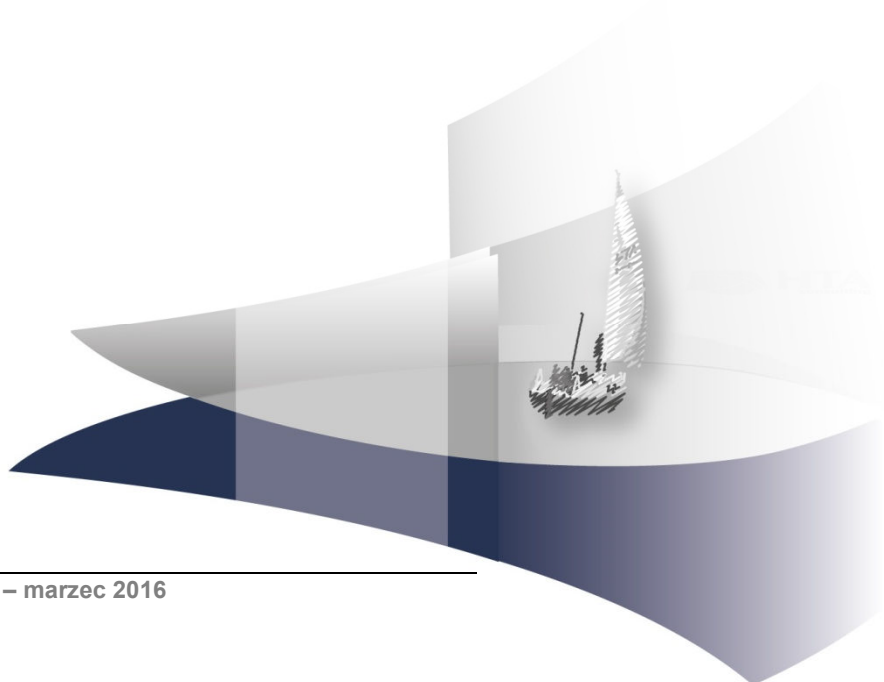


ANALIZA EKONOMICZNA

ADALIMUMAB W LECZENIU DZIECI Z CIĘŻKĄ POSTACIĄ ŁUSZCZYCY PLACKOWATEJ

Wersja 1.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: sierpień 2015

Kierownik projektu: ██████████

Autorzy:

██
██
██
██
██

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

██
██
██

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

AbbVie Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu 21 B
02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

████████████████████

SPIS TREŚCI

Streszczenie	9
1. Wprowadzenie	13
1.1. Cel	13
1.2. Problem zdrowotny	14
1.3. Interwencja oceniana	15
1.4. Komparatory.....	16
1.4.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów	16
1.4.2. Etanercept (Enbre®)	17
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy.....	17
2. Metodyka	20
2.1. Technika analityczna.....	20
2.2. Struktura modelu	21
2.3. Populacja docelowa	24
2.4. Dawkowanie	26
2.5. Perspektywa analizy	27
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	27
2.7. Efekty zdrowotne.....	28
2.7.1. Wprowadzenie	28
2.7.2. Efektywność.....	31
2.7.3. Czas trwania terapii biologicznej.....	36
2.7.4. Czas do nawrotu choroby	41
2.8. Czas przeżycia.....	44
2.9. Użyteczności stanów zdrowia	45
2.10. Koszty.....	47
2.10.1. Leki biologiczne.....	48
2.10.2. Koszty podania leków biologicznych	50
2.10.3. Koszty monitorowania terapii biologicznej.....	50
2.10.4. Koszty kwalifikacji do terapii biologicznej	51
2.10.5. Koszty terapii wspomagającej.....	51
2.11. Dyskontowanie	53
2.12. Korekta połowy cyklu	53

2.13.	Próg opłacalności	54
2.14.	Analiza wrażliwości	54
3.	Charakterystyka modelu.....	57
3.1.	Założenia	57
3.2.	Zasada działania	59
3.3.	Opcje modelu	62
4.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów	64
4.1.	Wyniki oceny ekonomicznej z uwzględnieniem RSS.....	64
4.2.	Wyniki oceny ekonomicznej bez uwzględnienia RSS.....	65
4.3.	Wyniki dodatkowych obliczeń dla pacjentów poniżej 6 r.ż.	66
5.	Analiza wrażliwości.....	68
5.1.	Scenariusze analizy wrażliwości	68
5.2.	Wyniki analizy wrażliwości	69
5.2.1.	Wyniki z uwzględnieniem RSS.....	69
5.2.2.	Wyniki bez uwzględnienia RSS.....	70
5.3.	Podsumowanie wyników	71
6.	Walidacja	72
6.1.	Walidacja wewnętrzna	72
6.2.	Walidacja konwergencji.....	72
7.	Podsumowanie i wnioski.....	73
8.	Ograniczenia.....	75
9.	Dyskusja.....	79
10.	Bibliografia.....	83
11.	Spis tabel, wykresów i rysunków	85
12.	Zgodność z minimalnymi wymaganiami.....	89
13.	Aneks.....	92
13.1.	Strategie wyszukiwania.....	92
13.1.1.	Analizy ekonomiczne	92
13.1.2.	Użyteczności	95
13.1.3.	Czas przeżycia pacjentów z łuszczycą	99
13.1.4.	Czas trwania terapii biologicznej i czas do nawrotu	99
13.2.	Wyniki analizy minimalizacji kosztów z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów	100
13.2.1.	Analiza podstawowa	100
13.2.2.	Analiza wrażliwości	101

13.3. Wyniki analizy kosztów-użyteczności	102
13.3.1. Perspektywy płatnika publicznego	103
13.3.2. Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	112
13.4. Parametry modelu	120
13.5. Odnalezione analizy ekonomiczne	123

INDEKS SKRÓTÓW

ADA	Adalimumab
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSA	Powierzchnia ciała (<i>Body Surface Area</i>)
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CDLQI	Kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla chorób dermatologicznych w populacji pediatrycznej (<i>Children Dermatology Life Quality Index</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CEAR	Rejestr analiz ekonomicznych (<i>Cost-effectiveness analysis registry</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-effectiveness ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (<i>Cost minimization analysis</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (<i>Cost-utility analysis</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-utility ratio</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami w Narodowym Funduszu Zdrowia
DLQI	Kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla chorób dermatologicznych (<i>Dermatology Life Quality Index</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
ETA	Etanercept

GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (<i>Hazard ratio</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health technology assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental cost-utility ratio</i>)
INF	Infliksymab
LY	Lata życia (<i>Life years</i>)
MR	Względny współczynnik śmiertelności (<i>Mortality ratio</i>)
MTX	Metotreksat
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Clinical Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PASI	Wskaźnik rozległości i nasilenia zmian skórnych w łuszczycy (<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)
PASI%	Procentowa poprawa wskaźnika PASI w stosunku do wartości bazowej (<i>Percentage Change in PASI Score</i>)
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (<i>Probability Sensitivity Analysis</i>)
PUVA	Fotokemioterapia klasyczna z wykorzystaniem doustnych psoralenów (<i>Psoralen Ultra - Violet A</i>)
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-adjusted life years</i>)
PGA	Ogólna Ocena Stanu Pacjenta z Łuszczycą (<i>Physician's Global Assessment of Psoriasis</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
SD	Odchylenie standardowe

(Standard Deviation)

- SE** Błąd standardowy
(Standard Error)
- SF-36** Kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem
(Short Form Health Survey)
- TNF α** Czynn timer martwicy nowotworów alfa
(Tumor Necrosis Factor α)
- UST** Ustekinumab
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia
(World Health Organization)
- VBA** Język programowania VBA
(Visual Basic for Applications)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności adalimumabu (Humira®, ADA) finansowanego w ramach proponowanego programu lekowego (PL) w porównaniu z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu dzieci w wieku od 4 do 17 lat z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy, [REDAKTOWANE], którzy nie mogą przyjmować z powodu braku skuteczności, przeciwwskazań lub działań niepożądanych terapii ogólnych w postaci metotreksatu lub cyklosporyny, lub fototerapii lub PUVA zgodnie z zapisami programu lekowego.

■ Metodyka analizy

Analiza ekonomiczna poprzedzona została analizą kliniczną, w której zdefiniowano problem decyzyjny oraz dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa rozważanych interwencji. W oparciu o zgromadzone dane analizę ekonomiczną przeprowadzono dla porównania adalimumabu z etanerceptem, który aktualnie jest jedynym lekiem biologicznym finansowanym w leczeniu dzieci z łuszczycą plackowatą w Polsce. Populację docelową analizy określono zgodnie z zapisami zaproponowanego PL. W analizie założono finansowanie adalimumabu w ramach proponowanego PL przy zachowaniu aktualnego sposobu finansowania etanerceptu w rozważanym wskazaniu.

W ramach analizy klinicznej zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy skuteczności. W badaniach tych wykazano, że ETA jest istotnie statystycznie skuteczniejszy niż placebo, a ADA jest co najmniej tak skuteczny jak metotreksat. W analizie klinicznej dokonano porównania jakościowego (bez dostosowania) rozważanych opcji terapeutycznych. Brak badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje, jak również brak badań randomizowanych ze wspólną grupą referencyjną, uniemożliwia przeprowadzenie porównania ilościowego ADA z ETA, zaś opracowane w analizie klinicznej porównanie jakościowe rozważanych opcji terapeutycznych wiąże się z szeregiem ograniczeń. Niemniej jednak, w porównaniu pośrednim metodą jakościową bez dostosowania wykazano, że zarówno ADA, jak i ETA cechują się porównywalną skutecznością w odniesieniu do redukcji objawów choroby i w podobnym stopniu wpływają na poprawę jakości życia, nie różniąc się przy tym profilem bezpieczeństwa.

Mając na uwadze przytoczone ograniczenia danych klinicznych dostępnych dla rozważanego problemu zdrowotnego, a przez to opracowanej analizy klinicznej (brak porównania ilościowego), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. Cost Minimization Analysis). Stwierdzono brak podstaw do różnicowania w ramach analizy ekonomicznej ocenianych interwencji pod względem ich efektywności. Na potrzeby opracowanej analizy przyjęto równe efektywności ocenianych leków biologicznych przy jednoczesnym zachowaniu różnic w momentach jej pierwszej oceny dla poszczególnych substancji czynnych, zgodnie z zaleceniami rejestracyjnymi dla rozważanych leków. W celu uniknięcia wpływu na wyniki analizy zapisów PL dotyczących maksymalnego czasu trwania terapii biologicznej w łuszczycy plackowatej w Polsce, które różnicują terapie z zastosowaniem poszczególnych substancji czynnych i mają wpływ na uzyskiwane u pacjentów wyniki kliniczne, w obliczeniach wykonanych w ramach analizy CMA zapisy te zostały pominięte.

Równolegle, celem spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). Analiza CUA została przeprowadzona z zastosowaniem efektywności ocenianych leków określonych na podstawie dostępnych badań klinicznych, o których na poziomie analizy klinicznej stwierdzono, iż nie pozwalają na przeprowadzenie porównania ilościowego. Z uwagi na to wnioskowanie o opłacalności stosowania ADA względem ETA na podstawie wyników analizy CUA jest związane z szeregiem ograniczeń.

W ramach dodatkowych obliczeń analizy przeprowadzono kalkulacje dla populacji pacjentów w wieku 4-5 lat i porównania z naturalnym przebiegiem choroby. W tym celu w modelu rozważono następującą sytuację: pacjenci w wieku 4 lat, kwalifikujący się do terapii biologicznej, w ramieniu badanym otrzymują oceniany lek i są nim leczeni do momentu spełnienia kryteriów wyłączenia z leczenia ADA. W ramieniu kontrolnym przez 2 lata pacjenci oczekują na terapię ETA (zgodnie z zapisami aktualnie obowiązującego PL dzieci w wieku od 6 lat mogą rozpocząć terapię ETA) następnie leczeni są ETA do momentu spełnienia kryteriów wyłączenia z leczenia ETA. Zgodnie z przyjętą metodyką analizy omawiane dodatkowe obliczenia przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów przy założeniach podstawowego scenariusza analizy. W pierwszych dwóch latach w ramieniu etanerceptu nie naliczono żadnych kosztów.

Na potrzeby analizy ekonomicznej opracowano kohortowy model Markowa z cyklem o długości 4 tygodni i 5-letnim horyzontem czasowym. W modelu uwzględniono następujące stany zdrowia: aktywne leczenie biologiczne, brak leczenia biologicznego, stan niskiej aktywności choroby lub remisji oraz zgon pacjenta. Schemat postępowania w leczeniu biologicznym u pacjentów z łuszczycą plackowatą w Polsce określono na podstawie zapisów obowiązującego i proponowanego PL, a także odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych (ChPL). Przebieg leczenia w zdefiniowanej populacji pacjentów modelowano w oparciu o dane zaczerpnięte z analizy efektywności klinicznej oraz badań obserwacyjnych dotyczących ryzyka wystąpienia wyróżnionych w modelu zdarzeń.

