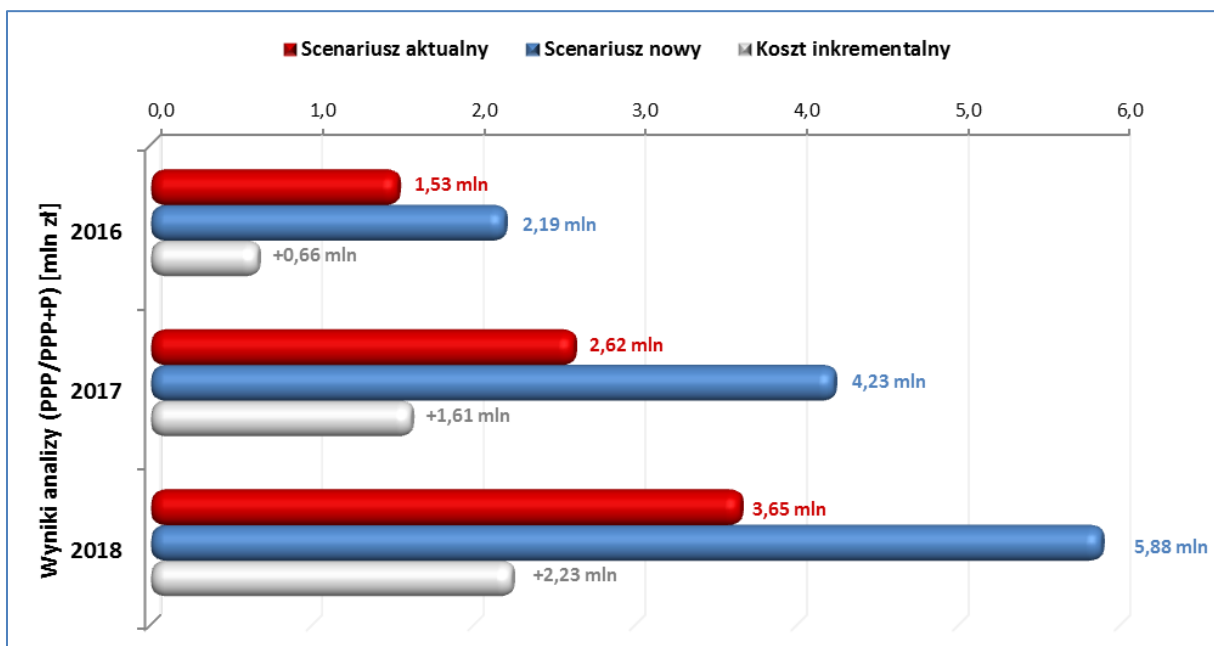
W przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu refundacji produktu Stelara® w ramach programu leczenia łuszczycy, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą od 0,66 mln zł do 2,23 mln zł w pierwszych trzech latach kalendarzowych realizacji rozszerzonego programu (2016-2018).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Stelara®, wynosi od 1,36 mln zł w 2016 r. do 4,41 mln zł w 2018 r. w scenariuszu nowym, a w scenariuszu aktualnym 0 zł. Pozostałe koszty leczenia analizowanych chorych wyniosą w scenariuszu nowym 0,02-0,08 mln zł lub 0,005-0,03 mln zł w scenariuszu aktualnym. Koszty leczenia infliksymabem w scenariuszu nowym wyniosą od 0,80 mln zł do 1,38 mln zł, a w scenariuszu aktualnym od 1,52 mln zł do 3,62 mln zł w rozpatrywanym horyzoncie czasowym.

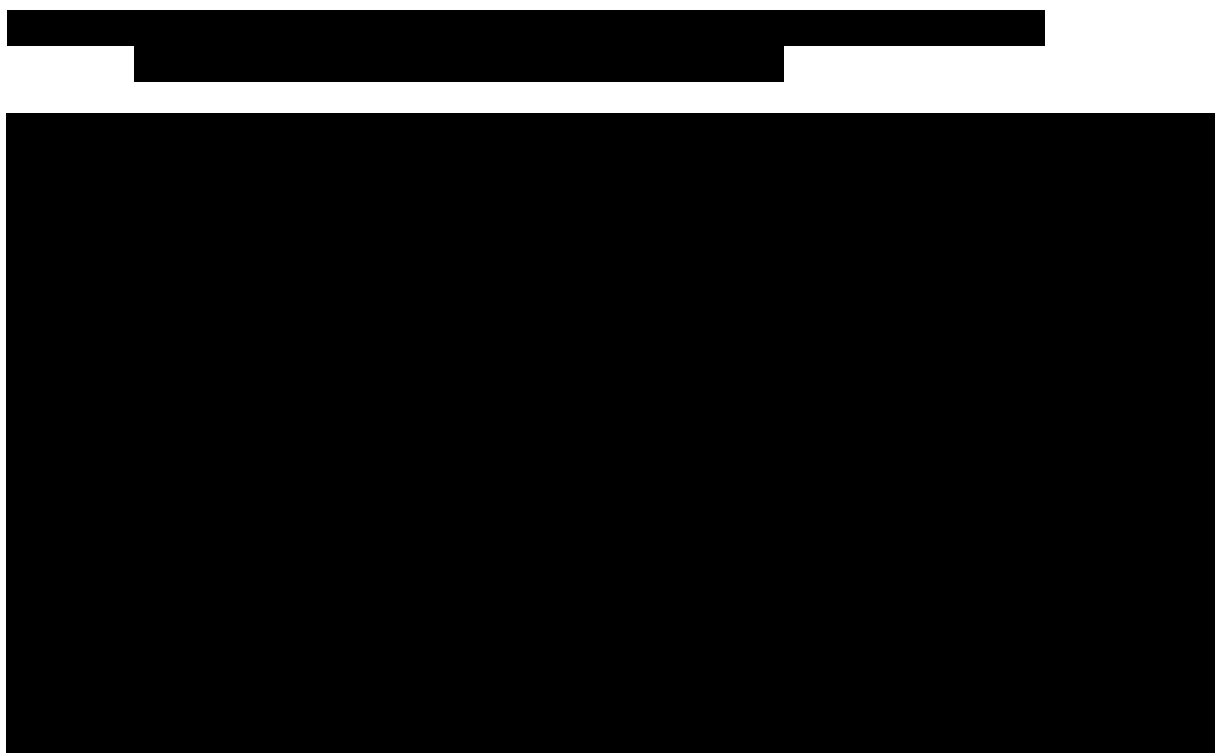
Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt Stelara®, w związku z rozszerzeniem programu leczenia łuszczycy wyniosą w 2016 roku 1,36 mln zł, w 2017 roku 3,16 mln zł, a w 2018 roku – 4,41 mln zł rocznie.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 8. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez z uwzględnienia RSS, populacja z PASI od > 10 do 18.



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2016-2018, w wariantcie minimalnym



2.1.2.4.1 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariancie maksymalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 76. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS, populacja z PASI od > 10 do 18.

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
Rok 2016				
Razem	8 772 100	6 121 900	+2 650 200	+43,3%
Stelara®	5 461 435	0	+5 461 435	-
w tym RSS	0	0	0	-
Pozostałe koszty	87 097	18 420	+68 677	+372,8%
ADA	0	0	0	-
ETA	0	0	0	-

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
INF	3 223 544	6 103 465	-2 879 921	-47,2%
Rok 2017				
Razem	16 944 000	10 491 400	+6 452 600	+61,5%
Stelara®	<u>12 667 255</u>	<u>0</u>	<u>+12 667 255</u>	-
w tym RSS	0	0	0	-
Pozostałe koszty	218 828	0	+218 828	-
ADA	0	0	0	-
ETA	0	0	0	-
INF	4 057 927	10 491 429	-6 433 502	-61,3%
Rok 2018				
Razem	23 576 700	14 623 200	+8 953 500	+61,2%
Stelara®	<u>17 693 403</u>	<u>0</u>	<u>+17 693 403</u>	-
w tym RSS	0	0	0	-
Pozostałe koszty	340 248	122 238	+218 010	+178,3%
ADA	0	0	0	-
ETA	0	0	0	-
INF	5 543 076	14 500 923	-8 957 847	-61,8%

W wariantcie maksymalnym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą 8,77-23,58 mln zł rocznie w scenariuszu nowym oraz 6,12-14,62 mln zł rocznie w scenariuszu aktualnym, nie uwzględniając instrumentu dzielenia ryzyka.

W przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu refundacji produktu Stelara® w ramach programu leczenia łuszczycy, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą od 2,65 mln zł do 8,95 mln zł w pierwszych trzech latach kalendarzowych realizacji rozszerzonego programu (2016-2018).