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

Schematy dawkowania porównywanych leków oraz zużycie świadczeń medycznych wykonywanych w trakcie terapii biologicznej ustalone zostały na podstawie zapisów obowiązującego i proponowanego PL. Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Uwzględniono koszty leków biologicznych, ich podania, monitorowania terapii oraz leczenia wspomagającego stosowanego w przypadku braku uzyskania odpowiedzi na leczenie biologiczne. Koszt adalimumabu uzyskano od Zamawiającego. Koszty pozostałych leków oraz koszty świadczeń medycznych określono na podstawie aktualnego na dzień 1 lipca 2015 roku wykazu leków refundowanych, komunikatów DGL NFZ i katalogów NFZ dotyczących wyceny świadczeń medycznych. ■

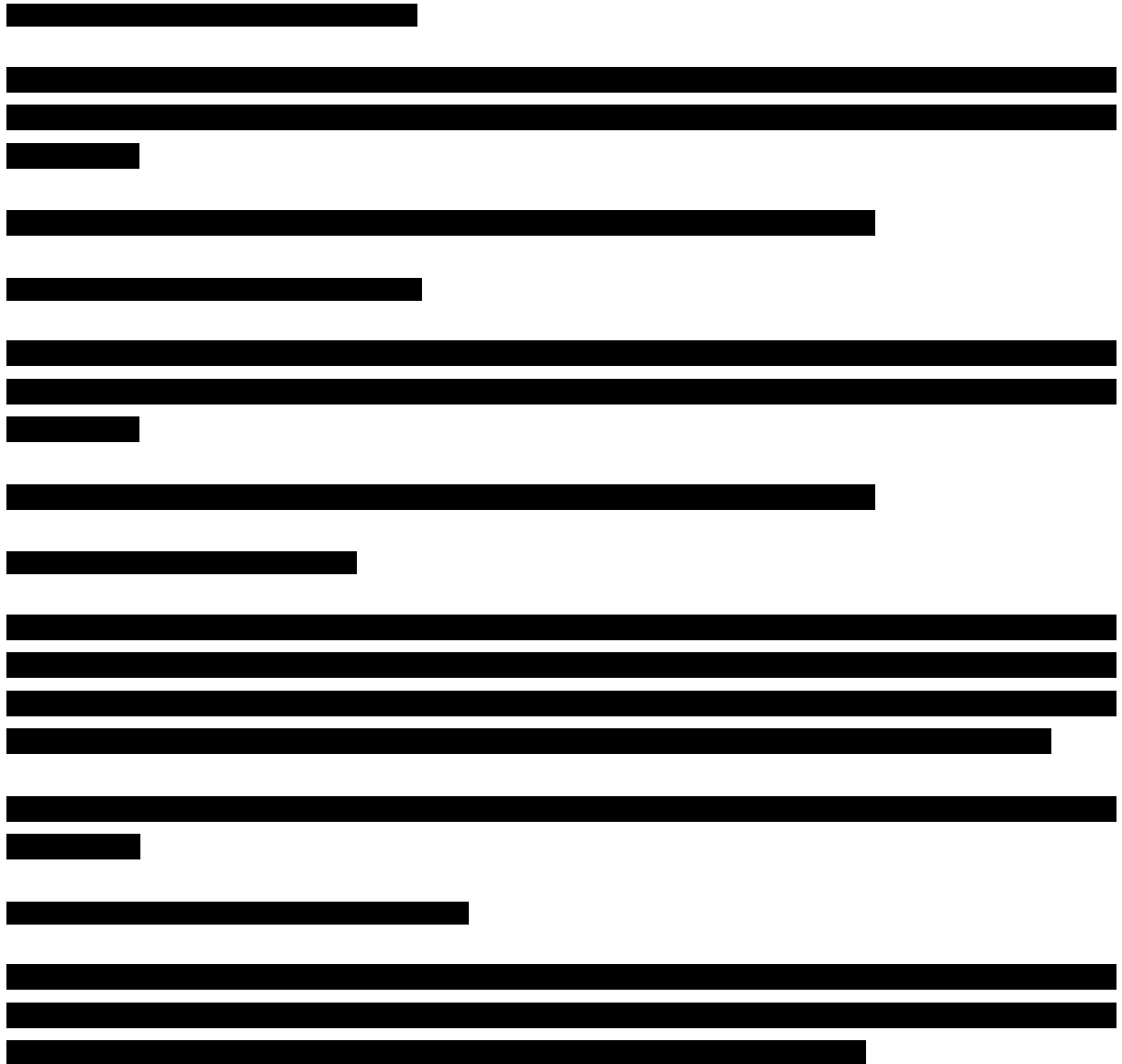
■
■
■
■ Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wariantach: bez uwzględnienia i z uwzględnieniem proponowanej umowy podziału ryzyka.

Wyniki analizy CMA obejmują koszty leczenia oraz ceny progowe. Natomiast wyniki przeprowadzonej analizy CUA obejmują dodatkowo: oczekiwane przeżycie (LY), oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY),

inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) oraz ceny progowe.

Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności w analizie kosztów-użyteczności przyjęto na poziomie 119 577 zł. Niepewność wyników oceniano w ramach jednokierunkowej i probabilistycznej analizy wrażliwości.

■ Wyniki analizy minimalizacji kosztów



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności adalimumabu (Humira®) finansowanego w ramach proponowanego programu lekowego (PL) w porównaniu z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 4 do 17 lat z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy, [REDAKTOWANE], którzy nie mogą przyjmować z powodu braku skuteczności, przeciwwskazań lub działań niepożądanych terapii ogólnych w postaci metotreksatu lub cyklosporyny, lub fototerapii lub PUVA zgodnie z zapisami programu lekowego..

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

Populacja

Dzieci w wieku od 4 do 17 lat ze stwierdzoną łuszczycą plackowatą o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia, spełniające kryteria zaawansowania [REDAKTOWANE], które nie mogą przyjmować z powodu braku skuteczności, przeciwwskazań lub działań niepożądanych terapii ogólnych w postaci metotreksatu lub cyklosporyny, lub fototerapii lub PUVA zgodnie z zapisami programu lekowego.

Interwencja

Adalimumab (ADA).

Komparatory

Etanercept (ETA) - u pacjentów w wieku od 6 roku życia

Naturalna historia choroby - u pacjentów poniżej 6 roku życia

Punkty końcowe

- lata życia (LY),
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),

- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto 1 mg leku.

1.2. Problem zdrowotny

Łuszczyca (*psoriasis*) jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry związaną ze zwiększonymi procesami proliferacyjnymi naskórka. Charakteryzuje się obecnością rumieniowo-grudkowych wykwitów pokrytych srebrzysto-szarą łuską. [1] Łuszczyca jest chorobą nawrotową, niezakaźną o charakterze dziedzicznym i cechującą się zaburzeniami immunologicznymi. [1] Łuszczyca zwykła (*psoriasis vulgaris*), określana również mianem plackowatej, jest najczęstszą postacią tego schorzenia. To także najczęściej występująca postać łuszczycy wśród dzieci (diagnozowana u około 69% przypadków). [1]

Łuszczyca rzadko stanowi zagrożenie dla życia, jednakże często powoduje niezdolność do nauki lub pracy zawodowej, jak również może prowadzić do inwalidztwa fizycznego. Wiadomo także, że zmiany łuszczycowe mają niekorzystny wpływ na jakość życia chorych.

Łuszczycę dzieli się w zależności od nasilenia choroby na postać łagodną, umiarkowaną i ciężką. Zgodnie z konsensusem ekspertów w dziedzinie dermatologii w ocenie stopnia nasilenia procesu łuszczycowego zaleca się posługiwanie trzema wskaźnikami:

- PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*) – skala oceny nasilenia łuszczycy,
- BSA (ang. *Body Surface Area*) – wskaźnik procentowej powierzchni ciała zajętej przez chorobę,
- DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych. W przypadku dzieci wskazane jest stosowanie skali CDLQI (ang. *Children Dermatology Life Quality Index*).

Wskaźnik PASI (wartość w granicach od 0 do 72 pkt) obliczany jest przez lekarza na podstawie oceny stopnia zaawansowania rumienia, stwardnienia i łuszczenia się zmian skórnych oraz powierzchni obszaru dotkniętego łuszczycą. Wskaźnik BSA jest to procentowy wskaźnik powierzchni ciała chorego zajętej przez zmiany łuszczycowe (w zakresie 0–100%). Skala DLQI i jej odpowiednik CDLQI wykorzystywany u dzieci (wartości w zakresie od 0 do 30) pozwalają na subiektywną ocenę wpływu zmian skórnych i ich leczenia na jakość życia chorego.

Podejście terapeutyczne w leczeniu łuszczycy u dzieci zależne jest od nasilenia symptomów choroby oraz wieku samego pacjenta. Leczenie łuszczycy w populacji pediatrycznej nie odbiega przy tym zasadniczo od leczenia osób dorosłych, a trzy główne strategie leczenia to:

- leczenie miejscowe,
- fototerapia i fotochemioterapia,
- leczenie systemowe (w tym leki biologiczne).

Leczenie miejscowe włącza się w przypadku zmian ograniczonych ($PASI \leq 10$, $BSA \leq 10\%$) w celu usunięcia łusek, a następnie zahamowania nadmiernej proliferacji naskórka, a także jako leczenie uzupełniające w cięższych stadiach choroby. U starszych dzieci można rozważyć fototerapię

i fotochemioterapię. Terapie tego typu mają ograniczone zastosowanie w leczeniu łuszczycy u dzieci, przede wszystkim ze względu na wysokie ryzyko działania rakotwórczego. W przypadku nasilonych symptomów choroby (PASI >10, BSA >10%) stosuje się leczenie systemowe. W leczeniu tym wykorzystuje się retinoidy (acytretyna) oraz preparaty o działaniu immunosupresyjnym (cyklosporyny A i metotreksat).

Szczegółowy opis analizowanego problemu zdrowotnego przedstawiono w analizie efektywności klinicznej [2].

1.3. Interwencja oceniana

Adalimumab (Humira®) jest selektywnym lekiem immunosupresyjnym wskazanym do stosowania m.in. w leczeniu ciężkiej przewlekłej łuszczycy zwyczajnej (plackowatej) u dzieci i młodzieży w wieku od 4 lat, które wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie miejscowe i fototerapię lub nie kwalifikują się do takiego leczenia. [3]

W przypadku łuszczycy plackowatej w populacji pediatrycznej rekomendowana dawka leku to 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie 40 mg) podawana podskórnie raz na tydzień w przypadku pierwszych dwóch dawek, a następnie raz na dwa tygodnie. Jeżeli pacjent nie wykazuje odpowiedzi po upływie 16 tygodni leczenia, należy rozważyć przerwanie terapii. W razie konieczności powtórnego leczenia należy postępować zgodnie z powyższymi zaleceniami. [3]

Adalimumab (Humira) dla populacji dorosłych został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie AbbVie przez Komisję Europejską 8 września 2003 r. (centralna procedura rejestracyjna) [3], natomiast 26 lutego 2015 r. Komisja Europejska wydała zgodę na dopuszczenie do obrotu produktu także we wskazaniu łuszczycy plackowatej u dzieci. [4]

Adalimumab (Humira) w populacji pediatrycznej nie jest obecnie refundowany w omawianym wskazaniu. U pacjentów powyżej 18 roku życia finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”. [5]

Zgodnie z informacją uzyskaną od Zamawiającego adalimumab jest aktualnie refundowany w leczeniu dzieci z łuszczycą w następujących państwach europejskich:

- ██████████
- ██████████
- ██████████
- ██████████
- ██████████
- ██████████
- ██████████

Szczegółowy opis interwencji ocenianej przedstawiono w przeprowadzonej analizie klinicznej [2].

1.4. Komparatory

1.4.1. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez interwencję ocenianą. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami): najczęściej stosowaną, najtańszą, najskuteczniejszą oraz zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto wytyczne AOTM wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [6]

Wszystkie tradycyjne terapie ogólne stosowane w leczeniu łuszczycy, w tym PUVA, cyklosporyna, metotreksat oraz acytretyna, wiążą się z ryzykiem wystąpienia wielu ciężkich działań niepożądanych. Z tego względu możliwość ich wykorzystania w leczeniu dzieci i młodzieży jest ograniczona przez obowiązujące zalecenia postępowania terapeutycznego i wskazania rejestracyjne tych leków. Mając to na uwadze, kontynuację terapii ogólnej, w przypadku stwierdzenia nieskuteczności fototerapii lub innej terapii ogólnej, trudno zaliczyć do technologii opcjonalnej.

Aktualnie jedynym lekiem biologicznym refundowanym w leczeniu łuszczycy plackowatej w populacji pediatrycznej w Polsce jest etanercept. Lek ten jest stosowany u dzieci i młodzieży w wieku powyżej 6 lat z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, spełniających kryteria zaawansowania w skali PASI >18, BSA >10, DLQI lub CDLQI >10, u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły działania niepożądane po leczeniu z zastosowaniem co najmniej jednej metody klasycznej terapii ogólnej, w tym cyklosporyny, retinoidów lub metotreksatu lub występują przeciwwskazania do ich stosowania.

Analiza aktualnej praktyki klinicznej wskazuje, iż liczba pacjentów pediatrycznych otrzymujących terapię biologiczną w ramach programu lekowego jest znikoma i wielokrotnie niższa niż estymowana liczba chorych spełniających kryteria włączenia do programu. Tym samym, nie ma podstaw by twierdzić, iż objęcie refundacją adalimumabu w populacji pediatrycznej, [REDACTED], może w znaczący sposób wpłynąć na zwiększenie liczby dzieci i młodzieży poddawanych leczeniu biologicznemu. Stąd, adalimumab stosowany w populacji pediatrycznej będzie stanowił opcję konkurencyjną dla etanerceptu, natomiast najpewniej nie będzie zastępował standardowych terapii ogólnych.

Biorąc pod uwagę przytoczone informacje, w analizie ekonomicznej dokonano porównania adalimumabu z etanerceptem, który w przypadku pacjentów powyżej 6 r.ż. i PASI w zakresie 10-18 stanowi komparator nier refundowany.

Ze względu na możliwość zastosowania etanerceptu u pacjentów powyżej 6. roku życia, w populacji pacjentów w wieku 4-5 lat komparatorem będzie naturalna historia choroby. Należy mieć na uwadze, że potrzeba zastosowania leczenia biologicznego u dzieci pojawia się bardzo rzadko, na co wskazuje między innymi aktualna praktyka kliniczna w Polsce. Dostęp do leczenia biologicznego w ramach programu lekowego mają dzieci, u których wszelkie inne metody terapii nie przyniosły oczekiwanych rezultatów a kontynuowanie terapii ogólnej wiąże się z ryzykiem wystąpienia wielu ciężkich działań niepożądanych. Potrzeba zastosowania terapii biologicznej u dziecka w wieku 4-5 lat w Polsce będzie pojawiać się najpewniej raz na kilka lat. Aktualnie w takim przypadku, zgodnie z obowiązującym programem lekowym i wytycznymi postępowania konieczne jest nawet 2-letnie oczekiwanie na możliwość rozważenia zastosowania u pacjenta skutecznej terapii biologicznej.

Szczegółowy uzasadnienie wyboru komparatorów w niniejszej analizie przedstawiono w analizie klinicznej [2].

1.4.2. Etanercept (Enbrel®)

Etanercept (Enbrel®) jest inhibitorem czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α) wskazanym do stosowania m.in. w leczeniu dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z przewlekłą, ciężką postacią łuszczycy plackowatej, które nieadekwatnie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub wykazują brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie.

W przypadku łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i więcej) zalecana dawka wynosi 0,8 mg/kg masy ciała (maksymalnie 50 mg) podawana podskórną raz w tygodniu. Leczenie etanerceptem należy, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. Jeżeli po upływie 12 tygodni nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie, terapię należy przerwać. [5]

Etanercept (Enbrel) został dopuszczony do obrotu na terytorium Polski na podstawie pozwolenia wydanego firmie Pfizer przez Komisję Europejską 3 lutego 2000 roku (centralna procedura rejestracyjna). Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 3 lutego 2010 roku. [7]

Etanercept (Enbrel) jest obecnie refundowany ze środków publicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)”.

Szczegółowy opis interwencji przedstawiono w dokumencie analizy klinicznej [2].

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona i oparta na wynikach analizy klinicznej [2], której celem było zgromadzenie dowodów naukowych pozwalających na wiarygodne wnioskowanie o efektywności

klinicznej adalimumabu w porównaniu z etanerceptem w leczeniu dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą.

W ramach przeprowadzonych przeszukań zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy skuteczności, w których porównywano adalimumab (podawany w dwóch różnych dawkach) z metotreksatem (Papp 2015 [8–10]) oraz etanercept z placebo (Paller 2008 [11–14]). Zidentyfikowane badania charakteryzowały się brakiem wspólnej grupy referencyjnej, co uniemożliwiło przeprowadzenie ilościowego porównania pośredniego ocenianych interwencji. W analizie klinicznej dokonano jedynie porównania jakościowego (bez dostosowania) rozważanych opcji terapeutycznych.

W obu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym była odpowiedź w skali PASI, zdefiniowana jako odsetek pacjentów, u których uzyskano procentową redukcję wyjściowego wyniku PASI, np. o 50%, 75%, 90% lub 100%, która oznaczana jest odpowiednio jako PASI50, PASI75, PASI90 lub PASI100. Uznaje się, że wskaźnik PASI75, oznaczający 75% poprawę objawów w zakresie zmian skórnych, jest podstawowym kryterium sukcesu leczenia łuszczycy. Wykazano, że uzyskanie wyższej odpowiedzi na leczenie w skali PASI prowadzi do większej poprawy jakości życia u pacjenta z łuszczycą plackowatą. Parametr ten jest także głównym kryterium kontynuacji leczenia biologicznego zgodnie z obowiązującymi zasadami finansowania leków biologicznych w Polsce.

W badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej wykazano, że w horyzoncie czasowym nieprzekraczającym 16 tygodni ETA jest istotnie statystycznie skuteczniejszy niż placebo, a ADA jest co najmniej tak skuteczny jak metotreksat. Oceny skuteczności obydwu leków dokonano w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź w skali PASI (PASI50, PASI75, PASI90 lub PASI100), a także jakości życia pacjentów mierzonej za pomocą kwestionariuszy specyficznych dla chorób dermatologicznych u pacjentów z populacji pediatrycznej (CDLQI, PedsQL). W porównaniu pośrednim metodą jakościową bez dostosowania wykazano, że zarówno ADA, jak i ETA cechują się porównywalną skutecznością w odniesieniu do redukcji objawów choroby i w podobnym stopniu wpływają na poprawę jakości życia, nie różniąc się przy tym profilem bezpieczeństwa. Szczegółowe zestawienie wyników porównania efektywności klinicznej ADA i ETA w rozważanym wskazaniu przedstawiono w analizie klinicznej [2].

Brak badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje, jak również brak badań randomizowanych ze wspólną grupą referencyjną, uniemożliwia przeprowadzenie porównania ilościowego ADA z ETA, zaś opracowane w analizie klinicznej porównanie jakościowe rozważanych opcji terapeutycznych wiąże się z szeregiem ograniczeń. Populacja docelowa w badaniach uwzględnionych w przeprowadzonej analizie klinicznej obejmowała pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią łuszczycy plackowatej. Kryteria włączenia do obu badań były jednak odmienne. Jednocześnie charakterystyki wejściowe pacjentów raportowane w badaniach były zbieżne (w zakresie parametrów określających stopień zaawansowania zmian łuszczycowych, np. wyjściowych wartości PASI i PGA). Na podstawie dostępnych danych nie sposób przeprowadzić rzetelnej analizy

heterogeniczności uwzględnionych w badaniach populacji, a tym bardziej ocenić ich względne obciążenie, mające istotny wpływ na uzyskane w badaniach wyniki i ich interpretację.

Mając na uwadze przytoczone ograniczenia danych klinicznych dostępnych dla rozważanego problemu zdrowotnego, a przez to opracowanej analizy klinicznej (brak porównania ilościowego), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. Cost Minimization Analysis). Stwierdzono brak podstaw do różnicowania w ramach analizy ekonomicznej ocenianych interwencji pod względem ich efektywności. Na potrzeby opracowanej analizy przyjęto równe efektywności ocenianych leków biologicznych przy jednoczesnym zachowaniu różnic w momentach jej pierwszej oceny dla poszczególnych substancji czynnych, zgodnie z zaleceniami rejestracyjnymi dla rozważanych leków. W celu uniknięcia wpływu na wyniki analizy zapisów PL dotyczących maksymalnego czasu trwania terapii biologicznej w łuszczycy plackowatej w Polsce, które różnicują terapie z zastosowaniem poszczególnych substancji czynnych i mają wpływ na uzyskiwane u pacjentów wyniki kliniczne, w obliczeniach wykonanych w ramach analizy CMA zapisy te zostały pominięte.

Równolegle, celem spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 [15] roku przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA, ang. Cost-Utility Analysis). Analiza CUA została przeprowadzona z zastosowaniem efektywności ocenianych leków określonych na podstawie dostępnych badań klinicznych, o których na poziomie analizy klinicznej stwierdzono, iż nie pozwalają na przeprowadzenie porównania ilościowego. Z uwagi na to wnioskowanie o opłacalności stosowania ADA względem ETA na podstawie wyników analizy CUA jest związane z szeregiem ograniczeń. Wyniki analizy CUA zostały przedstawione w aneksie niniejszego dokumentu.

W ramach dodatkowych obliczeń analizy przeprowadzono obliczenia dla populacji pacjentów w wieku 4-5 lat i porównania z naturalnym przebiegiem choroby. W tym celu w modelu rozważono następującą sytuację: pacjenci w wieku 4 lat, kwalifikujący się do terapii biologicznej, w ramieniu badanym otrzymują oceniany lek i są nim leczeni do momentu spełnienia kryteriów wyłączenia z leczenia ADA. W ramieniu kontrolnym przez 2 lata pacjenci oczekują na terapię ETA (zgodnie z zapisami aktualnie obowiązującego PL dzieci w wieku od 6 lat mogą rozpocząć terapię ETA) następnie leczeni są ETA do momentu spełnienia kryteriów wyłączenia z leczenia ETA. Zgodnie z przyjętą metodyką analizy omawiane dodatkowe obliczenia przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów przy założeniach podstawowego scenariusza analizy. W pierwszych dwóch latach w ramieniu etanerceptu nie naliczono żadnych kosztów.

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów i analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o kohortowy model Markowa, który umożliwia przeprowadzenie symulacji przebiegu leczenia biologicznego w 5-letnim horyzoncie czasowym.

W analizie minimalizacji kosztów za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa w analizie tego typu określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

Analiza CUA została przeprowadzona z zastosowaniem efektywności ocenianych leków określonych na podstawie dostępnych badań klinicznych, o których na poziomie analizy klinicznej stwierdzono, iż nie pozwalają na przeprowadzenie porównania ilościowego. Z uwagi na to wnioskowanie o opłacalności stosowania ADA względem ETA na podstawie wyników analizy CUA jest związane z szeregiem ograniczeń. Wyniki analizy CUA zostały przedstawione w aneksie niniejszego dokumentu.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć. Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY).

Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji:

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K}$$

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem,

jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [16], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności.

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości interwencji ocenianej nad technologią opcjonalną (patrz rozdz. 2.7). W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [16], w ramach analizy wyznaczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *Cost-Utility Ratio*):

$$CUR_L = \frac{\text{koszt}_L}{QALY_L}$$

Za opcję najbardziej opłacalną w analizie opartej na wartości współczynników CUR przyjmuje się interwencję, dla której CUR ma najmniejszą wartość.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia, cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach CUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartości współczynników CUR dla porównywanych schematów terapeutycznych są sobie równe.

2.2. Struktura modelu

W ramach przeprowadzanej analizy opracowano kohortowy model Markowa z 5-letnim horyzontem czasowym i 4-tygodniowym cyklem. Wybór typu modelu i długości cyklu został podyktowany specyfiką analizowanego problemu zdrowotnego, w tym sposobem postępowania w leczeniu łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi zdeterminowanym w głównej mierze przez obowiązujące i proponowane zasady finansowania tych leków w rozważanym wskazaniu w Polsce. Szczegółowe uzasadnienie wyboru horyzontu czasowego przedstawiono w rozdziale 2.6.

W modelu wyróżniono następujące stany zdrowia:

- aktywne leczenie biologiczne,
- brak/utrata odpowiedzi na leczenie biologiczne,
- niska aktywność choroby lub remisja,
- zgon.

Schemat postępowania w leczeniu łuszczycy plackowatej określono na podstawie zapisów obowiązującego i proponowanego PL oraz wytycznych postępowania terapeutycznego. Przebieg leczenia modelowano za pomocą rozkładu kohorty pacjentów określonego dla poszczególnych cykli w modelu w oparciu o dane zaczerpnięte z analizy klinicznej oraz odnalezionych badań obserwacyjnych

dotyczących ryzyka wystąpienia wyróżnionych w modelu zdarzeń takich jak przerwanie leczenia, zgon, wystąpienie działań niepożądanych, czy nawrót choroby.

Kohorta pacjentów rozpoczyna symulację od kwalifikacji do leczenia ADA lub ETA. Zgodnie z zasadami finansowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej w Polsce kontynuacja zastosowanej terapii uzależniona jest od uzyskanych efektów klinicznych. Adekwatną odpowiedź na leczenie, warunkującą dalsze trwanie terapii, określono w modelu jako PASI75 (lub – w ramach analizy wrażliwości – PASI50, patrz rozdz. 2.7). Moment pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie następuje po:

- 16 tygodniach terapii w przypadku ADA,
- 12 tygodniach terapii w przypadku ETA.

Na podstawie wyników oceny odpowiedzi na zastosowane leczenie we wskazanych punktach czasowych podejmowana jest decyzja dotycząca dalszej terapii.

W badaniach uwzględnionych w analizie klinicznej efektywność ocenianych interwencji raportowano, poza przytoczonymi momentami pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie, również we wcześniejszych punktach czasowych. Odpowiednie dane podano dla 4., 8. (dla ETA) i 11. (dla ADA) tygodnia terapii. Zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego PL w przytoczonych punktach czasowych nie są podejmowane decyzje dotyczące dalszego trwania terapii. Z tego względu dane dotyczące efektywności leków określone dla tych punktów czasowych zostały uwzględnione w modelu jedynie do określenia użyteczności stanu zdrowia pacjentów.

U chorych, którzy uzyskali adekwatną odpowiedź na leczenie w momencie jej pierwszej oceny, zastosowana terapia biologiczna jest kontynuowana (z wyjątkiem jednego z wariantów analizy wrażliwości, w którym pacjenci w stanie niskiej aktywności lub remisji choroby przerywają leczenie). Czas trwania terapii u tych pacjentów modelowano za pomocą krzywych określonych na podstawie danych z odnalezionych badań obserwacyjnych dla poszczególnych leków biologicznych. Zgodnie z obowiązującymi zasadami postępowania w terapii biologicznej w leczeniu łuszczycy plackowatej w Polsce przerwanie terapii w rozważanej grupie pacjentów jest możliwe w kolejnych punktach czasowych następujących w odstępach co 12 tygodni po pierwszej ocenie odpowiedzi na leczenie (wówczas dokonywana jest ocena wskaźników zaawansowania choroby, na podstawie których zdefiniowano kryteria utraty odpowiedzi na leczenie). W analizie wrażliwości uwzględniono możliwość przerwania leczenia w odstępach 4–tygodniowych.

Zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego PL maksymalny czas trwania ciągłej terapii ADA i ETA w modelu jest ograniczony i wynosi odpowiednio 2 lata dla ADA i 24 tygodnie dla ETA. W analizie wrażliwości przyjęto brak ograniczeń czasu trwania terapii biologicznej (patrz rozdz. 2.7.3).

U pacjentów, u których w momencie oceny efektów zastosowanego leczenia stwierdzono brak adekwatnej odpowiedzi, terapia jest przerywana, a pacjenci przechodzą do stanu „brak/utrata odpowiedzi na leczenie biologiczne”. U pacjentów z tej grupy w modelu nie uwzględniono możliwości

ponownego podjęcia terapii biologicznej, dlatego w pozostałych cyklach w modelu u pacjentów z tej grupy stosowana jest terapia wspomagająca (metotreksat).

U pacjentów, u których zastosowano pełny cykl terapii (tj. 2-letni w przypadku ADA i 24-tygodniowy w przypadku ETA) z zastosowaniem danego leku biologicznego, terapia jest przerywana, a pacjenci przechodzą do stanu „niska aktywność choroby lub remisja”, w którym nie jest stosowane żadne leczenie. We wskazanej grupie pacjentów w modelu możliwe jest ponowne podjęcie terapii biologicznej w przypadku stwierdzenia nawrotu choroby.