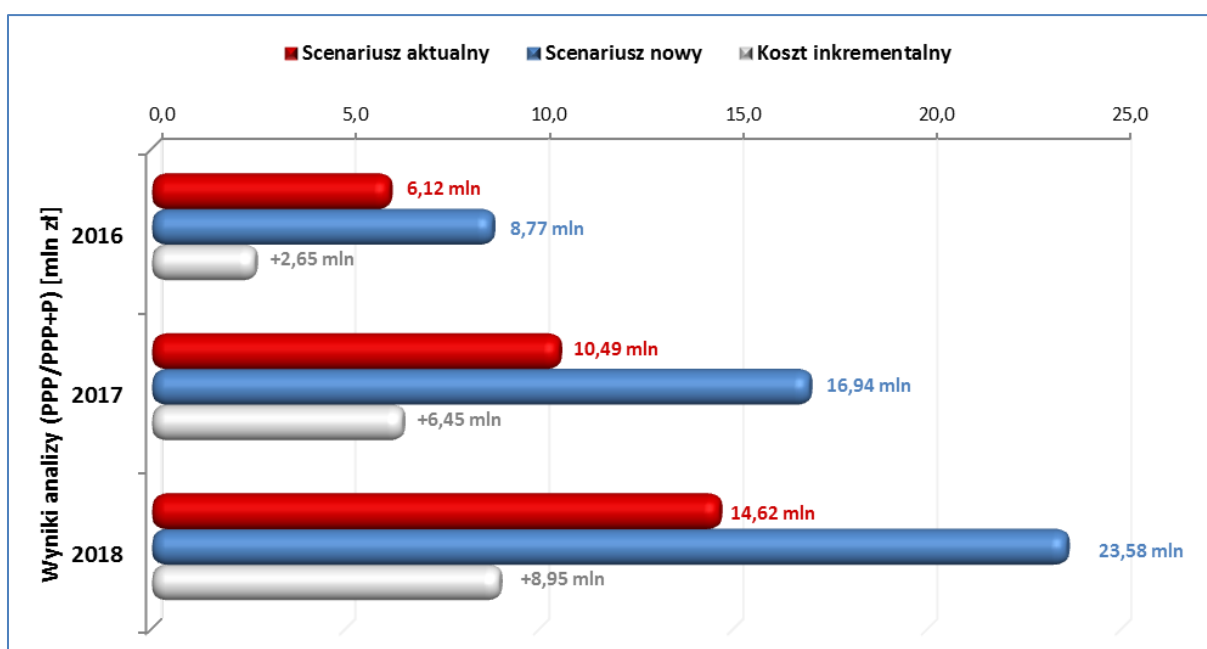
Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Stelara®, wynosi od 5,46 mln zł w 2016 r. do 17,69 mln zł w 2018 r. w scenariuszu nowym, a w scenariuszu aktualnym 0 zł. Pozostałe koszty leczenia analizowanych chorych wyniosą w scenariuszu nowym 0,09-0,34 mln zł lub 0,02-0,12 mln zł w scenariuszu aktualnym. Koszty leczenia infliksymabem w scenariuszu nowym wyniosą od

3,22 mln zł do 5,54 mln zł, a w scenariuszu aktualnym od 6,10 mln zł do 14,50 mln zł w rozpatrywanym horyzoncie czasowym.

Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt Stelara®, w związku z rozszerzeniem programu leczenia łuszczycy wyniosą w 2016 roku 5,46 mln zł, w 2017 roku 12,67 mln zł, a w 2018 roku – 17,69 mln zł rocznie.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 10. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS, populacja z PASI od > 10 do 18.



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2016-2018, w wariantcie maksymalnym analizy wynosi od +43,3% do +61,2% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji.

2.1.2.5 Analiza wpływu na budżet – wariant podstawowy, populacja z PASI > 10

2.1.2.5.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

[Redacted content]

[Redacted Table Content]

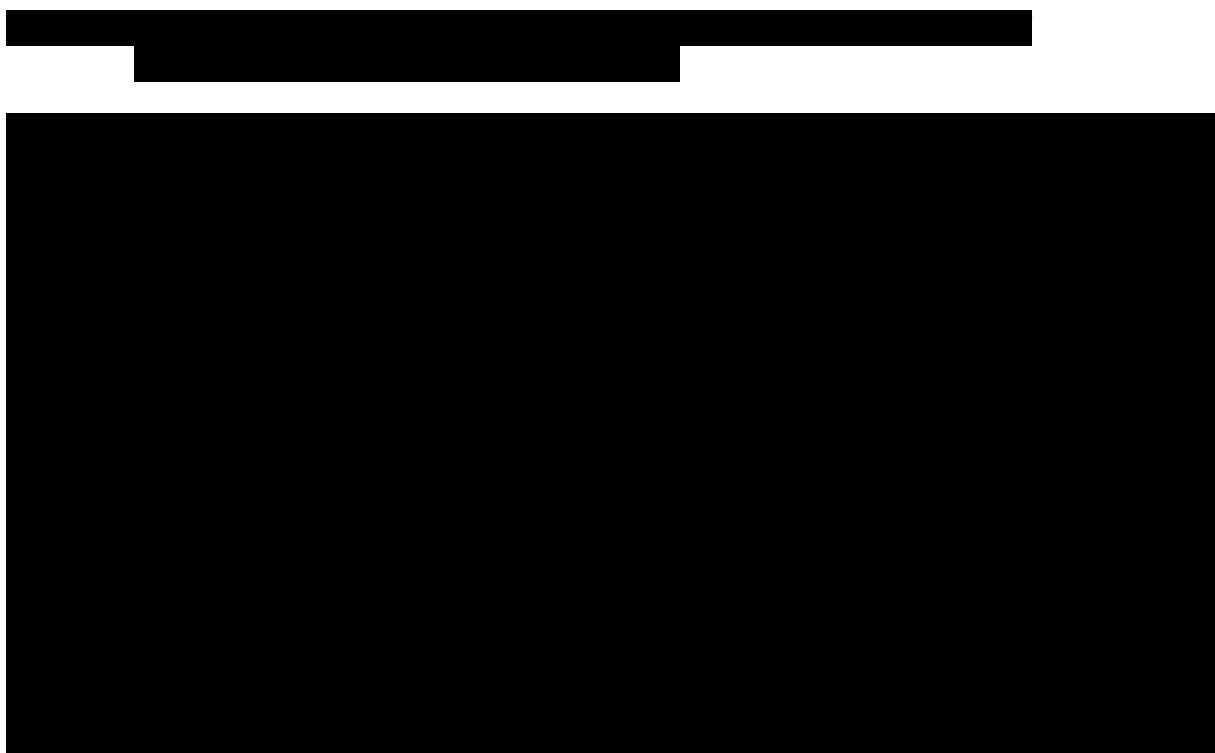
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



2.1.2.5.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 78. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS, populacja z PASI > 10.

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
Rok 2016				
Razem	49 085 900	37 875 900	+11 210 000	+29,6%
Stelara®	<u>32 154 254</u>	<u>18 964 973</u>	<u>+13 189 281</u>	<u>+69,5%</u>
w tym RSS	0	0	0	-
Pozostałe koszty	630 913	876 902	-245 989	-28,1%
ADA	8 923 917	8 923 917	0	0,0%
ETA	2 287 482	2 287 482	0	0,0%

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
INF	5 089 326	6 822 654	-1 733 328	-25,4%
Rok 2017				
Razem	60 040 400	44 676 600	+15 363 800	+34,4%
Stelara®	40 290 790	20 282 026	+20 008 764	+98,7%
w tym RSS	0	0	0	-
Pozostałe koszty	778 908	1 551 735	-772 828	-49,8%
ADA	8 417 939	8 417 939	0	0,0%
ETA	2 697 195	2 697 195	0	0,0%
INF	7 855 555	11 727 665	-3 872 110	-33,0%
Rok 2018				
Razem	70 624 000	50 254 700	+20 369 300	+40,5%
Stelara®	47 511 981	21 234 414	+26 277 566	+123,7%
w tym RSS	0	0	0	-
Pozostałe koszty	890 538	1 407 409	-516 872	-36,7%
ADA	8 270 860	8 270 860	0	0,0%
ETA	3 132 402	3 132 402	0	0,0%
INF	10 818 181	16 209 610	-5 391 429	-33,3%

W wariantach podstawowym i dodatkowym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą 49,09-70,62 mln zł rocznie w scenariuszu nowym oraz 37,88-50,25 mln zł rocznie w scenariuszu aktualnym, nie uwzględniając instrumentu dzielenia ryzyka.

W przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu refundacji produktu Stelara® w ramach programu leczenia łuszczycy, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą od 11,21 mln zł do 20,37 mln zł w pierwszych trzech latach kalendarzowych realizacji rozszerzonego programu (2016-2018).