W wyniku zastosowanego leczenia biologicznego część pacjentów może wejść w stan niskiej aktywności lub remisji choroby utożsamiany w modelu z uzyskaniem odpowiedzi PASI90. Zgodnie z zapisami programu leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, który obowiązywał do 1 lipca 2015 roku, stosowana terapia biologiczna była wówczas przerywana. Aktualny, jak również proponowany PL nie uwzględniają tego zapisu. W związku z tym w analizie podstawowej nie rozważano przerywania terapii w przytoczonej sytuacji. W analizie wrażliwości przetestowano wpływ tego założenia na wyniki analizy i przyjęto, że u pacjenta w stanie niskiej aktywności lub remisji choroby leczenie biologiczne jest przerywane, a pacjenci przechodzą do stanu „przerwa w leczeniu biologicznym”. Założono, że u pacjentów w rozważanej grupie nie jest stosowane żadne leczenie, a w przypadku stwierdzenia nawrotu choroby podejmowane jest ponowne leczenie biologiczne.

Czas do wystąpienia nawrotu choroby u pacjentów w stanie „przerwa w leczeniu biologicznym” modelowano zgodnie z wynikami odnalezionych badań randomizowanych. W przypadku wystąpienia nawrotu choroby, pacjenci rozpoczynają po raz kolejny terapię lekiem, który był u nich poprzednio stosowany.

W każdym cyklu w modelu możliwy jest zgon pacjenta. Prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów obliczono kompilując dane dotyczące współczynników śmiertelności dla łuszczycy oraz dane z tablic trwania życia z 2014 roku opublikowanych przez GUS [17].

W modelu nie uwzględniono możliwości zastosowania terapii sekwencyjnej leków biologicznych. Zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego PL, zmiana na inny lek biologiczny możliwa jest w przypadku stwierdzenia nadwrażliwości na zastosowaną substancję czynną lub substancje pomocnicze, wystąpienia działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania leku. Biorąc pod uwagę, że występowanie wymienionych zdarzeń jest stosunkowo rzadkie, a jeżeli ma miejsce to w przeważającej części przypadków na początkowym etapie terapii, uznano, że przyjęte założenie nie wpływa w istotny sposób na wyniki analizy. Przyjęte podejście jest także zgodne z założeniami innych modeli ekonomicznych opracowanych dla leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej.

Jako miarę efektów zdrowotnych przyjęto lata życia (LY) i lata życia skorygowane jego jakością (QALY). Każdej interwencji rozważanej w analizie przyporządkowano także koszty terapii obejmujące:

koszty leków biologicznych, koszty podania leków, koszty monitorowania terapii, koszty kwalifikacji do terapii biologicznej oraz koszty leczenia wspomagającego.

Model został wykonany w programie MS Excel 2010. Obliczenia w modelu zostały zaimplementowane jako aplikacja języka Visual Basic for Applications (VBA). Szczegółowy opis struktury modelu przedstawiono w rozdz. 3.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dzieci w wieku od 4 do 17 lat z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy, [REDACTED], którzy nie mogą przyjmować z powodu braku skuteczności, przeciwwskazań lub działań niepożądanych terapii ogólnych w postaci metotreksatu lub cyklosporyny, lub fototerapii lub PUVA zgodnie z zapisami programu lekowego. Definicję populacji docelowej przyjęto w analizie zgodnie z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego.

Cechy charakteryzujące populację docelową w modelu, mające wpływ na wyniki analizy (masa ciała, wiek, płeć), odpowiadają próbom pacjentów z badań odnalezionych w ramach analizy efektywności klinicznej [2], na podstawie których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji. W ramach analizy nie zidentyfikowano polskich danych dotyczących charakterystyki pacjentów w analizowanej populacji. Możliwe jest, że charakterystyka wejściowa pacjentów w uwzględnionych badaniach klinicznych odbiega od charakterystyki pacjentów z populacji docelowej w Polsce. Wydaje się jednak, że różnice w kryteriach włączenia do proponowanego PL oraz uwzględnionych badań klinicznych (m.in. w zakresie stopnia zaawansowania choroby mierzonego w skali PASI, BSA i DLQI oraz dotychczas stosowanego u pacjentów leczenia przeciwłuszczycowego) nie powinny mieć istotnego wpływu na wartości wykorzystanych w analizie parametrów demograficznych. W świetle braku bardziej wiarygodnych danych uznano, że uwzględnione badania kliniczne są najlepszym dostępnym źródłem danych pozwalającym na wyznaczenie charakterystyki początkowej pacjentów w modelu. Szczegółowe dane dotyczące kryteriów włączenia pacjentów w uwzględnionych badaniach klinicznych przedstawiono w analizie klinicznej [2].

Aktualnie jedynym lekiem biologicznym finansowanym w leczeniu łuszczycy plackowatej w zdefiniowanej populacji chorych w Polsce jest etanercept. Lek ten jest finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” u pacjentów w wieku 6 lat lub wyżej, u których PASI >18, BSA >10% oraz DLQI >10 oraz u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły działania niepożądane po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej jednej metody klasycznej terapii systemowej lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej, w tym cyklosporyny, retinoidów lub metotreksatu. [REDACTED]

[REDACTED] W ramach analizy efektywności klinicznej nie zidentyfikowano danych klinicznych pozwalających na przeprowadzenie oceny opłacalności adalimumabu w porównaniu z etanerceptem w populacji dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą, w której lek ten jest aktualnie

finansowany. Analizę ekonomiczną opracowano w zdefiniowanej w niniejszej analizie populacji chorych. Z uwagi na potencjalne różnice w efektywności leków biologicznych między wyróżnionymi populacjami (tj. docelową i populacją, w której etanercept jest aktualnie refundowany w leczeniu dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą w Polsce), przyjęcie opisanej metodyki wyznaczania efektywności leków w leczeniu łuszczycy może wpływać na wyniki analizy i stanowi jej ograniczenie.

W analizie przyjęto, że parametry dotyczące charakterystyki początkowej pacjentów w populacji docelowej dotyczące masy ciała i wieku mają rozkład normalny, natomiast parametr dotyczący płci pacjentów ma rozkład beta o parametrach odpowiadających wyznaczonym wartościom.

Szczegółowe dane wykorzystane w tym zakresie zostały przedstawione w załączonym pliku Excel w zakładce *Population*. W poniższej tabeli przedstawiono finalne wartości parametrów określających charakterystykę początkową populacji docelowej wykorzystane w analizie.

Tabela 1.
Charakterystyka początkowa w populacji docelowej

Parametr	Średnia	SE ^a	SD ^b
Masa ciała [kg]	58,25	7,57	20,34
Wiek [lata]	12,80	0,21	-
Odsetek kobiet [%]	51,69%	5,80%	-

a) wyznaczono jako odchylenie standardowe wartości średnich z uwzględnionych badań

b) na potrzeby dalszych obliczeń wykorzystano jedynie wartość błędu standardowego dla masy ciała pacjentów; dla pozostałych parametrów dotyczących charakterystyki początkowej pacjentów obliczenie SD nie było potrzebne,

Masa ciała i rozkład wg płci pacjentów w wieku poniżej 6 r.ż.

Ze względu na różnice w proponowanym i aktualnym PL związane z wiekiem rozpoczęcia terapii biologicznej (4 vs 6 lat) w analizie rozważono dodatkowo specjalne postępowanie z pacjentami w wieku 4-5 lat (patrz rozdz. 1.5). Dane dotyczące charakterystyki tej grupy pacjentów (masa ciała oraz rozkład płci) przedstawiono w Tabeli 2.

W ramach dodatkowych obliczeń analizy przeprowadzono kalkulacje dla populacji pacjentów w wieku 4-5 lat i porównania z naturalnym przebiegiem choroby. W tym celu w modelu rozważono następującą sytuację: pacjenci w wieku 4 lat, kwalifikujący się do terapii biologicznej, w ramieniu badanym otrzymują oceniany lek i są nim leczeni do momentu spełnienia kryteriów wyłączenia z leczenia ADA. W ramieniu kontrolnym przez 2 lata pacjenci oczekują na terapię ETA (zgodnie z zapisami aktualnie obowiązującego PL dzieci w wieku od 6 lat mogą rozpocząć terapię ETA) następnie leczeni są ETA do momentu spełnienia kryteriów wyłączenia z leczenia ETA. Dodatkowe obliczenia przeprowadzono w 5-letnim horyzoncie czasowym przy uwzględnieniu wieku początkowego: 4 lata dla adalimumabu i 6 lat dla etanereptu. Wyniki w 5-letnim horyzoncie czasowym dla etanerceptu uzyskano przy uwzględnieniu 2-letniego oczekiwania na terapię biologiczną oraz 3-letniej terapii, w związku z czym modelowanie w przypadku etanerceptu dotyczy w tym przypadku pacjentów w wieku 6-8 lat.

Dane opisujące masę ciała pacjentów w wieku 4-8 lat i 6-8 lat zaczerpnięto z raportu o stanie zdrowia ludności Polski w 2009 roku [18], zaś rozkład wg płci ustalono na podstawie liczebności chłopców i dziewcząt w analizowanych kategoriach wiekowych w Polsce w 2016 roku (prognoza GUS [19]).

Tabela 2.
Charakterystyka początkowa w populacji docelowej w wieku 4-8 lat

Parametr	Wiek	Średnia	Uwagi
Masa ciała [kg]	4-8 lat	24,3	5 letni horyzont czasowy dla ADA
	6-8 lat	27,1	3 letni horyzont czasowy dla ETA
Odsetek dziewcząt [%]	4-8 lat	48,7	5 letni horyzont czasowy dla ADA
Odsetek dziewcząt [%]	6-8 lat	48,7	3 letni horyzont czasowy dla ETA

2.4. Dawkowanie

Dawkowanie leków w analizie przyjęto zgodnie z zapisami aktualnego i proponowanego PL [5]. Zestawienie danych dotyczących dawkowania leków biologicznych uwzględnionych w analizie przedstawiono poniżej.

Tabela 3.
Dawkowanie leków biologicznych uwzględnione w analizie

	Charakterystyka	Schemat dawkowania
ADA	dawka jednorazowa	0,8 mg/kg m.c., maksymalnie 40 mg
	częstość podania	w tygodniu 0., 1., 2., a następnie co 2 tygodnie
	droga podania	podskórnice
ETA	dawka jednorazowa	0,8 mg/kg m.c., maksymalnie 50 mg
	częstość podania	co tydzień
	droga podania	podskórnice

Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 59/2011/DGL [20] świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość substancji czynnej, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom zaś niewykorzystane części postaci substancji czynnych nie podlegają rozliczeniu. W związku z tym w analizie podstawowej obliczenia przeprowadzono przy braku uwzględnienia niewykorzystanej części leku, tzn. bez *wastage*. W obliczeniach przyjęto dawkę leku na podanie wynikającą z uwzględnionego w analizie rozkładu masy ciała pacjentów (patrz rozdz. 2.3) i dawkowania poszczególnych leków. Obliczenia przeprowadzone na podstawie rozkładu masy ciała pacjentów zamiast tylko średniej wartości tego parametru, pozwalają na uwzględnienie faktu, iż u części pacjentów leczonych z zastosowaniem obu ocenianych leków, stosowana dawka danego preparatu będzie niższa od maksymalnej.

W analizie wrażliwości obliczenia przeprowadzono przy uwzględnieniu:

- niewykorzystanej części leku (scenariusz 1a) oraz
- maksymalnych dopuszczonych w rozważanym wskazaniu dawek ocenianych leków biologicznych (tj. 40 mg dla ADA i 50 mg dla ETA, scenariusz 1b).

Drugi z opracowanych w tym zakresie scenariuszy pozwala ocenić wpływ wyższej masy ciała (prowadzącej do wzrostu dawki, a przez to kosztów terapii) na wyniki analizy.

Poniżej przedstawiono średnie dawki ocenianych leków biologicznych uwzględnione w obliczeniach analizy.

Tabela 4.
Dawkowanie leków biologicznych – wartości stosowane w analizie

Scenariusz	Dawkowanie na podanie	
	ADA	ETA
Scenariusz podstawowy (analiza podstawowa)	36,28 mg	41,67 mg
Z uwzględnieniem <i>wastage</i> (scenariusz 1a)	40,00 mg	47,69 mg
Dawkowanie maksymalne (scenariusz 1b)	40,00 mg	50,00 mg

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Ze względu na obowiązujący i planowany sposób finansowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży (w ramach programu lekowego) dla leków tych nie dochodzi do współpłacenia przez płatnika publicznego i pacjentów.

Jedynym kosztem uwzględnionym w analizie, który jest współdzielony przez płatnika publicznego i pacjentów, jest koszt terapii wspomagającej (w analizie założono, że pacjenci w takim przypadku stosują metotreksat). Średni koszt dziennej dawki metotreksatu ponoszony przez pacjenta jest niewielki (wynosi 0,11 zł) i nie ma wpływu na różnicę w całkowitych kosztach terapii w analizie CMA (patrz rozdz. 4). Z tego względu przyjęto, że jest to koszt pomijalny i w głównym dokumencie przedstawiono wyniki bez jego uwzględnienia (tj. z perspektywy płatnika). W aneksie (rozdz.13.2) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu całkowitego kosztu płatnika i pacjentów za metotreksat (tj. perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów w przypadku współpłacenia za leki). Uzyskane wyniki nie różnią się znacząco od wyników uzyskanych z perspektywy płatnika publicznego.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Analizę przeprowadzono przy założeniu 5-letniego horyzontu czasowego.

Łuszczycza jest chorobą o charakterze przewlekłym, mogącą mieć wpływ na długość przeżycia chorych. Nie odnaleziono jednak danych wskazujących na zróżnicowany wpływ ocenianych interwencji na śmiertelność pacjentów. W związku z tym uznano, że nie jest wymagane przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego w modelu.

Odnalezione dane wskazują, że średni wiek pacjentów z populacji docelowej w momencie rozpoczęcia leczenia biologicznego wynosi około 13 lat (patrz rozdz. 2.3). W związku z tym uwzględniony horyzont czasowy obejmuje okres od momentu rozpoczęcia leczenia w PL do osiągnięcia przez pacjenta pełnoletności. Należy zauważyć, że po ukończeniu 18. roku życia pacjent przestaje należeć do populacji docelowej niniejszej analizy. Co więcej po osiągnięciu przez pacjenta pełnoletności stosuje się zasady terapii zgodne z programem lekowym dla dorosłych, w ramach którego poza adalimumabem i etanerceptem dostępne są również infliksymab i ustekinumab. W związku z tym, ocena opłacalności stosowania adalimumabu w tym czasie wykracza poza zakres niniejszej analizy.