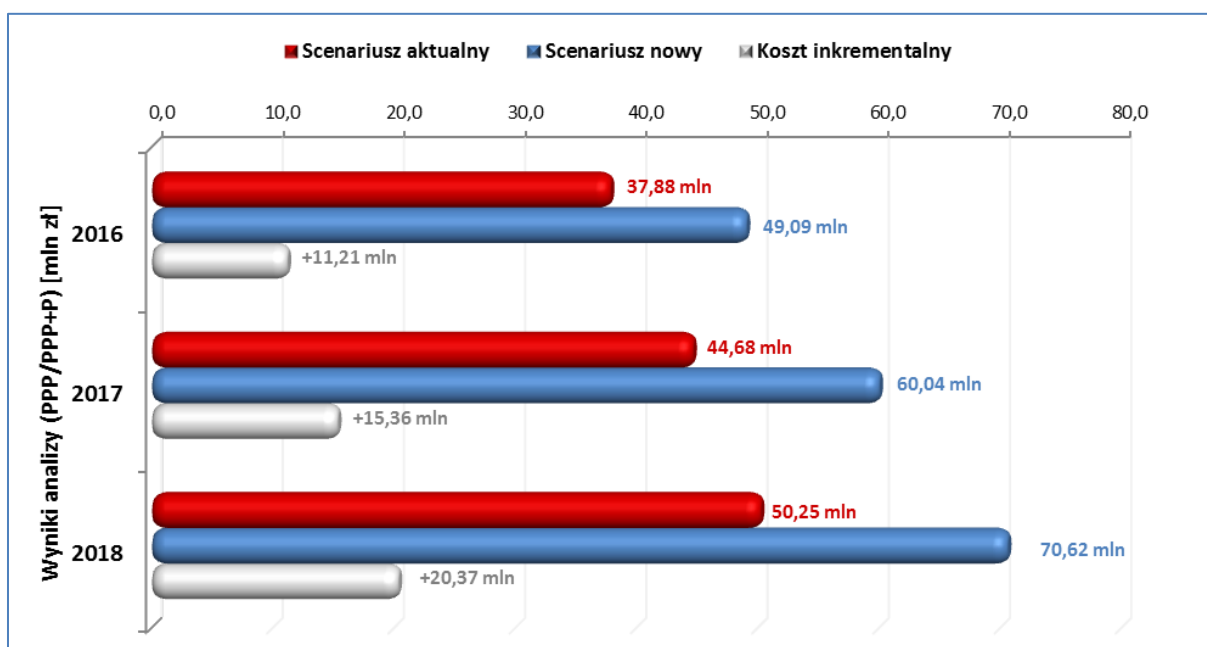
Składowa kosztowa, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Stelara®, wynosi od 32,15 mln zł w 2016 r. do 47,51 mln zł w 2018 r. w scenariuszu nowym, a w scenariuszu aktualnym od 18,96 mln zł (2016 r.) do 21,23 mln zł (2018 r.). Pozostałe koszty leczenia analizowanych chorych wyniosą w scenariuszu nowym 0,63-0,89 mln zł lub 0,88-1,41 mln zł w scenariuszu aktualnym. Koszty związane z terapią adalimumabem oraz koszty terapii etanerceptem są równe w scenariuszu aktualnym i w

scenariuszu nowym, wynoszą odpowiednio 8,92-8,27 mln zł i 2,29-3,13 mln zł (2016-2018 rok). Koszty leczenia infliksymabem w scenariuszu nowym wyniosą od 5,09 mln zł do 10,82 mln zł, a w scenariuszu aktualnym od 6,82 mln zł do 16,21 mln zł w rozpatrywanym horyzoncie czasowym.

Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt Stelara®, w związku z rozszerzeniem programu leczenia łuszczycy wyniosą w 2016 roku 13,19 mln zł, w 2017 roku 20,01 mln zł, a w 2018 roku – 26,28 mln zł rocznie.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 12. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS, populacja z PASI > 10.



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2016-2018, w wariantcie podstawowym analizie wynosi od +29,6% do +40,5% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji.

2.1.2.6 Analiza wpływu na budżet – wariant minimalny, populacja z PASI > 10

Poniżej przedstawiono łączne wydatki płatnika publicznego w dwóch scenariuszach, odpowiadających zachowaniu obecnego programu lekowego (aktualny) lub jego rozszerzeniu (nowy).

[Redacted content]

[Redacted Table Content]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]



2.1.2.6.1 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 80. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS, populacja z PASI > 10.

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
Rok 2016				
Razem	45 994 000	35 718 100	+10 275 900	+28,8%
Stelara®	<u>30 229 253</u>	<u>18 964 973</u>	<u>+11 264 280</u>	<u>+59,4%</u>
w tym RSS	0	0	0	-
Pozostałe koszty	600 214	870 409	-270 195	-31,0%
ADA	8 923 917	8 923 917	0	0,0%
ETA	2 287 482	2 287 482	0	0,0%
INF	3 953 118	4 671 356	-718 238	-15,4%

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
Rok 2017				
Razem	54 068 100	40 978 600	+13 089 500	+31,9%
Stelara®	<u>35 825 942</u>	<u>20 282 026</u>	<u>+15 543 915</u>	<u>+76,6%</u>
w tym RSS	0	0	0	-
Pozostałe koszty	701 777	1 551 735	-849 958	-54,8%
ADA	8 417 939	8 417 939	0	0,0%
ETA	2 697 195	2 697 195	0	0,0%
INF	6 425 251	8 029 734	-1 604 483	-20,0%
Rok 2018				
Razem	62 313 800	45 100 400	+17 213 400	+38,2%
Stelara®	<u>41 275 557</u>	<u>21 234 414</u>	<u>+20 041 143</u>	<u>+94,4%</u>
w tym RSS	0	0	0	-
Pozostałe koszty	770 610	1 364 324	-593 714	-43,5%
ADA	8 270 860	8 270 860	0	0,0%
ETA	3 132 402	3 132 402	0	0,0%
INF	8 864 404	11 098 445	-2 234 041	-20,1%

W wariantcie minimalnym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą 45,99-62,31 mln zł rocznie w scenariuszu nowym oraz 35,72-42,10 mln zł rocznie w scenariuszu aktualnym, nie uwzględniając instrumentu dzielenia ryzyka.

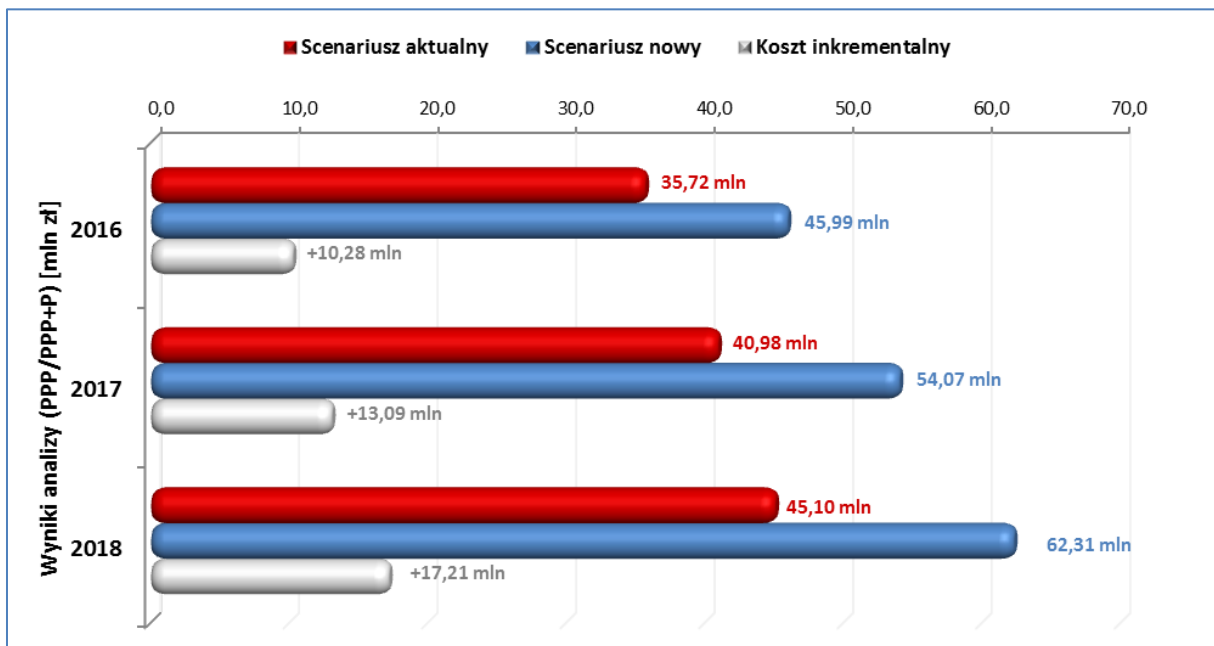
W przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu refundacji produktu Stelara® w ramach programu leczenia łuszczycy, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą od 10,28 mln zł do 17,21 mln zł w pierwszych trzech latach kalendarzowych realizacji rozszerzonego programu (2016-2018).

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Stelara®, wynosi od 30,23 mln zł w 2016 r. do 41,28 mln zł w 2018 r. w scenariuszu nowym, a w scenariuszu aktualnym od 18,96 mln zł (2016 r.) do 21,23 mln zł (2018 r.). Pozostałe koszty leczenia analizowanych chorych wyniosą w scenariuszu nowym 0,60-0,77 mln zł lub 0,87-1,36 mln zł w scenariuszu aktualnym. Koszty związane z terapią adalimumabem oraz koszty terapii etanerceptem są równe w scenariuszu aktualnym i w scenariuszu nowym, wynoszą odpowiednio 8,92-8,27 mln zł i 2,29-3,13 mln zł. Koszty leczenia inflik-

symabem w scenariuszu nowym wyniosą od 3,95 mln zł do 8,86 mln zł, a w scenariuszu aktualnym od 4,67 mln zł do 11,10 mln zł w rozpatrywanym horyzoncie czasowym.

Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt Stelara®, w związku z rozszerzeniem programu leczenia łuszczycy wyniosą w 2016 roku 11,26 mln zł, w 2017 roku 15,54 mln zł, a w 2018 roku – 20,04 mln zł rocznie. Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 14. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez z uwzględnienia RSS, populacja z PASI > 10.



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2016-2018, w wariacie minimalnym analizy wynosi od +28,8% do +38,2% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji.

2.1.2.7 Analiza wpływu na budżet – wariant maksymalny, populacja z PASI > 10

Poniżej przedstawiono łączne wydatki płatnika publicznego w dwóch scenariuszach, odpowiadających zachowaniu obecnego programu lekowego (aktualny) lub jego rozszerzeniu (nowy).

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted Table Content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



2.1.2.7.1 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie maksymalnym, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 82. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS, populacja z PASI > 10.

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
Rok 2016				
Razem	52 578 300	40 313 300	+12 265 000	+30,4%
Stelara®	34 328 633	18 964 973	+15 363 660	+81,0%
w tym RSS	0	0	0	-
Pozostałe koszty	665 589	884 235	-218 646	-24,7%
ADA	8 923 917	8 923 917	0	0,0%
ETA	2 287 482	2 287 482	0	0,0%
INF	6 372 726	9 252 648	-2 879 921	-31,1%

Schemat	Scenariusz nowy [zł]	Scenariusz aktualny [zł]	Zmiana wydatków	
			[zł]	%
Rok 2017				
Razem	66 786 400	48 853 500	+17 932 900	+36,7%
Stelara®	<u>45 334 048</u>	<u>20 282 026</u>	<u>+25 052 021</u>	<u>+123,5%</u>
w tym RSS	0	0	0	-
Pozostałe koszty	866 030	1 551 735	-685 705	-44,2%
ADA	8 417 939	8 417 939	0	0,0%
ETA	2 697 195	2 697 195	0	0,0%
INF	9 471 152	15 904 654	-6 433 502	-40,5%
Rok 2018				
Razem	80 010 600	56 076 700	+23 933 900	+42,7%
Stelara®	<u>54 556 315</u>	<u>21 234 414</u>	<u>+33 321 901</u>	<u>+156,9%</u>
w tym RSS	0	0	0	-
Pozostałe koszty	1 026 001	1 456 076	-430 075	-29,5%
ADA	8 270 860	8 270 860	0	0,0%
ETA	3 132 402	3 132 402	0	0,0%
INF	13 025 065	21 982 912	-8 957 847	-40,7%

W wariantcie maksymalnym analizy wpływu na budżet, prognozowane wydatki płatnika publicznego w rozważanej populacji docelowej wynoszą 52,58-80,01 mln zł rocznie w scenariuszu nowym oraz 40,31-56,08 mln zł rocznie w scenariuszu aktualnym, nie uwzględniając instrumentu dzielenia ryzyka.

W przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu refundacji produktu Stelara® w ramach programu leczenia łuszczycy, dodatkowe wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wyniosą od 12,27 mln zł do 23,93 mln zł w pierwszych trzech latach kalendarzowych realizacji rozszerzonego programu (2016-2018).

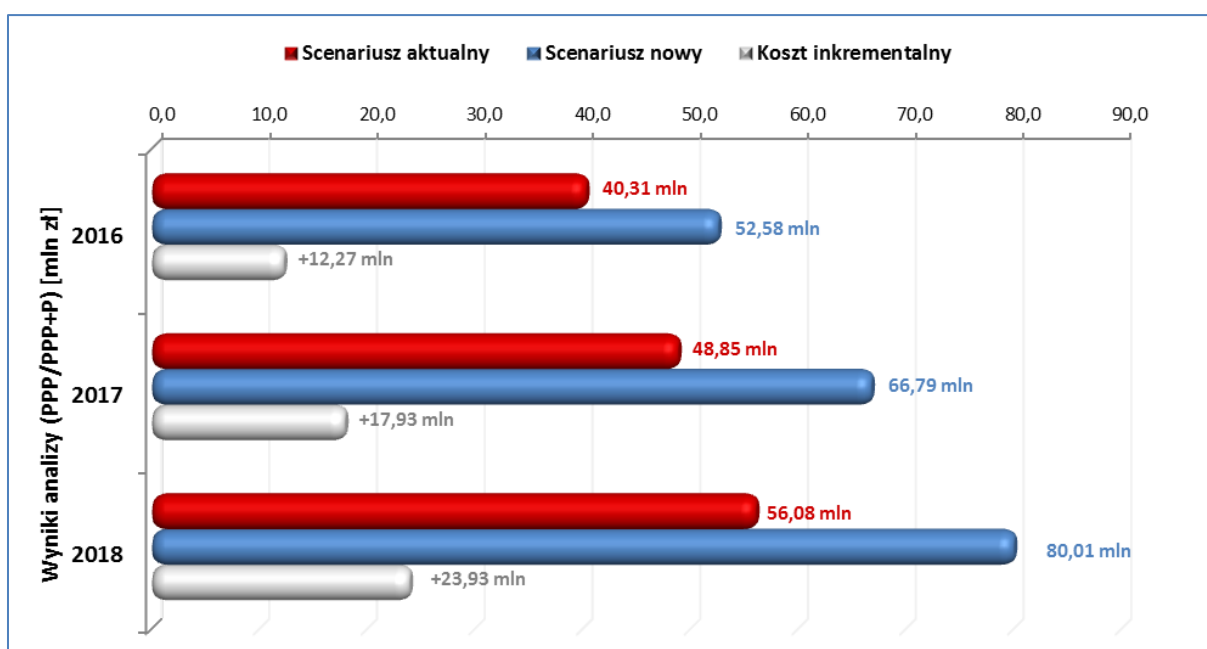
Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Stelara®, wynosi od 34,33 mln zł w 2016 r. do 54,56 mln zł w 2018 r. w scenariuszu nowym, a w scenariuszu aktualnym od 18,96 mln zł (2016 r.) do 21,23 mln zł (2018 r.). Pozostałe koszty leczenia analizowanych chorych wyniosą w scenariuszu nowym 0,67-1,03 mln zł lub 0,88-1,46 mln zł w scenariuszu aktualnym. Koszty związane z terapią adalimumabem oraz koszty terapii etanerceptem są równe w scenariuszu aktualnym i w scenariuszu nowym, wynoszą odpowiednio 8,92-8,27 mln zł i 2,29-3,13 mln zł (2016-2018 rok). Kosz-

ty leczenia infliksymabem w scenariuszu nowym wyniosą od 6,37 mln zł do 13,03 mln zł, a w scenariuszu aktualnym od 9,25 mln zł do 21,98 mln zł w rozpatrywanym horyzoncie czasowym.

Inkrementalne wydatki przypadające tylko na produkt Stelara®, w związku z rozszerzeniem programu leczenia łuszczycy wyniosą w 2016 roku 15,36 mln zł, w 2017 roku 25,05 mln zł, a w 2018 roku – 33,32 mln zł rocznie.

Wyniki analizy inkrementalnej zaprezentowano poniżej w formie graficznej.

Wykres 16. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS, populacja z PASI > 10.



Zmiana wydatków płatnika publicznego i pacjentów w latach 2016-2018, w wariantcie maksymalnym analizy wynosi od +30,4% do +42,7% rocznie, w stosunku do całości wydatków w analizowanej populacji.

2.2 Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Rozszerzenie programu lekowego „Ustekinumab w leczeniu chorych na ciężką postać łuszczycy plackowatej (ICD 10: L 40.0)” nie będzie skutkowało dodatkowymi nakładami, związanymi z np. potrzebą przeszkolenia personelu, opracowaniem nowych wytycznych klinicznych, zmiany zasad diagnostyki, itd.

2.3 Aspekty etyczne i społeczne

W przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu produktu Stelara® w ramach wnioskowanego programu lekowego, dostęp tej technologii medycznej dla pacjentów byłby ułatwiony ze względu na pełne finansowanie ze środków publicznych.

Zastosowanie ustekinumabu generuje dodatkowe korzyści zdrowotne w stosunku do aktualnie refundowanych strategii leczenia łuszczycy.