Przyjmuje się, że czas trwania terapii biologicznej u pacjentów z łuszczycą nie powinien przekraczać 10 lat, a w przypadku dzieci i młodzieży najpewniej powinien być jeszcze krótszy. Jednocześnie przyjęcie dłuższego horyzontu czasowego, ze względu na brak długoterminowych badań w zakresie uwzględnionych w analizie parametrów w zdefiniowanej populacji chorych, prowadziłoby do wzrostu niepewności przeprowadzonych oszacowań i spowodować znaczące obniżenie wiarygodności uzyskanych wyników.

W związku z tym w opracowanej analizie uznano, że przyjęcie 5-letniego horyzontu czasowego jest wystarczające do pokazania różnic w kosztach i efektach zdrowotnych między ocenianymi interwencjami. W celu przetestowania wpływu przyjętego założenia na wyniki analizy w ramach analizy wrażliwości obliczenia opracowano przy założeniu dłuższego, 10-letniego horyzontu czasowego modelu (scenariusz 2).

2.7. Efekty zdrowotne

2.7.1. Wprowadzenie

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

- efektywność ocenianych interwencji mierzoną, jako procent poprawy w skali PASI (PASI90, PASI75 i PASI50, gdzie przykładowo PASI90 oznacza co najmniej 90% poprawę w skali PASI),
- prawdopodobieństwo utraty odpowiedzi na leczenie (po wcześniejszym uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie) wyznaczone na podstawie krzywych czasu trwania terapii lekami biologicznymi,

- prawdopodobieństwo utraty kontroli choroby po zakończeniu leczenia biologicznego wyznaczone na podstawie krzywych czasu do wystąpienia tego zdarzenia.

Algorytm postępowania terapeutycznego w leczeniu łuszczycy plackowatej z zastosowaniem uwzględnionych leków biologicznych (ADA, ETA) określono na podstawie zapisów projektu PL „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” uzyskanego od Zamawiającego i zapisów obecnie obowiązującego PL „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0)” [5].

U pacjentów z łuszczycą plackowatą, u których stosowane jest aktywne leczenie biologiczne, wymagana jest regularna kontrola odpowiedzi terapeutycznej, a w przypadku stwierdzenia braku poprawy stanu zdrowia pacjenta zgodnie z przyjętymi w PL kryteriami, przerwanie terapii. Moment pierwszej oceny efektywności terapii biologicznej jest uzależniony od zastosowanej interwencji i wynosi:

- 16 tygodni od podania pierwszej dawki dla adalimumabu [21],
- 12 tygodni od podania pierwszej dawki dla etanerceptu [5].

W przypadku adalimumabu uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie, warunkującej kontynuację terapii, weryfikowane jest dodatkowo po 28 tygodniach leczenia.

Wynik oceny efektywności terapii w przypisanych do poszczególnych leków punktach czasowych jest decydujący dla dalszego trwania terapii. Adekwatną odpowiedź na zastosowane leczenie biologiczne, uprawniającą do jego kontynuacji, stwierdza się u pacjenta, u którego w momencie oceny odpowiedzi na leczenie nastąpiło:

- zmniejszenie wartości wskaźnika PASI o co najmniej 75% (PASI75) lub
- zmniejszenie wartości wskaźnika PASI mieszczące się w przedziale 50-75% z jednoczesnym spadkiem wartości uzyskanej w skali DLQI o co najmniej 5 punktów.

W przypadku braku spełnienia przytoczonych warunków, uznaje się, że pacjent nie uzyskał odpowiedzi na leczenie i stosowana dotychczas terapia jest przerywana. W przeciwnym razie kontrola odpowiedzi na leczenie w czasie dalszej terapii odbywa się co 12 tygodni. W przypadku stwierdzenia w trakcie badania kontrolnego utraty odpowiedzi na zastosowane leczenie, [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] bądź wystąpienia działań niepożądanych, terapia jest przerywana.

W wyniku zastosowanego leczenia biologicznego część pacjentów może wejść w stan niskiej aktywności lub remisji choroby. Zgodnie z zapisami programu leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, który obowiązywał do 1 lipca 2015 roku, terapia biologiczna była wówczas przerywana. Aktualny, jak również proponowany PL nie uwzględniają tego zapisu. W związku z tym w analizie podstawowej nie uwzględniono przerywania terapii w przytoczonej sytuacji. W analizie wrażliwości (scenariusz 3) przetestowano wpływ tego założenia na wyniki analizy i przyjęto, że u pacjenta w stanie

niskiej aktywności lub remisji choroby leczenie biologiczne jest przerywane. Zgodnie z założeniem przyjętym w analizie ekonomicznej dla preparatu Humira stosowanego w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą [22] w niniejszej analizie przyjęto, że pacjent jest w stanie niskiej aktywności choroby lub remisji w przypadku uzyskania odpowiedzi PASI90 (patrz rozdz. 2.7.3). Obrona definicja wydaje się być stosowna, zarówno ze względu na znaczną poprawę stanu zdrowia, jaką pacjent osiąga w przypadku stwierdzenia u niego odpowiedzi PASI90, jak i dostępności wiarygodnych danych klinicznych pozwalających na modelowanie odsetka pacjentów z tą odpowiedzią w wyróżnionych w modelu punktach czasowych terapii.

Leczenie biologiczne w ramach programu lekowego trwa do momentu spełnienia kryteriów zakończenia udziału w programie (wymienionych powyżej) bądź osiągnięcia maksymalnej długości czasu trwania terapii z zastosowaniem danego leku biologicznego, tj. 2 lat dla ADA i 24 tygodni dla ETA.

Efektywność porównywanych leków w wyróżnionych w modelu punktach czasowych aż do momentu pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie wyznaczono na podstawie wyników zaczerpniętych bezpośrednio z randomizowanych badań klinicznych włączonych do przeprowadzonej analizy klinicznej [2]. Zidentyfikowane badania charakteryzowały się brakiem wspólnej grupy referencyjnej, co uniemożliwiło przeprowadzenie ilościowego porównania pośredniego ocenianych interwencji. W analizie wykorzystano dane dotyczące odsetka pacjentów, u których stwierdzono poprawę wartości wskaźnika PASI (PASI90, PASI75, PASI50). Otrzymane wartości zostały wykorzystane do określenia prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi na zastosowane leczenie biologiczne w momencie jej pierwszej oceny. Zgodnie z treścią przytoczonych wyżej programów lekowych wartości te wyznaczają prawdopodobieństwo przerywania terapii w wymienionych powyżej punktach czasowych.

Konstrukcja i sposób raportowania danych w badaniu włączonym do analizy klinicznej dla ADA uniemożliwia wyznaczenie efektywności leku po 28 tygodniach trwania terapii (szczegółowy opis badania przedstawiono w opracowanej analizie klinicznej [2]). Wyniki raportowane w badaniu nie pozwalają także na określenie odsetka pacjentów, u których adekwatna odpowiedź na leczenie stwierdzona w momencie jej pierwszej oceny (w 16. tygodniu terapii) została utrzymana do momentu przeprowadzenia kolejnej oceny w 28. tygodniu terapii (w 16. tygodniu terapii u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, terapię przerywano). W świetle braku danych klinicznych pozwalających na określenie efektywności ADA w 28. tygodniu leczenia pacjentów z ocenianej populacji modelowanie odsetka pacjentów aktywnie leczonych ADA w kolejnych cyklach w modelu następujących po pierwszej ocenie odpowiedzi na leczenie, w tym we wskazanym punkcie czasowym, opracowano w oparciu o krzywe czasu trwania terapii.

Poza wpływem na sposób postępowania z pacjentem (w tym decyzję o przerwaniu lub kontynuacji leczenia) skuteczność zastosowanej terapii mierzona za pomocą skali PASI ma także znaczenie w ocenie jakości życia pacjentów. W celu uwzględnienia zmian w użyteczności stanów zdrowia w czasie, zmianę PASI w analizie modelowano w każdym cyklu w modelu, tj. co 4 tygodnie. Dane w tym zakresie zaczerpnięto z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej [2]. W przypadku gdy

odpowiednie dane prezentowane były w postaci graficznej, zostały one sczytane za pomocą programu xyExtract wersja 4.1 (2008).

W celu odnalezienia danych pozwalających na oszacowanie długości czasu trwania terapii analizowanymi lekami biologicznymi, a także efektywności adalimumabu w 28. tygodniu terapii, w przypadku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie w momencie jej pierwszej oceny, dokonano przeszukania bazy Medline (przez PubMed). Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. 13.1.3). W wyniku przeszukania badań dotyczących czasu trwania leczenia biologicznego u dzieci i młodzieży z łuszczycą nie zidentyfikowano odpowiednich źródeł danych. W związku z tym w analizie posłużono się danymi wykorzystanymi w analizie ekonomicznej dla preparatu Humira stosowanego w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą w Polsce opracowanej na zlecenie Zamawiającego w kwietniu 2015 roku [22].

W celu oszacowania długości czasu do utraty kontroli objawów choroby u pacjentów, u których terapię biologiczną zakończono z powodu osiągnięcia maksymalnego czasu jej trwania, tj. 2 lat dla ADA i 24 tygodni dla ETA, wykorzystano dane zaczerpnięte z badań włączonych do analizy klinicznej oraz przytoczonej powyżej analizy ekonomicznej opracowanej dla preparatu Humira w populacji dorosłych z łuszczycą plackowatą w Polsce [2, 22]. W ramach dodatkowo przeprowadzonego przeszukania bazy Medline (przez PubMed) nie zidentyfikowano odpowiednich danych w zakresie występowania ocenianego zdarzenia w populacji docelowej analizy (szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w aneksie, rozdz. 13.1.4).

2.7.2. Efektywność

Zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego PL [5] uzyskanie odpowiedzi na zastosowaną terapię biologiczną stwierdza się u pacjenta, u którego nastąpiła poprawa wskaźnika PASI o co najmniej 75% (odpowiedź PASI75) lub poprawa wskaźnika PASI w przedziale 50%-75% wraz z jednoczesną poprawą wskaźnika DLQI o co najmniej 5 punktów. W odnalezionych badaniach klinicznych raportowano dane pozwalające wyznaczyć efektywność ocenianych interwencji jedynie w oparciu o odpowiedź określoną na podstawie PASI (w szczególności odpowiedzi PASI75 i PASI50), brak jest natomiast wyników dla złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako uzyskanie odpowiedzi PASI 50-75% z jednoczesną poprawą DLQI o min. 5 punktów.

W tej sytuacji na potrzebę przeprowadzanej analizy ekonomicznej przyjęto założenie, że odpowiedź na leczenie biologiczne, zdefiniowana zgodnie z zapisami PL, odpowiada uzyskaniu odpowiedzi PASI75. W jednokierunkowej analizie wrażliwości jako kryterium oceny odpowiedzi na leczenie biologiczne przyjęto PASI50 (tj. poprawa wskaźnika PASI o co najmniej 50%; scenariusz 4). Określenie zasad oceny efektywności terapii biologicznej w oparciu o odsetki pacjentów, u których stwierdzono uzyskanie odpowiedzi PASI75 lub PASI50, pozwala modelować przebieg leczenia biologicznego na bazie dostępnych danych klinicznych. Ponadto fakt, że odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie, zgodnie z jej obowiązującą definicją (PASI 75 lub PASI50-75 oraz poprawa

DLQI o min. 5 punktów), zawiera się pomiędzy odsetkami pacjentów z odpowiednio PASI50 i PASI75, pozwala na prezentację możliwego zakresu wyników analizy, zarówno ekonomicznych, jak i zdrowotnych.

Zgodnie z zapisami obowiązującego PL i projektu PL (dla ADA) przyjęto, że u chorych, u których stwierdzono brak odpowiedzi PASI75 (lub PASI50 w obliczeniach analizy wrażliwości) w momencie oceny efektywności terapii (16. tydzień dla ADA, 12. tydzień dla ETA), terapia biologiczna zostaje przerwana.

W kolejnej części niniejszego rozdziału przedstawiono analizę efektywności leków biologicznych w momencie pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie, a także we wcześniejszych punktach czasowych (opracowanej w celu określenia użyteczności stanu zdrowia pacjentów w tych punktach czasowych).

Dane dotyczące odpowiedzi na leczenie biologiczne w terapii łuszczycy plackowatej

Z uwagi na zróżnicowanie w modelu definicji odpowiedzi na zastosowane leczenie w analizie danych klinicznych rozważano dane dla PASI50, PASI75 i PASI90. Modelowanie odsetka pacjentów z poszczególnymi rodzajami odpowiedzi oparto na danych zaczerpniętych z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej [2]:

- 1 badanie [8–10] dla porównania adalimumabu z metotreksatem,
- 1 badanie [11–14] dla porównania etanerceptu z placebo.

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych, w których dokonano by bezpośredniego porównania adalimumabu z etanerceptem w leczeniu łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży. Ponadto badania włączone do opracowanej analizy klinicznej nie posiadają wspólnej grupy referencyjnej, co uniemożliwia przeprowadzenie ilościowego porównania pośredniego ocenianych opcji terapeutycznych. W związku z tym, zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie klinicznej, efektywność leków biologicznych w analizie ekonomicznej wyznaczono w oparciu o odsetki pacjentów leczonych zarejestrowanymi dawkami ADA i ETA, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie w ramach badań włączonych do analizy klinicznej. Uwzględniono dane dotyczące odpowiedzi na leczenie mierzonej za pomocą skali PASI (PASI50, PASI75, PASI90) w punktach czasowych odpowiadających kolejnym cyklom w modelu, tj. raportowanych w odstępach 4-tygodniowych, aż do momentu pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie danym lekiem. W związku z tym w analizie uwzględniono dane dla 4., 8., 12. (dla ADA i ETA, jest to zarazem moment pierwszej oceny skuteczności terapii ETA) i 16. (dla ADA; jest to moment pierwszej oceny skuteczności terapii ADA) tygodnia terapii. W analizie nie uwzględniono danych klinicznych dla punktów czasowych późniejszych niż moment oceny skuteczności terapii ze względu na konstrukcję i sposób raportowania wyników uwzględnionych badań (w badaniach - w przeciwieństwie do sposobu postępowania w aktualnym i proponowanym PL - w przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie odpowiednio w 12. tygodniu dla ETA i 16. tygodniu dla ADA terapia była przerywana).