Decyzja dotycząca finansowania preparatu Stelara® ze środków publicznych nie oddziałuje w żaden sposób na prawa pacjenta czy też prawa człowieka, ani też nie wiąże się ze szczególnymi wymogami w stosunku do pacjenta.

Podsumowując wpływ na aspekty społeczne i etyczne, a także organizacyjne i prawne, nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych problemów związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii (Tabela 83).

Tabela 83. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Stelara®.

Kryterium	Ocena
czy pewne grupy pacjentów mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie	Nie
czy niekwestionowany jest równy dostęp do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Nie
czy spodziewana jest duża korzyść dla wąskiej grupy osób, czy korzyść mała, ale powszechna	Duża korzyść dla wąskiej grupy osób
czy technologia stanowi odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Tak
czy technologia stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie
czy pozytywna decyzja w odniesieniu do ocenianej technologii może powodować problemy społeczne	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi,	Nie
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii stwarza konieczność dokonania zmian w prawie/przepisach;	Nie

Kryterium	Ocena
czy decyzja dotycząca rozważanej technologii oddziałuje na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Nie
czy stosowanie technologii nakłada konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę zapewnienia pacjentowi poufności postępowania;	Nie
czy stosowanie technologii nakłada potrzebę uwzględniania indywidualnych preferencji, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Nie

2.4 Wnioski końcowe

Celem niniejszej analizy jest prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu refundacji produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) stosowanego u dorosłych z łuszczycą. Proponowane rozszerzenie obecnie funkcjonującego programu lekowego w przypadku obecnie włączanej do programu populacji chorych, obejmuje wydłużenie maksymalnego czasu leczenia ustekinumabem, z 48 do 104 tygodni, a w przypadku chorych z PASI od > 10 do 18 punktów, obecnie niekwalifikujących się do programu lekowego, przyjęto, że w scenariuszu nowym będą oni mogli otrzymać leczenie ustekinumabem, jednocześnie z maksymalnym czasem leczenia wynoszącym 104 tygodnie.

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania ze środków budżetowych produktu leczniczego Stelara® w ramach wnioskowanego programu lekowego w populacji dorosłych pacjentów z łuszczycą spowoduje umiarkowany () wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w ciągu pierwszych trzech lat od zakładanego uruchomienia programu.

Nie zidentyfikowano problemów natury etycznej i społecznej, związanych z finansowaniem ze środków publicznych rozważanej technologii. Realizacja programu lekowego dla wnioskowanej technologii nie będzie nakładała dodatkowych wymogów związanych z organizacją udzielania świadczeń zdrowotnych.

Należy wziąć pod uwagę pewne ograniczenia analizy, szczególnie w kontekście oszacowania liczebności chorych z PASI od > 10 do 18. Do prób *PHOENIX 1* i *PHOENIX 2* włączano chorych z PASI przynajmniej na poziomie 12 punktów, co oznacza że dostępne dane dotyczą podgrupy z PASI 12-18, a nie 10-18 PASI czyli przyjęty w wariantcie podstawowym udział chorych z PASI 10-18 dotyczy zbliżonej populacji chorych z PASI 12-18. Do próby *ACCEPT* włączano chorych z PASI przynajmniej 12, natomiast w protokole zostały przedstawione dane o ilości chorych z PASI < 20 oraz z PASI ≥ 20, czyli przyjęty w

wariancie maksymalnym udział chorych z PASI 10-18 dotyczy zbliżonej populacji chorych z PASI 12-20, co stanowi ograniczenie tego założenia.

Podsumowując, dzięki rozszerzeniu obecnego programu lekowego, w grupie chorych z łuszczycą plackowatą będzie można uzyskać istotną korzyść kliniczną, gdyż jak wskazują długoterminowe wyniki badań klinicznych PHOENIX 1 i PHOENIX 2, uzyskana odpowiedź na leczenie ustekinumabem i ustąpienie objawów choroby utrzymuje się wraz z kontynuowaniem leczenia. Stąd wydłużenie maksymalnego czasu leczenia ustekinumabem wydaje się całkowicie uzasadnione. Jednocześnie, wyniki badań wskazują, że skuteczność ustekinumabu w grupie chorych obecnie nie kwalifikowanych do programu ze względu na brak spełnienia jednego kryterium (PASI od > 10 do 18), jest praktycznie taka sama, jak u chorych z PASI > 18. Dlatego zasadnym wydaje się umożliwienie skutecznego leczenia z udziałem ustekinumabu, także tej grupie chorych z łuszczycą.

Analiza racjonalizacyjna

Rozdział

II

3.1 Cel

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet finansowania w Polsce produktu leczniczego Stelara® (ustekinumab) we wskazaniu leczenia łuszczycy plackowatej.

3.2 Metodyka

W ramach analizy wpływu na budżet oszacowano, że finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Stelara® w ramach wnioskowanego programu lekowego będzie prowadziło do wzrostu wydatków płatnika, dlatego – zgodnie z wymogami ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*Ustawa 2011*) – w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

W niniejszej analizie uwzględniono zapisy rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją (*MZ 02/04/2012*).

3.3 Dodatkowe wydatki płatnika publicznego – zestawienie wyników BIA

W wykonanej analizie wpływu na system ochrony zdrowia oszacowano wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, związane z zakładanym wprowadzeniem programu leczenia łuszczycy z zastosowaniem ustekinumabu (scenariusz nowy), w porównaniu z sytuacją braku refundacji produktu Stelara® w rozważanym wskazaniu (scenariusz aktualny).

Wyniki inkrementalne analizy podstawowej z uwzględnieniem RSS, w horyzoncie pierwszych dwóch lat, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 84. Dodatkowe wydatki płatnika w analizie BIA (wariant podstawowy).

Rok	Dodatkowe roczne wydatki płatnika publicznego [zł]	
	Z RSS	Bez RSS
2016	██████████	+11 210 000
2017	██████████	+15 363 800

Rok	Dodatkowe roczne wydatki płatnika publicznego [zł]	
	Z RSS	Bez RSS
2018	██████████	+20 369 300

Prognozowany wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wynosi ██████████ lub 11,2-20,4 ml zł bez RSS, w pierwszych trzech latach rozszerzonej refundacji i są to kwoty, które w analizowanym okresie należy wygospodarować rocznie w systemie ochrony zdrowia, aby pokryć wydatki związane z refundacją leku Stelara® nie powodując przy tym konieczności zwiększenia obciążeń budżetu płatnika publicznego.

3.4 Proponowane rozwiązanie: Objęcie refundacją odpowiedników preparatów referencyjnych: trastuzumabu (Herceptin®).

Produkt leczniczy Herceptin® (trastuzumab) jest umieszczony w wykazie leków refundowanych w części „B. Leki dostępne w ramach programu lekowego” (MZ 26/08/2015) i obecnie nie posiada refundowanych odpowiedników. Leki stosowane w programach lekowych są bezpłatne dla świadczeniobiorcy, w związku z czym wprowadzenie odpowiedników dla preparatów referencyjnych spowoduje obniżenie limitu finansowania w grupie bez wpływu na wydatki pacjenta. Refundowane preparaty trastuzumabu są objęte oddzielnymi grupami limitowymi (MZ 26/08/2015).

Ze względu na wygaśnięcie ochrony patentowej dla leku Herceptin® w 1. półroczu 2015 roku (Mullard 2012, Ratajczak 2013), przewidywane jest pojawienie się w najbliższych latach preparatów biopodobnych dla leków referencyjnych. W analizie przyjęto za realistyczne założenie wprowadzenia (do refundacji) nowych preparatów trastuzumabu w drugiej połowie 2015 roku.

Zgodnie z Art. 13 ust. 6 pkt. 1 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Ustawa 2011), urzędowa cena zbytu pierwszego refundowanego odpowiednika, z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W praktyce powyższy zapis oznacza, że po wprowadzeniu refundacji odpowiedników dla leku referencyjnego nastąpi automatyczne obniżenie limitu finansowania wszystkich produktów leczniczych w ramach grupy limitowej o co najmniej 25% (lub więcej, w zależności od zaproponowanych cen leków generycznych). Analogiczna do omawianej sytuacja miała miejsce w 2013 roku (MZ 26/08/2013), w związku z wprowadzeniem pierwszego odpowiednika dla idarubicyny w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (grupa „1022.0, Idarubicinum”). Po umieszczeniu w wykazie leku generycznego (Idarubicin Teva®), którego cena była niższa o

25% względem ceny preparatu oryginalnego (Zavedos®), limit finansowania dla leku referencyjnego został obniżony do poziomu ceny tańszego odpowiednika, tj. o 25% względem stanu dotychczasowego (MZ 26/08/2013). Analogiczny mechanizm założono w omawianym przypadku wprowadzenia odpowiedników produktów Herceptin®.

W poniższej tabeli przedstawiono limit finansowania produktu Herceptin® w stanie obecnym, tj. braku odpowiedników dla leków referencyjnych trastuzumabu oraz prognozowaną roczną liczbę zrefundowanych opakowań i jednostek substancji czynnej. W dalszych kalkulacjach założono, że roczne zużycie leku nie zmieni się w kolejnych latach przyjętego horyzontu analizy, również w przypadku wprowadzenia proponowanego mechanizmu.

Tabela 85. Limit finansowania oraz wielkość sprzedaży preparatów oryginalnych zawierających trastuzumab w stanie aktualnym (brak refundowanych odpowiedników).

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]	Liczba zrefundowanych opakowań / rok	Liczba zrefundowanych jednostek / rok [mg]
Trastuzumab						
Herceptin, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 15 ml	2 678,40	2 812,32	2 812,32	102 322,23	15 348 335,01

* liczba zrefundowanych opakowań od stycznia do maja 2015 r. (źródło: NFZ 24/08/2015)

Limit finansowania w przeliczeniu na jednostkę substancji czynnej (1 mg) wynosi 18,75 zł/mg.

W przypadku wprowadzenia tańszych odpowiedników leku Herceptin® limit finansowania wyniesie zatem maksymalnie $75\% \times 18,75 = 14,06$ zł/mg.

Prognozę rocznej wysokości uwolnionych środków w wyniku realizacji proponowanego mechanizmu przedstawiono w tabeli.

Tabela 86. Prognozowane uwolnione środki wynikające z wprowadzenia refundowanych odpowiedników produktu Herceptin®.

Scenariusz	liczba zrefundowanych jednostek leku	Koszt jednostki leku	Łączne wydatki płatnika
Stan aktualny (refundacja wyłącznie leku referencyjnego – Herceptin)	15 348 335,01 mg/rok	18,74880 zł/mg	287 762 863,47 zł
Stan po wprowadzeniu nowych odpowiedników dla leku referencyjnego	15 348 335,01 mg/rok	14,06160 zł/mg	215 822 147,60 zł
Uwolnione środki			71 940 716 zł

Prognozowana wysokość środków uwolnionych z budżetu w wyniku zakładanego wprowadzenia na rynek odpowiedników dla produktów Herceptin® wynosi **73,1 mln zł** rocznie.

3.5 Bilans wydatków płatnika

Zestawienie prognozowanych dodatkowych wydatków płatnika wynikających z refundacji preparatów Stelara® oraz szacowanej wielkości uwolnionych środków budżetowych wynikających z wprowadzenia proponowanych mechanizmów racjonalizacyjnych, zamieszczono w poniższej tabeli.

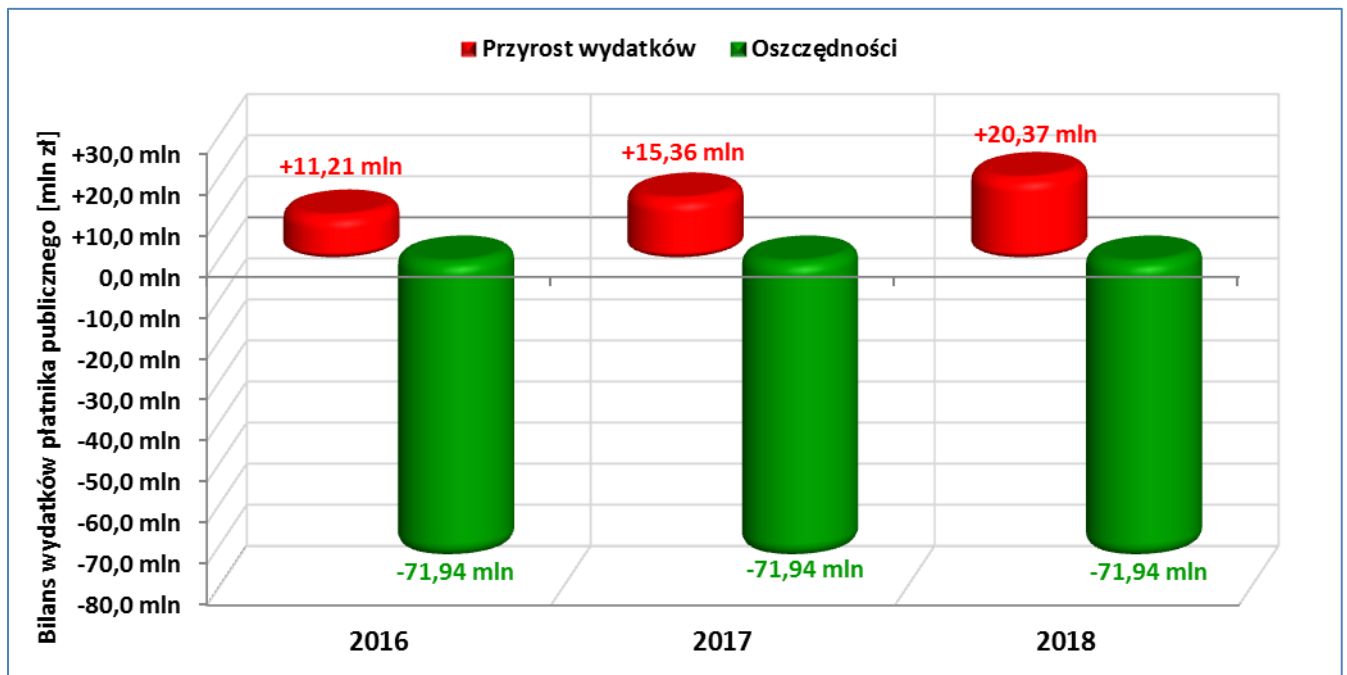
Tabela 87. Bilans wydatków płatnika.

Rok refundacji	Przyrost wydatków [zł]	Oszczędności [zł]	Bilans wydatków [zł]
[REDACTED]			
2016	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2017	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2018	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bez uwzględnienia RSS			
2016	+11 210 000	-71 940 716	-60 730 716
2017	+15 363 800	-71 940 716	-56 576 916
2018	+20 369 300	-71 940 716	-51 571 416

[REDACTED]

[REDACTED]

Wykres 18. Bilans wydatków płatnika (wariant bez RSS).



Wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z realizacji programu leczenia łuszczycy [redacted] lub o 60,7-51,6 mln zł rocznie (wariant bez RSS).

4. Piśmiennictwo

- ACCEPT 2008** Griffiths Ch, Elliott M. Clinical Study Report: 12-Week. A Phase 3, Multicenter, Randomized Study Comparing Ustekinumab and Etanercept for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *ACCEPT*. Protocol: C0743T12; 08 Jul 2008
- Aestimo 2009** ██████████ Stelara® (ustekinumab) w leczeniu łuszczycy. Analiza ekonomiczna. Aestimo s.c. Kraków 2009.
- Aestimo AEK 2015** ██████████ Stelara® (ustekinumab) w leczeniu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Analiza kliniczna. Wersja 1.0, Kraków 2015.
- AOTM 158/2014** Rekomendacja nr 158/2014 z dnia 23 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Fumaderm (estry kwasu fumarowego) we wskazaniach: łuszczycy, ciężka oporna na leczenie łuszczycy z tendencją do erytrodermii, postać erytrodermiczna rybiej łuski (przy założeniu, że wykorzystano u pacjenta dostępne alternatywne metody leczenia lub istnieją przeciwwskazania do prowadzenia terapii z użyciem takich metod).
- AOTMiT 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTMiT 77/2011** Rekomendacja nr 77/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.
- AOTMiT 92/2011** Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 92/2011 z dnia 24 października 2011 r. w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi” jako świadczenia gwarantowanego.
- AWA 9/2015** Wniosek o objęcie refundacją I ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: AOTMiT-OT-4351-4/2015. Data ukończenia: 13 marca 2015 r.
- 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® 2014** Charakterystyka produktu leczniczego Stelara® 2014.
Dostęp on-line: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf
Data ostatniego dostępu: 15.marzec 2015 rok
- 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

- Griffiths 2010 (ACCEPT)** Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, Guzzo C, Xia Y, Zhou B, Li S, Dooley LT, Goldstein NH, Menter A, *ACCEPT* Study Group. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2010;362(2):118-128. EudraCT No.: 2006-003444-30
- 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.
- 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.
- Kowzan-Korman 2003** Kowzan-Korman A. Łuszczycyca – etiologia i leczenie. *Nowiny Lekarskie* 2003;72(3): 223-227
- 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.
- 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 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.
- Łuczowska 2005** Łuczowska M, Żaba R. Łuszczycyca. *Przew Lek* 2005;7:38-49

- 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
- Mullard 2012,** Mullard A. Can next-generation antibodies offset biosimilar competition? *Nature Reviews Drug Discovery* (2012); 11; 426-428.
- 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 26/08/2013** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r.
- 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 14/2015** Zarządzenie nr 14/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 marca 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe)
- 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
- 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 26/03/2015** 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 grudnia 2014 r.
- 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 2012** Biologic drugs for the treatment of inflammatory disease in rheumatology, dermatology and gastroenterology. Commissioning guide. Implementing NICE guidance. NICE, November 2012
Dostęp on-line:
<https://www.nice.org.uk/proxy/?sourceUrl=http%3a%2f%2fwww.nice.org.uk%2fmedia%2f95%2f42%2fUpdateTA247AndPsoriasisCG.pdf>
Data ostatniego dostępu: 13 marzec 2015 rok.
- 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.
- 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.
- Protokoły ZK** Protokoły posiedzenia Zespołu Koordynacyjnego Do Spraw leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.
Dostęp on-line: <http://www.nfz.gov.pl>
Data ostatniego dostępu: 23 marca 2015.
- Ratajczak 2013** Ratajczak P, Nowakowska E, Koligat D, Kus K, Paczkowska A, Zaprutko T. Biofarmaceutyki a leki biopodobne – dostępność i koszty leczenia w Polsce. *Nowiny Lekarskie* 2013, 82, 5, 355–362.
- 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 2011 (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.
- 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
- Szepietowski 2014** Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycza umiarkowana do ciężkiej. *Przeegl Dermatol* 2014, 101, 455–472
- 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.
- 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
- Zimmermann-Górska 2014** Zimmermann-Górska I, Szechiński J, Kucharz EJ, Kwiatkowska B, Wiland P. Zapalenia stawów z zajęciem stawów kręgosłupa. W: Gajewski P. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, 2014. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014.