Dane raportowane w badaniu dotyczącym efektywności ETA [11, 13] umożliwiły wyznaczenie odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na terapię tym lekiem we wszystkich uwzględnionych dla niego punktach czasowych (4., 8., 12. tydzień terapii ETA) i rodzajów odpowiedzi (PASI50, PASI75, PASI90). W przypadku badania dotyczącego efektywności ADA [8] dostępne były jedynie dane dotyczące odsetka pacjentów z odpowiedzią PASI75 w 4., 8., 11. i 16. tygodniu trwania terapii oraz odpowiedź PASI90 w 16. tygodniu terapii. Na potrzeby opracowanej analizy wartości pozostałych parametrów efektywności dla ADA zostały wyznaczone w ramach odpowiednich oszacowań.

Przyjęto, że odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI75 w 12. tygodniu terapii ADA jest równy wartości tego parametru raportowanej w badaniu dla 11. tygodnia terapii jako najbliższego punktu czasowego.

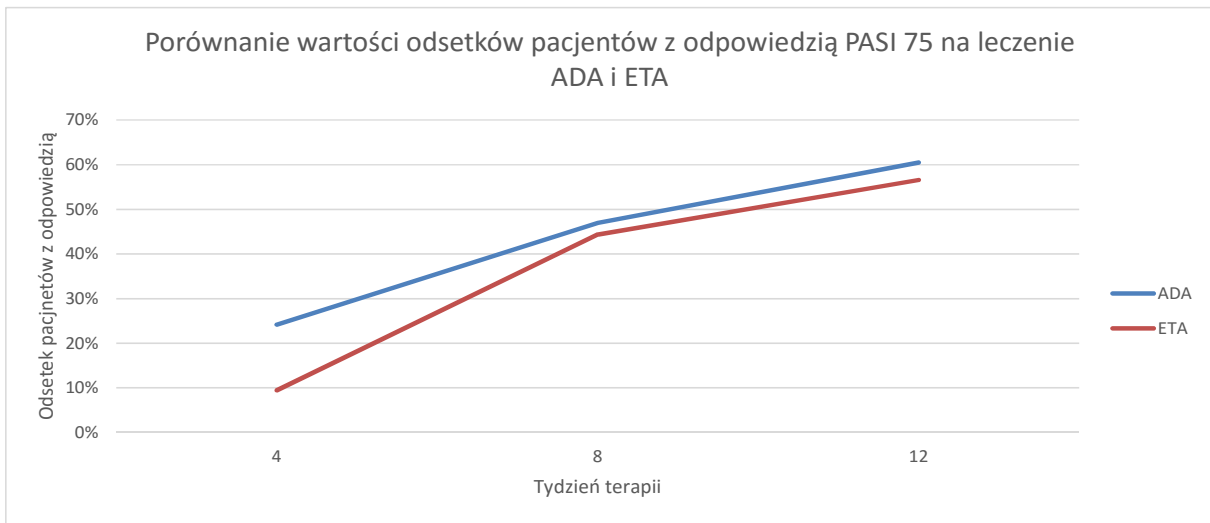
Odsetek pacjentów z odpowiedzią PASI50 w 16. tygodniu terapii ADA wyznaczono w analizie w oparciu o wartość odsetka pacjentów leczonych ADA z odpowiedzią PASI75 w tym punkcie czasowym przeskalowaną względem danych w zakresie odsetka pacjentów z odpowiedzią PASI50 i PASI75 w 12. tygodniu terapii ETA przy założeniu, że prawdopodobieństwo uzyskania PASI50 w grupie pacjentów bez PASI75 jest jednakowe przy zastosowaniu obu leków biologicznych. Mając na uwadze prostą interpretację dostępnych wyników z badań dla ADA i ETA w zakresie uzyskanych zmian w skali PASI, wydaje się, że założenie to może faworyzować ETA.

W celu wyznaczenia wartości odsetka pacjentów z odpowiedzią PASI50 i PASI90 w 4., 8. i 12. tygodniu terapii ADA w obliczeniach skorzystano z wartości tych parametrów uwzględnionych dla 16. tygodnia terapii tym lekiem. Dla 12. tygodnia terapii ADA wartość analizowanych parametrów wyznaczono przy założeniu tego samego trendu zmian między 12. a 16. tygodniem terapii co w przypadku wartości odsetka pacjentów leczonych ADA z odpowiedzią PASI75 (z uwagi na brak innych danych pozwalających określić trend zmian między tymi punktami czasowymi). Dla 4. i 8. tygodnia terapii ADA rozważono dwa trendy zmian analizowanych parametrów względem wartości przyjętej dla 12. tygodnia terapii:

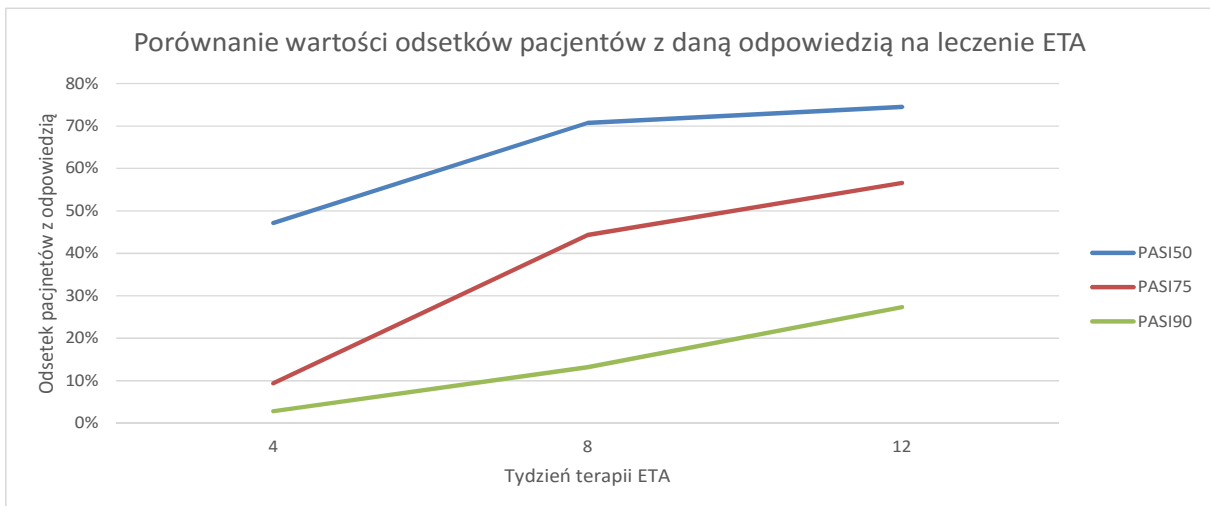
- oparty na danych dotyczących odsetka pacjentów leczonych ADA z odpowiedzią PASI75,
- oparty na danych dotyczących odsetka pacjentów leczonych ETA odpowiednio z odpowiedzią PASI50 i PASI90.

Porównanie trendów zmian wartości odsetka pacjentów leczonych ADA i ETA, u których uzyskano PASI75 w kolejnych punktach czasowych, wskazuje, że są on zbliżone. Jednocześnie trendy zmian wartości odsetka pacjentów leczonych ETA, u których uzyskano PASI50, PASI75 i PASI90 w kolejnych punktach czasowych wydają się być różne (w szczególności dotyczy to odpowiedzi PASI90). Graficzne przedstawienie trendów zmian analizowanych parametrów w czasie przedstawiono na poniższych wykresach.

Wykres 1.
Porównanie wartości odsetków pacjentów z odpowiedzią PASI75 na leczenie ADA i ETA w kolejnych punktach czasowych



Wykres 2.
Porównanie wartości odsetków pacjentów z odpowiedzią PASI50, PAI75 i PASI90 na leczenie ETA w kolejnych punktach czasowych



Przytoczone obserwacje trendów zmian wartości odsetka pacjentów leczonych ADA i ETA, u których uzyskano poszczególne odpowiedzi w skali PASI w kolejnych punktach czasowych wydają się być zasadne w świetle różnic w definicji rozważanych odpowiedzi (PASI50, PASI75, PASI90) oraz wyników analizy klinicznej wskazujących, że skuteczność ADA i ETA w populacji docelowej analizy jest zbliżona. Mając powyższe na uwadze, w analizie podstawowej wartości odsetka pacjentów z odpowiedzią PASI50 i PASI90 w 4. i 8. tygodniu terapii ADA wyznaczono w oparciu o trend wyznaczony na podstawie danych dotyczących odsetka pacjentów leczonych ETA odpowiednio z odpowiedzią PASI50 i PASI90. W analizie wrażliwości (scenariusz 5) obliczenia opracowano przy uwzględnieniu trendu opartego na danych dotyczących odsetka pacjentów leczonych ADA, u których w kolejnych punktach czasowych uzyskano PASI75.

Na potrzeby opracowanej analizy minimalizacji kosztów wyznaczono średnią skuteczność ADA i ETA w zakresie odsetków pacjentów z odpowiedzią PASI50, PASI75 i PASI90 w kolejnych punktach czasowych przypisanych odpowiednio ADA i ETA. W obliczeniach uwzględniono wyłącznie dane zaczerpnięte z badań włączonych do analizy klinicznej (za wyjątkiem odsetka pacjentów z odpowiedzią PASI50 w 16. tygodniu terapii ADA, który z uwagi na brak danych w badaniu wyznaczono zgodnie z podejściem z analizy CUA).

Poniżej zestawiono wartości dotyczące odsetka pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie wykorzystane w obliczeniach analizy.

Tabela 5.
Parametry efektywności dla odpowiedzi PASI50, PASI75 i PASI90 dla ADA i ETA w momencie oceny odpowiedzi na leczenie

Lek	Punkt czasowy	4. tydzień	8. tydzień	12. tydzień	16. tydzień
CMA - Analiza podstawowa					
ADA	PASI50	47,2%	70,8%	74,5%	75,3%
	PASI75	13,3%	45,0%	57,6%	57,9%
	PASI90	2,8%	13,2%	27,4%	28,9%
ETA	PASI50	47,2%	70,8%	74,5%	x
	PASI75	13,3%	45,0%	57,6%	x
	PASI90	2,8%	13,2%	27,4%	x
CUA - Analiza podstawowa					
ADA	PASI50	49,8%	74,6%	78,6%	75,3%
	PASI75	24,2%	47,0%	60,5%	57,9%
	PASI90	3,1%	14,6%	30,2%	28,9%
ETA	PASI50	47,2%	70,8%	74,5%	x
	PASI75	9,4%	44,3%	56,6%	x
	PASI90	2,8%	13,2%	27,4%	x
CUA - Analiza wrażliwości (scenariusz 5)					
ADA	PASI50	31,5%	61,1%	78,6%	75,3%
	PASI75	24,2%	47,0%	60,5%	57,9%
	PASI90	12,1%	23,5%	30,2%	28,9%
ETA	PASI50	47,2%	70,8%	74,5%	x
	PASI75	9,4%	44,3%	56,6%	x
	PASI90	2,8%	13,2%	27,4%	x

x – wartość w danym punkcie czasowym nie została uwzględniona w analizie

Oszacowane prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi PASI50, PASI75 i PASI90 (Tabela 5) w punkcie czasowym odpowiadającym momentowi pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie (w analizie podstawowej; a w analizie wrażliwości również prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi PASI90 w pozostałych punktach czasowych wyróżnionych w modelu w trakcie terapii) zostały

wykorzystane w analizie ekonomicznej do modelowania przebiegu terapii, natomiast we wszystkich analizowanych punktach czasowych (tj. w 4., 8., 12. i 16. tygodniu) do modelowania użyteczności stanów zdrowia (patrz rozdz. 2.9).

2.7.3. Czas trwania terapii biologicznej

W niniejszym rozdziale przedstawiono dane, na podstawie których modelowano czas trwania terapii biologicznej w kolejnych cyklach modelu po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie w momencie jej pierwszej oceny. W szczególności dane te zostały wykorzystane do wyznaczenia efektywności adalimumabu w 28. tygodniu terapii.

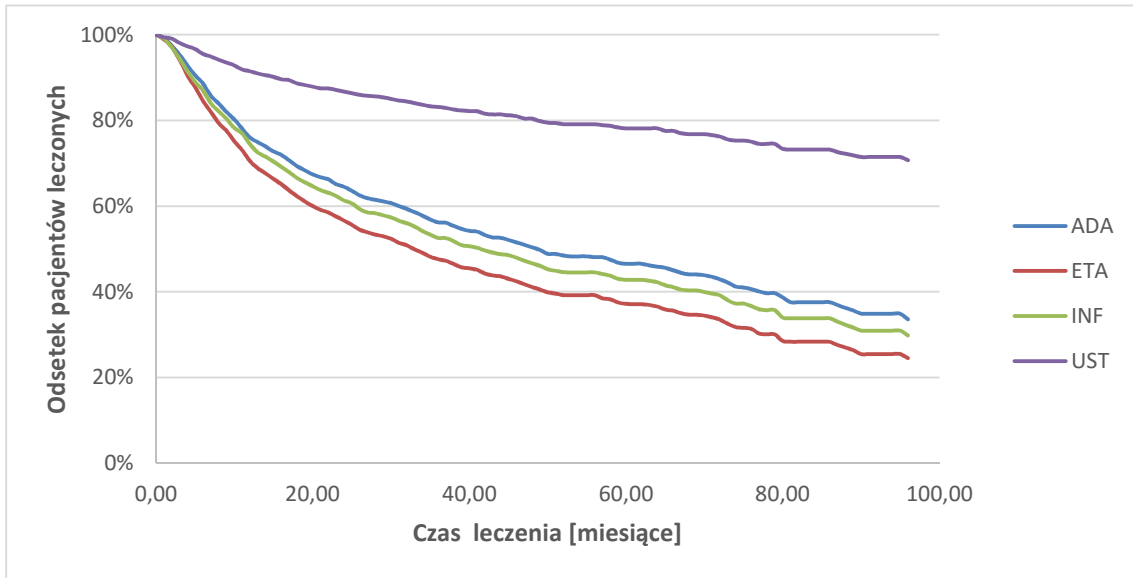
W celu zidentyfikowania danych w rozważanym zakresie przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy Medline (przez PubMed). Zastosowaną strategię wyszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. 13.1.4). W wyniku przeszukania nie zidentyfikowano odpowiednich danych dotyczących czasu trwania leczenia biologicznego u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą. W związku z tym w analizie posłużono się danymi oraz metodyką obliczeń zastosowaną w tym zakresie w analizie ekonomicznej dla preparatu Humira stosowanego w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą w Polsce opracowanej na zlecenie Zamawiającego w kwietniu 2015 roku [22]. Celem przytoczonej analizy była ocena opłacalności ADA w porównaniu z etanerceptem, infliksymabem i ustekinumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej, u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły działania niepożądane po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej, w tym cyklosporyny, retinoidów, metotreksatu lub metody PUVA. Uwzględnienie w analizie dla populacji pediatrycznej danych zgromadzonych w populacji dorosłych z łuszczycą plackowatą może prowadzić do zniekształcenia uzyskanych wyników. Wynika to w szczególności z różnego sposobu dawkowania leków biologicznych oraz odmiennego poziomu akceptacji możliwych działań niepożądanych, w tym mających potencjalny wpływ na rozwój pacjenta, w wyróżnionych populacjach. Jednocześnie podkreślić należy, że w procesie rejestracji adalimumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej w populacji pediatrycznej zaobserwowano, że skuteczność leku w populacji dorosłych oraz dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą jest zbliżona. W świetle braku innych wiarygodnych danych w rozważanym zakresie zastosowane podejście wydaje się być uzasadnione.