Załączniki

Rozdział

IV

5.1 Wycena punktu rozliczeniowego w zakresie dermatologii i wenerologii

Tabela 88. 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", Koźienice	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
Zakład Leczniczy "Eskulap" Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością, Olecko	8,80

Nazwa świadczeniodawcy	Średnia cena punktu [zł]
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

5.2 Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów stosowanych w ramach aktualnego programu leczenia ciężkiej postaci łuszczy plackowatej

Tabela 89. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów stosowanych w terapii łuszczycy w okresie 01-05.2015 rok (NFZ 24/08/2015).

Preparat, EAN	Zawartość	Liczba opakowań	Łączna ilość substancji [mg]	Wartość refundacji [zł]	Koszt jednostkowy	Ważony koszt jednostkowy (z RSS)
Etanercept						
Enbrel	50,0 mg × 4 amp-strz.	7 448	1 489 631,0 mg	28 238 876,52	18,96 zł/mg	
Enbrel	50,0 mg × 4 wstrz.	87	17 400,0 mg	330 416,76	18,99 zł/mg	18,97 zł /mg
Enbrel	25,0 mg × 4 zest.	1 083	108 318,3 mg	2 054 795,39	18,97 zł/mg	
Adalimumab						
Humira	40 mg × 2 amp.-strz.	9 946	795 658,2 mg	40 945 185,59	51,46 zł/mg	9 946

5.3 Wycena jednostkowa substancji czynnych stosowanych w leczeniu standardowym łuszczycy

Tabela 90. 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	54,00	56,70	67,18	67,06	3,32	63,86
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	113,94	119,64	134,12	134,12	3,20	130,92
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	238,68	250,61	269,09	268,24	4,05	265,04
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	54,00	56,70	67,18	67,06	3,32	63,86
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	113,94	119,64	134,12	134,12	3,20	130,92
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	238,68	250,61	269,09	268,24	4,05	265,04
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	277,61	291,49	311,28	311,28	3,20	308,08
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg	101,12	106,18	116,65	67,06	52,79	63,86
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg	171,43	180,00	194,48	134,12	63,56	130,92
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg	343,44	360,61	379,09	268,24	114,05	265,04
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	362,66	380,79	400,58	311,28	92,50	308,08
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg	46,72	49,06	55,87	32,19	26,88	28,99

* oszacowano na podstawie dostępnych danych.

Tabela 91. Cena jednostkowa substancji czynnej Cyclosporinum (MZ 26/08/2015, NFZ 24/08/2015).

Preparat	Liczba DDD w opakowaniu*	Koszt dla NFZ [zł/DDD]	Koszt dla NFZ [zł/g]	Dane sprzedażowe NFZ 1-05.2014		
				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
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,	20,00	13,25	53,01	16 424,4	82 122,0	328 488,0

Preparat	Liczba DDD w opakowaniu*	Koszt dla NFZ [zł/DDD]	Koszt dla NFZ [zł/g]	Dane sprzedażowe NFZ 1-05.2014		
				Liczba opa- kowań	Liczba g*	Liczba DDD*
50 kaps.						
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 92. Wycena substancji czynnej Methotrexatum (MZ 26/08/2015).

Preparat	Urzędowa cena zbytu [zł/opak.]	Cena hurtowa [zł/opak.]	Cena deta- liczna [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
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

Preparat	Urzędowa cena zbytu [zł/opak.]	Cena hurtowa [zł/opak.]	Cena deta- liczna [zł/opak.]	Limit [zł/opak.]	Max zapłata świadczeniobiorcy [zł]	Dopłata NFZ [zł]*
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

6. * oszacowano na podstawie dostępnych danych.

Tabela 93. 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

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	3,10	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
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

Preparat	Koszt dla NFZ [zł/mg]*	Dane sprzedażowe NFZ 01-05.2015	
		Liczba opakowań	Liczba mg*
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		

7. * oszacowano na podstawie dostępnych danych.

Tabela 94. 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

8. * oszacowano na podstawie dostępnych danych.

Tabela 95. 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

9. * oszacowano na podstawie dostępnych danych.

Tabela 96. 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/DDD]	[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

10. * oszacowano na podstawie dostępnych danych.

10.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

10.2 Spis tabel

Tabela 1. Aktualna wycena ustekinumabu (MZ 26/08/2015).....	18
.....	19
.....	19
Tabela 4. Odsetek odpowiedzi w poszczególnych kategoriach PASI w grupach z leczeniem ustekinumabem 45 mg i 90 mg (w 28 tyg.) (dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny: Janssen 2015).....	22
Tabela 5. Zmetaanalizowane odsetki odpowiedzi (w 28 tyg.) w poszczególnych kategoriach PASI w grupach z leczeniem ustekinumabem 45 mg i 90 mg (model fixed).	22
Tabela 6. Odsetek odpowiedzi w poszczególnych kategoriach PASI w grupie placebo (w 12 tyg.) (dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny: Janssen 2015).....	23
Tabela 7. Zmetaanalizowane odsetki odpowiedzi (w 12 tyg.) w poszczególnych kategoriach PASI w grupie z leczeniem placebo (PHOENIX 1, PHOENIX 2).....	24
Tabela 8. Chorzy uzyskujący PASI 50-75 i jednoczesną poprawę DLQI o ≥ 5 punktów (w 28 tyg.) (dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny: Janssen 2015).....	24
Tabela 9. Skuteczność leczenia ustekinumabem w dawce 45 mg i 90 mg.....	25
Tabela 10. Skuteczność leczenia ustekinumabem.	25
Tabela 11. Wyniki skuteczności infliksymabu (Reich 2005).	26
Tabela 12. Prognozowana liczba ludności w Polsce.....	28
Tabela 13. Chorobowość łuszczycy	29
Tabela 14. Roczna liczebność populacji docelowej – oszacowanie epidemiologiczne.	30
Tabela 15. Udział chorych z wyjściowym PASI w zakresie 12-18 z PHOENIX 1 i PHOENIX 2 (dane dostarczone przez podmiot odpowiedzialny: Janssen 2015).....	31
Tabela 16. Udział chorych z łuszczycą z wyjściowym PASI > 18 oraz z PASI < 18 na podstawie Palotai 2010 oraz AWA 9/2015.	32
Tabela 17. Udział chorych z wyjściowym PASI w zakresie 12-20 oraz PASI ≥ 20 z protokołu do badania ACCEPT (Griffiths 2010).....	33
Tabela 18. Liczba chorych leczonych w programie lekowym „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej” (Protokoły ZK, Sejm 2014).	34
Tabela 19. Liczba chorych leczonych w programie lekowym „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej” na podstawie danych NFZ (AWA 9/2015).	35
Tabela 20. Wyjściowe liczby chorych z łuszczycą plackowatą i wyjściowym PASI > 18, leczonych w ramach aktualnego programu „leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”.	35
Tabela 21. Oszacowane liczby chorych z łuszczycą plackowatą i wyjściowym PASI > 18, leczonych ustekinumabem w ramach aktualnego programu „leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”.	36















Tabela 22. Oszacowane liczby chorych z łuszczycą plackowatą i wyjściowym PASI > 18, leczonych w ramach aktualnego programu „leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”.	37
Tabela 23. Struktura liczby chorych z łuszczycą plackowatą leczonych ustekinumabem – scenariusz aktualny (PASI > 18).	38
Tabela 24. Liczba podań ustekinumabu – scenariusz aktualny (PASI > 18).	39
Tabela 25. Zużycie zasobów w grupie leczonych ustekinumabem – scenariusz aktualny (PASI > 18).	40
Tabela 26. Zużycie zasobów w grupie leczonych ustekinumabem z uwzględnieniem korekty – scenariusz aktualny (PASI > 18).	40
Tabela 27. Zużycie zasobów w grupie leczonych ADA, ETA, INF – scenariusz aktualny (PASI > 18)	41
Tabela 28. Prognoza liczby chorych z łuszczycą plackowatą leczonych ustekinumabem – scenariusz nowy (PASI > 18).	42
Tabela 29. Liczba podań ustekinumabu – scenariusz nowy (PASI > 18).	43
Tabela 30. Zużycie zasobów w grupie leczonych ustekinumabem – scenariusz nowy (PASI > 18).	43
Tabela 31. Zużycie zasobów w grupie leczonych ustekinumabem z uwzględnieniem korekty – scenariusz nowy (PASI > 18).	44
Tabela 32. Udział chorych z łuszczycą z wyjściowym PASI od > 10 do 18 wśród chorych z PASI > 10 punktów.	45
Tabela 33. Struktura liczby chorych z łuszczycą plackowatą leczonych infliksymabem – scenariusz aktualny (PASI od > 10 do 18).	46
Tabela 34. Liczba podań infliksymabu – scenariusz aktualny (PASI od > 10 do 18).	46
Tabela 35. Zużycie zasobów w grupie leczonych infliksymabem – scenariusz aktualny (PASI od > 10 do 18).	47
Tabela 36. Oszacowane liczby chorych z łuszczycą plackowatą w programie lekowym – scenariusz nowy (PASI od > 10 do 18).	48
Tabela 37. Struktura liczby chorych z łuszczycą plackowatą leczonych ustekinumabem – scenariusz nowy (PASI od > 10 do 18).	48
Tabela 38. Liczba podań ustekinumabu – scenariusz nowy (PASI od > 10 do 18).	49
Tabela 39. Zużycie zasobów w grupie leczonych ustekinumabem i infliksymabem – scenariusz nowy (PASI od > 10 do 18).	49
Tabela 40. Oszacowane liczby leczonych chorych z łuszczycą oraz zużycie zasobów – scenariusz aktualny (PASI > 18).	51
Tabela 41. Oszacowane liczby leczonych chorych z łuszczycą oraz zużycie zasobów – scenariusz nowy (PASI > 18).	52
Tabela 42. Oszacowane liczby leczonych chorych z łuszczycą oraz zużycie zasobów – scenariusz aktualny (PASI od > 10 do 18).	54
Tabela 43. Oszacowane liczby leczonych chorych z łuszczycą oraz zużycie zasobów – scenariusz nowy (PASI od > 10 do 18).	54

Tabela 44. Oszacowane liczby leczonych chorych z łuszczycą oraz zużycie zasobów – scenariusz aktualny (PASI od > 10 do 18).....	56
Tabela 45. Oszacowane liczby leczonych chorych z łuszczycą oraz zużycie zasobów – scenariusz nowy (PASI od > 10 do 18).	57
Tabela 46. Oszacowane liczby leczonych chorych z łuszczycą oraz zużycie zasobów – scenariusz aktualny (PASI od > 10 do 18).....	58
Tabela 47. Oszacowane liczby leczonych chorych z łuszczycą oraz zużycie zasobów – scenariusz nowy (PASI od > 10 do 18).	58
Tabela 48. Aktualna wycena ustekinumabu (MZ 26/08/2015).....	60
.....	61
.....	61
Tabela 51. Aktualna wycena substancji czynnej adalimumab (MZ 26/08/2015).....	62
Tabela 52. Koszt pojedynczej dawki substancji czynnej adalimumab (bez RSS).....	63
Tabela 53. Koszt pojedynczej dawki substancji czynnej adalimumab (z RSS).....	63
Tabela 54. Aktualna wycena substancji czynnej etanercept (MZ 26/08/2015).....	64
Tabela 55. Koszt pojedynczej dawki substancji czynnej etanercept (bez RSS).....	65
Tabela 56. Koszt pojedynczej dawki substancji czynnej etanercept (z RSS).....	65
Tabela 57. Aktualna wycena ustekinumabu (MZ 26/08/2015).....	66
Tabela 58. Cena jednostkowa brutto leku Stelara®.....	66
Tabela 59. Koszt pojedynczej dawki leku Remsima®.....	67
Tabela 60. Koszty hospitalizacji w leczeniu standardowym łuszczycy (NFZ 81/2014).....	68
Tabela 61. Częstość fototerapii i liczba wizyt ambulatoryjnych w łuszczycy umiarkowanej i ciężkiej..	69
Tabela 62. Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych (NFZ 79/2014).....	69
Tabela 63. Koszt wizyt ambulatoryjnych oraz sesji fototerapii w czasie leczenia standardowego u chorego z umiarkowaną i ciężką łuszczycą.....	69
Tabela 64. Cena jednostkowa substancji czynnych stosowanych w leczeniu łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej (PPP).....	71
Tabela 65. Dawkowanie substancji czynnych stosowanych w leczeniu łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej (PPP).....	71
Tabela 66. Roczne koszty farmakoterapii w leczeniu łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej (PPP).....	71
Tabela 67. Roczne koszty leczenia standardowego łuszczycy umiarkowanej lub ciężkiej (PPP).....	72
2. Tabela 68. Zestawienie tabelaryczne danych wejściowych analizy wpływu na budżet.....	73
Tabela 69. Wyszczególnienie założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet.....	81
Tabela 70. Oszacowanie aktualnych rocznych wydatków płatnika, ponoszonych w populacji docelowej.....	84

[REDACTED]	85
Tabela 72. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS, populacja z PASI od > 10 do 18.	88
[REDACTED]	90
Tabela 74. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS, populacja z PASI od > 10 do 18.	92
[REDACTED]	95
Tabela 76. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS, populacja z PASI od > 10 do 18.	97
[REDACTED]	99
Tabela 78. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS, populacja z PASI > 10.	101
[REDACTED]	104
Tabela 80. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez uwzględnienia RSS, populacja z PASI > 10.	106
[REDACTED]	109
Tabela 82. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS, populacja z PASI > 10.	111
Tabela 83. Aspekty społeczne i etyczne związane z decyzją o refundacji produktu Stelara®.	114
Tabela 84. Dodatkowe wydatki płatnika w analizie BIA (wariant podstawowy).	118
<i>Tabela 85. Limit finansowania oraz wielkość sprzedaży preparatów oryginalnych zawierających trastuzumab w stanie aktualnym (brak refundowanych odpowiedników).</i>	<i>120</i>
<i>Tabela 86. Prognozowane uwolnione środki wynikające z wprowadzenia refundowanych odpowiedników produktu Herceptin®.</i>	<i>120</i>
Tabela 87. Bilans wydatków płatnika.	121
Tabela 88. Wycena punktu rozliczeniowego w zakresie dermatologii i wenerologii.	129
Tabela 89. Liczba i wartość zrefundowanych opakowań preparatów stosowanych w terapii łuszczycy w okresie 01-05.2015 rok (NFZ 24/08/2015).	131
Tabela 90. Wycena substancji czynnej Ciclosporinum (MZ 26/08/2015).	132
Tabela 91. Cena jednostkowa substancji czynnej Ciclosporinum (MZ 26/08/2015, NFZ 24/08/2015).	132

Tabela 92. Wycena substancji czynnej Methotrexatum (MZ 26/08/2015).....	133
Tabela 93. Cena jednostkowa substancji czynnej Methotrexatum (MZ 26/08/2015, NFZ 24/08/2015).	134
Tabela 94. Wycena substancji czynnej Hydrocortisonum (MZ 26/08/2015).	136
Tabela 95. Wycena substancji czynnej Hydrocortisoni butyras (MZ 26/08/2015).	136
Tabela 96. Wycena substancji czynnej Betamethasonum (MZ 26/08/2015).	136

10.3 Spis wykresów

Wykres 1. Liczby pacjentów w programie lekowym – scenariusz aktualny (PASI > 18).....	52
Wykres 2. Liczby pacjentów w programie lekowym – scenariusz nowy (PASI > 18).....	53
Wykres 3. Liczby pacjentów w programie lekowym – scenariusz nowy (PASI od > 10 do 18).	55
Wykres 4. Łączne liczby pacjentów w programie lekowym – scenariusz nowy (PASI > 10).	56
	
	87
Wykres 6. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS, populacja z PASI od > 10 do 18.	89
	
	92
Wykres 8. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez z uwzględnienia RSS, populacja z PASI od > 10 do 18.	94
	
	96
Wykres 10. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS, populacja z PASI od > 10 do 18.	98
	
	101
Wykres 12. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant podstawowy, bez uwzględnienia RSS, populacja z PASI > 10.	103
	
	105
Wykres 14. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant minimalny, bez z uwzględnienia RSS, populacja z PASI > 10.	108
	
	110
Wykres 16. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – wariant maksymalny, bez uwzględnienia RSS, populacja z PASI > 10.	113
	
	121
Wykres 18. Bilans wydatków płatnika (wariant bez RSS).....	122