W przytoczonej analizie ekonomicznej dla dorosłych z łuszczycą plackowatą [22] do modelowania czasu trwania terapii biologicznych (ADA, ETA, INF i UST) wykorzystano badania, w których odpowiednie dane prezentowano w postaci krzywych przeżycia. Dodatkowo uwzględniono tylko te badania, w których raportowano dane dla co najmniej dwóch leków (oddzielnie dla każdego leku) z wyróżnieniem populacji pacjentów leczonych biologicznie po raz pierwszy oraz będących w kolejnych liniach leczenia tego typu (tj. po niepowodzeniu wcześniejszej linii bądź po wystąpieniu nawrotu choroby po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie biologiczne). Finalnie w obliczeniach wykorzystano badania: Gniadecki 2015 [23] (analiza podstawowa i wrażliwości) oraz Esposito 2013 i Menting 2014

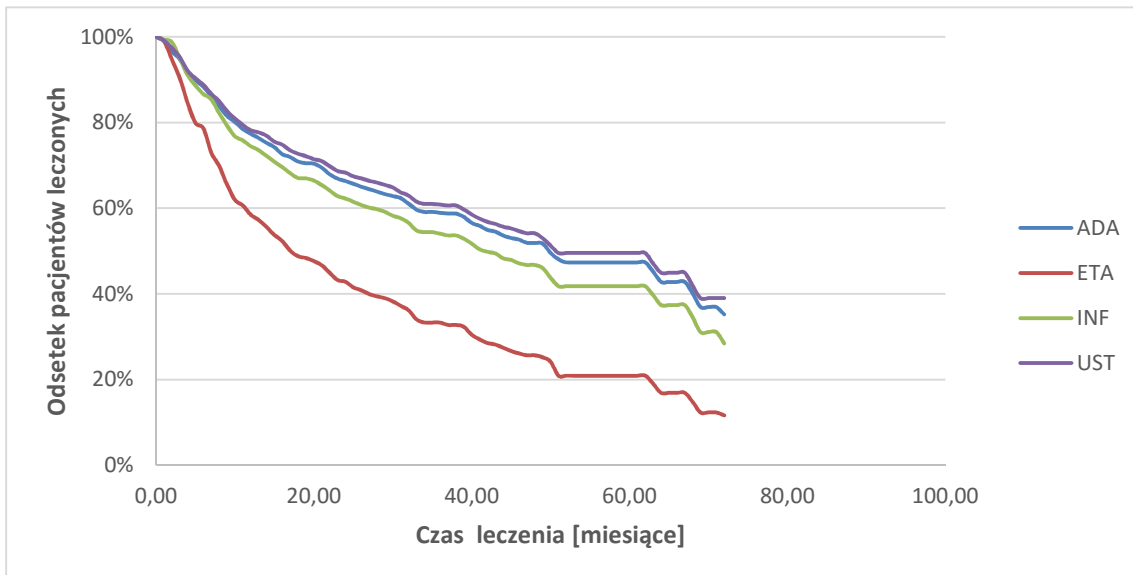
(analiza wrażliwości). Szczegółowy opis dotyczący wyboru badań, metody pozyskania danych, porównania wyników wybranych badań oraz przyjętych założeń przedstawiono w przytoczonej analizie ekonomicznej dla dorosłych z łuszczycą plackowatą [22].

Na poniższych wykresach przedstawiono krzywe czasu trwania terapii z badań włączonych do analizy.

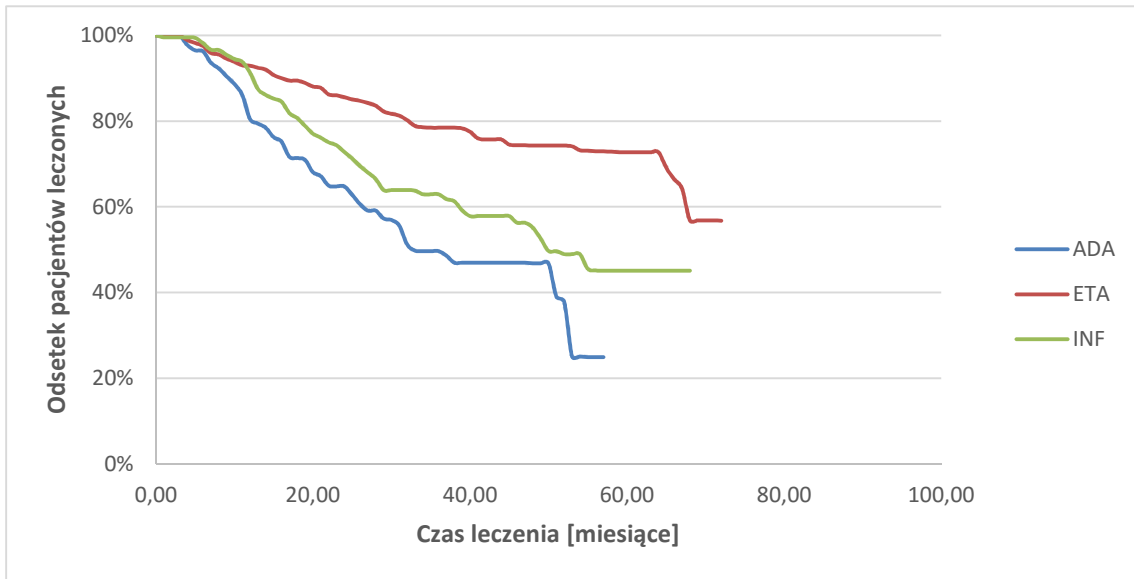
Wykres 3.
Czas trwania leczenia dla pacjentów wcześniej nieleczonych – badanie Gniadecki 2015



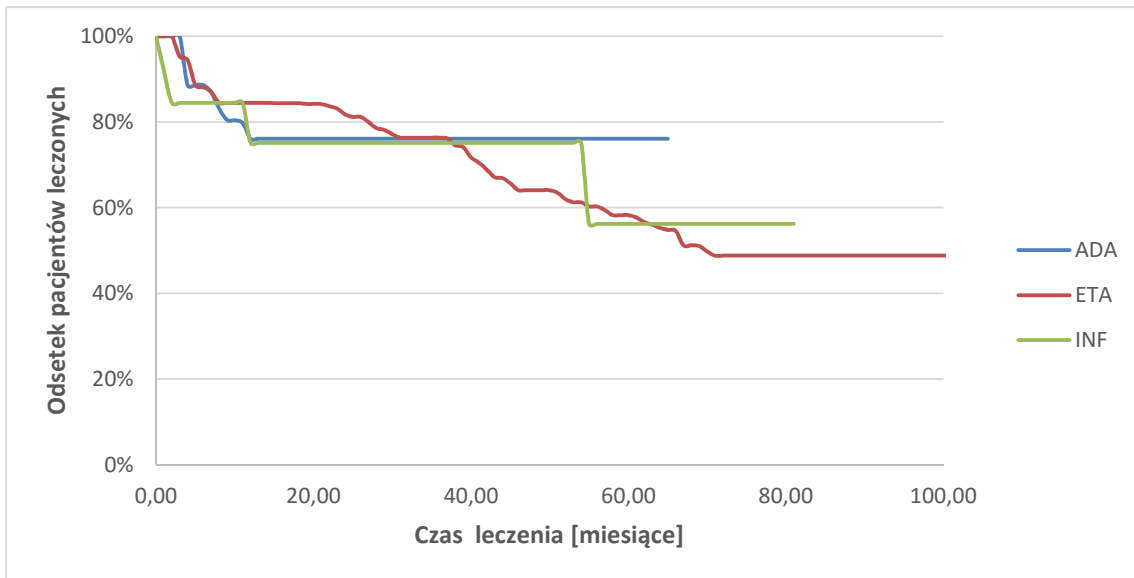
Wykres 4.
Czas trwania leczenia dla pacjentów wcześniej leczonychych – badanie Gniadecki 2015



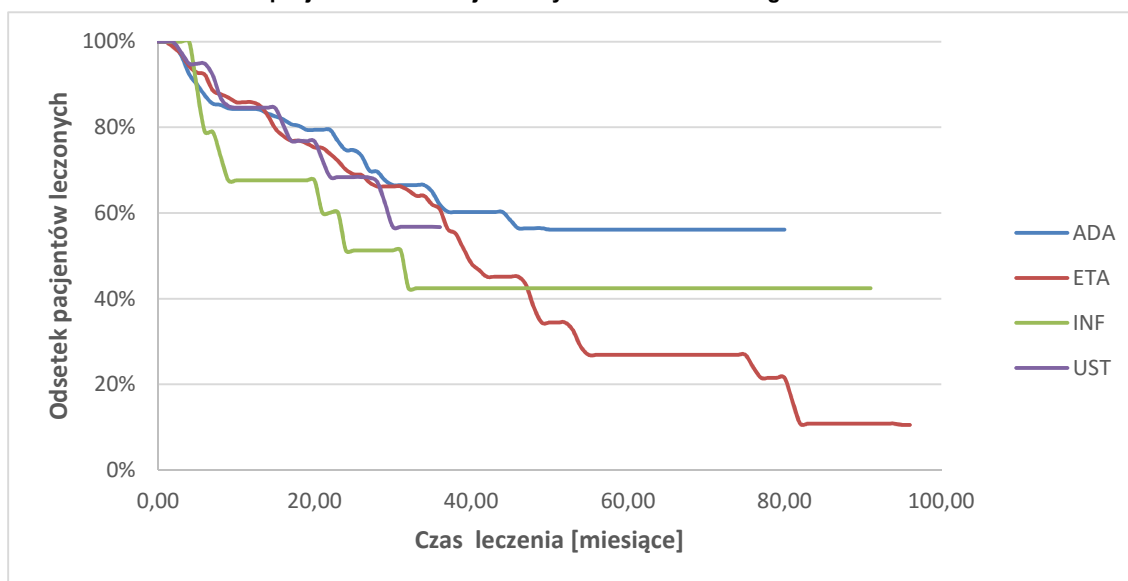
Wykres 5.
Czas trwania leczenia dla pacjentów wcześniej nieleczonych – badanie Esposito 2013



Wykres 6.
Czas trwania leczenia dla pacjentów wcześniej nieleczonych – badanie Menting 2014



Wykres 7.
Czas trwania leczenia dla pacjentów wcześniej leczonych – badanie Menting 2014



Modelowanie czasu trwania terapii biologicznej w niniejszej analizie opracowano zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej dla preparatu Humira stosowanego w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą.

W analizie podstawowej uwzględniono dane z badania Gniadecki 2015 raportowane dla grupy pacjentów wcześniej nieleczonych biologicznie. Analogicznie jak w analizie ekonomicznej dla dorosłych z łuszczycą [22] w obliczeniach niniejszej analizy wykorzystano współczynniki (w postaci parametrów regresji liniowej służącej do oszacowania parametrów rozkładu Weibulla) dla czasu trwania terapii ADA i ETA wyznaczone na podstawie szczytanych wartości krzywych czasu trwania terapii tymi lekami w przytoczonym badaniu. Przyjęte w analizie wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Parametrów rozkładu Weibulla dla czasu trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi (parametry regresji liniowej) – analiza podstawowa

Lek	Wyraz wolny	Współczynnik kierunkowy
ADA	0,85	-3,70
ETA	0,85	-3,43

W ramach analizy wrażliwości wyniki modelu opracowano przy uwzględnieniu odmiennych założeń bądź z wykorzystaniem alternatywnych źródeł danych w zakresie czasu trwania terapii biologicznej:

- w obliczeniach uwzględniono dane z badania Gniadecki 2015 raportowane dla populacji pacjentów wcześniej leczonych biologicznie (scenariusz 6a),

- w obliczeniach uwzględniono uśrednioną krzywą czasu trwania terapii biologicznej (niezależnie od zastosowanego leku) wyznaczoną na podstawie danych z badania Gniadecki 2015 raportowanych dla populacji pacjentów wcześniej leczonych biologicznie (scenariusz 6b),
- w obliczeniach uwzględniono uśrednione krzywe raportowane dla ADA i ETA w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych w badaniach Esposito 2013 i Menting 2014 (scenariusz 6c).

W poniższej tabeli zestawiono oszacowane współczynniki (w postaci parametrów regresji liniowej służącej do oszacowania parametrów rozkładu Weibulla) dla krzywych czasu trwania terapii biologicznej z zastosowaniem ADA i ETA uwzględnione w analizie wrażliwości niniejszej analizy.

Tabela 7.
Parametrów rozkładu Weibulla dla czasu trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi (parametry regresji liniowej) – analiza wrażliwości

Lek	Wyraz wolny	Współczynnik kierunkowy
Czas trwania terapii biologicznej u pacjentów wcześniej leczonych (scenariusz 6a)		
ADA	0,87	-3,73
ETA	0,94	-3,24
Jednakowy czas trwania terapii biologicznej niezależnie od zastosowanego leku (scenariusz 6b)		
ADA	0,82	-3,69
ETA	0,82	-3,69
Czas trwania terapii biologicznej na podstawie badań Esposito 2013 i Menting 2014 (scenariusz 6c)		
ADA	1,10	-4,48
ETA	0,98	-4,89

Zgodnie z obowiązującym i proponowanym PL maksymalny czas trwania terapii biologicznej wynosi 2 lata dla ADA i 24 tygodnie dla ETA. W związku z tym w analizie założono, że jeżeli u pacjenta nie nastąpiło przerwanie terapii do tego momentu (odpowiedniego dla danego leku), następuje zakończenie leczenia. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (scenariusz 7) opracowano obliczenia przy braku uwzględnienia uwzględnionych ograniczeń czasu trwania terapii biologicznej w ramach programu lekowego.

Zgodnie z zapisami proponowanego i obowiązującego PL w przypadku kontynuacji terapii biologicznej po uprzednim stwierdzeniu adekwatnej odpowiedzi na zastosowane leczenie monitorowanie terapii odbywa się w odstępach 12-tygodniowych. W związku z tym w analizie przyjęto, że pacjenci, którzy kontynuują terapię biologiczną, mogą ją przerwać w takich odstępach czasu. W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz (scenariusz 8), w którym przerwanie zastosowanego leczenia biologicznego po stwierdzeniu uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie u pacjentów możliwe jest w każdym cyklu w modelu.

Na potrzeby analizy minimalizacji kosztów przyjęto równe efektywności ocenianych leków biologicznych przy jednoczesnym zachowaniu różnic w momentach jej pierwszej oceny dla

poszczególnych substancji czynnych, zgodnie z zaleceniami rejestracyjnymi dla rozważanych leków. Średni czas do utraty odpowiedzi modelowano zgodnie z uśrednionymi krzywymi z badania Gniadecki 2015 dla pacjentów wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi. W celu uniknięcia wpływu na wyniki analizy zapisów PL dotyczących maksymalnego czasu trwania terapii biologicznej w łuszczycy plackowatej w Polsce, które różnicują terapie z zastosowaniem poszczególnych substancji czynnych i mają wpływ na uzyskiwane u pacjentów wyniki kliniczne, w obliczeniach wykonanych w ramach analizy CMA zapisy te zostały pominięte.

2.7.4. Czas do nawrotu choroby

Zgodnie z zapisami proponowanego i obowiązującego PL pacjenci, u których stwierdzono adekwatną odpowiedź na leczenie, w przypadku zakończenia leczenia biologicznego mogą być ponownie włączeni do programu, jeżeli podczas badania kontrolnego stwierdzono u nich nawrót choroby definiowany jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI (ew. CDLQI) oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku.

W przypadku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na zastosowane leczenie biologiczne terapia jest kontynuowana do momentu spełnienia kryteriów zakończenia udziału w programie, głównie utraty odpowiedzi na leczenie lub wystąpienia działań niepożądanych (szczegółowe zestawienie kryteriów wykluczenia z PL przedstawiono w analizie klinicznej) bądź osiągnięcia maksymalnej długości czasu trwania terapii z zastosowaniem danego leku biologicznego, tj. 2 lat dla ADA i 24 tygodni dla ETA.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wystąpienie działań niepożądanych przeważnie ma miejsce w pierwszych tygodniach trwania terapii. Oznacza to, że w przypadku przerwania zastosowanej terapii z powodu wystąpienia tego zdarzenia nie będzie rozważane ponowne zastosowanie terapii lekiem, który wywołał wystąpienie tych działań, a raczej zmiana stosowanego leku biologicznego. W niniejszej analizie, zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w rozdziale 2.2, nie uwzględniono terapii sekwencyjnych leków biologicznych w ocenianej populacji. Biorąc powyższe uwarunkowania pod uwagę, w analizie podstawowej przyjęto, że ponowne włączenie do PL po uprzednim stwierdzeniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie dotyczy pacjentów, którzy zakończyli leczenie w programie z powodu osiągnięcia maksymalnego czasu trwania terapii biologicznej określonego zapisami PL. W przypadku wcześniejszego przerwania terapii biologicznej (modelowanego za pomocą krzywych czasu trwania terapii biologicznej) założono, że pacjenci nie mają możliwości powrotu do leczenia w PL i w kolejnych cyklach modelu leczenia są za pomocą terapii wspomagającej.

W przypadku przerwania terapii biologicznej z powodu osiągnięcia stanu niskiej aktywności lub remisji choroby, który uwzględniono w analizie wrażliwości, podobnie jak w przypadku chorych, którzy osiągnęli maksymalny czas trwania terapii biologicznej przyjęto, że pacjent ma możliwość ponownego podjęcia leczenia w ramach PL, jeżeli podczas badania kontrolnego stwierdzono u niego nawrót choroby.

Dane dotyczące czasu do nawrotu choroby po zakończeniu leczenia biologicznego u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą odnaleziono w badaniach włączonych do analizy klinicznej.

W badaniu dla ADA pacjenci początkowo poddawani byli terapii z zastosowaniem jednej z trzech opcji terapeutycznych (ADA w dawce 0,8 mg/kg masy ciała, ADA w dawce 0,4 mg/kg masy ciała i MTX) trwającej przez 16 tygodni (faza A). W przypadku uzyskania odpowiedzi PASI75 i PGA ≤ 1 u pacjentów przerywano leczenie biologiczne i w kolejnych tygodniach do 36. tygodnia trwania badania (tj. przez 20 tygodni) monitorowano kontrolę objawów choroby. W przypadku stwierdzenia wzrostu PGA do wartości ≥ 2 podejmowano ponowne leczenie. Zgodnie z raportowanymi wynikami mediana czasu do nawrotu choroby w badaniu wynosiła odpowiednio 118 dni dla grupy leczonej ADA w dawce 0,8 mg/kg masy ciała, 217 dni dla grupy leczonej ADA w dawce 0,4 mg/kg masy ciała i 184 dni dla grupy leczonej MTX (różnice w czasie do nawrotu choroby między grupami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej).

W badaniu dla ETA nie raportowano analogicznych danych w rozważanym zakresie. Podano jedynie, że spośród pacjentów, u których przerwano leczenie biologiczne w 36. tygodniu terapii uprzednio uzyskawszy u nich w 24. lub 36. tygodniu terapii odpowiednio odpowiedź PASI50 lub PASI75, w ciągu 12 tygodni 42% utraciło kontrolę objawów choroby, tj. odpowiedź PASI75 (w momencie odstawienia leku biologicznego 94% z nich uzyskało odpowiedź PASI75).

Dodatkowo w ramach niniejszej analizy w celu zidentyfikowania danych dotyczących czasu do nawrotu choroby po zakończeniu leczenia biologicznego u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy Medline (przez PubMed). Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w aneksie (rozdz. 13.1.4). W wyniku przeszukania nie zidentyfikowano odpowiednich danych w rozważanym zakresie. W związku z tym w analizie posłużono się danymi oraz metodyką obliczeń dotyczących czasu trwania remisji w analizie ekonomicznej dla preparatu Humira stosowanego w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą w Polsce opracowanej na zlecenie Zamawiającego w kwietniu 2015 roku [22].

W analizie wykorzystano dane zaczerpnięte z dwóch badań obserwacyjnych (Arcese 2010 [24], Barrera 2008 [25]) odnalezionych w ramach przeszukania bazy Medline w zakresie czasu trwania remisji w populacji dorosłych z łuszczycą plackowatą. W badaniu Arcese 2010 pacjenci przerywali leczenie ETA w momencie osiągnięcia odpowiedzi PASI75 lub PASI50-75 przy jednoczesnym spadku PASI poniżej 10, a ponowne rozpoczęcie leczenia miało miejsce w przypadku wzrostu wartości współczynnika PASI powyżej 10. W badaniu Barrera 2008 przerwanie leczenia następowało w przypadku uzyskania w 24. tygodniu leczenia ETA odpowiedzi PASI50, a nawrót zdefiniowano jako

wzrost wartości PASI o 50% w stosunku do wartości uzyskanej w momencie odstawienia leku. Definicja nawrotu choroby w opisanych powyżej badaniach nie była zbieżna z zapisami PL, niemniej jednak były to jedyne źródła danych, na podstawie których możliwe było oszacowanie czasu do wystąpienia tego zdarzenia w analizie. Szczegółowy opis dotyczący wyboru badań, metody pozyskania danych oraz przyjętych założeń przedstawiono w przytoczonej analizie [22].

Uwzględnienie w analizie danych dotyczących czasu do nawrotu choroby pochodzących z przytoczonych wyżej źródeł związane jest z szeregiem ograniczeń. W przypadku badań włączonych do analizy klinicznej dotyczy to w szczególności definicji nawrotu choroby oraz długości czasu trwania terapii biologicznej poprzedzającej jej przerwanie w badaniach klinicznych, które są odmienne od tych wynikających z zapisów PL. W tym zakresie to badania uwzględnione w analizie ekonomicznej dla dorosłych z łuszczycą leczonych preparatem Humira wydają się być bardziej odpowiednim źródłem danych. Jednakże dane z badań randomizowanych dotyczą populacji dzieci i młodzieży z łuszczycą, zaś obydwa badania Arcese 2010, Barrera 2008 opracowano w populacji dorosłych.

Biorąc pod uwagę przytoczone ograniczenia uwzględnionych źródeł danych, w analizie podstawowej czas do nawrotu choroby wyznaczono na podstawie danych z badań włączonych do analizy klinicznej. Modelowanie czasu do nawrotu choroby w ramach analizy wrażliwości opracowano zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej dla preparatu Humira stosowanego w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą.

Z uwagi na niską wiarygodność danych w rozważanym zakresie przedstawionych w badaniu dla ETA, w analizie zdecydowano się wykorzystać jedynie dane raportowane w badaniu dla ADA. W celu oszacowania czasu do nawrotu choroby w analizie założono, że rozpatrywana zmienna ma rozkład wykładniczy. Na podstawie mediany czasu do nawrotu choroby u pacjentów, u których zakończono terapię ADA, raportowanej w badaniu Papp 2015 [8–10] wyznaczono parametr tego rozkładu.

W poniższej tabeli przedstawiono uzyskane wartości parametrów rozkładu wykładniczego dla czasu do nawrotu choroby wykorzystane w analizie podstawowej. W obliczeniach nie różnicowano wartości uwzględnionych parametrów między lekami biologicznymi.

Tabela 8.
Parametry krzywej czasu do nawrotu choroby – analiza podstawowa

Wariant	Współczynnik kierunkowy
Analiza podstawowa	5,61

W ramach analizy wrażliwości zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej dla dorosłych z łuszczycą przyjęto, że czas do nawrotu ma rozkład Weibulla. Parametry tego rozkładu przyjęto zgodnie z ich wartościami uwzględnionymi w przytoczonym opracowaniu (tj. wyznaczone na podstawie skumulowanych krzywych z badań Arcese 2010 i Barrera 2008).

W poniższej tabeli przedstawiono uzyskane wartości parametrów dla regresji liniowej służącej do oszacowania parametrów rozkładów Weibulla dla czasu trwania remisji wykorzystane w analizie wrażliwości (scenariusz 9). W obliczeniach nie różnicowano wartości uwzględnionych parametrów między lekami biologicznymi.

Tabela 9.
Parametry krzywej czasu do nawrotu choroby – analiza wrażliwości

Wariant	Wyraz wolny	Współczynnik kierunkowy
Analiza wrażliwości (scenariusz 9)	1,82	-3,81

W przypadku ponownego włączenia do leczenia biologicznego przebieg terapii modelowany jest w analizie na podstawie tych samych danych co w przypadku pierwszej terapii. Stanowi to ograniczenie niniejszej analizy, ze względu na to, że najpewniej czas trwania terapii u pacjentów wcześniej leczonych biologicznie jest krótszy niż u tych ponownie poddanych tego typu terapii. Jednocześnie przyjęte podejście nie powinno wpływać znacząco na wyniki analizy, ze względu na fakt, że największe znaczenie mają efekty uzyskane na początku terapii (efekty zdrowotne uzyskane w późniejszym okresie dyskontowane są za pomocą wyższej stopy), a możliwość ponownego leczenia dotyczy jedynie części analizowanej kohorty pacjentów. Założenie to częściowo przetestowano w ramach analizy wrażliwości, uwzględniając w obliczeniach dla pierwszej i kolejnych linii leczenia biologicznego dane dotyczące czasu jej trwania określone w populacji pacjentów uprzednio leczonych za pomocą tego typu terapii (patrz rozdz. 2.7.3). Mając na uwadze dostępne dane kliniczne, modelowanie efektywności w początkowych cyklach modelu do momentu pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie opracowano zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie podstawowej.

2.8. Czas przeżycia

W celu odnalezienia danych dotyczących czasu przeżycia w zdefiniowanej populacji chorych przeszukano bazę Medline (przez PubMed). Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. 13.1.3). W powyższym przeszukaniu nie zidentyfikowano odpowiednich źródeł danych. W związku z tym w analizie posłużono się danymi oraz metodyką obliczeń zastosowaną w analizie ekonomicznej dla preparatu Humira stosowanego w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą w Polsce opracowanej na zlecenie Zamawiającego w kwietniu 2015 roku [22].

Szczegółowy opis dotyczący wyboru badań, metody wyznaczenia śmiertelności (jako współczynnika śmiertelności MR, ang. *Mortality Rate*), porównania wyników wybranych badań oraz przyjętych założeń (określenie wzrostu śmiertelności populacji pacjentów z łuszczycą – bez rozróżnienia na stopień zaawansowania choroby – w porównaniu ze śmiertelnością w populacji ogólnej) przedstawiono w przytoczonej analizie ekonomicznej [22]. Finalnie MR uwzględniony w obliczeniach wyznaczono jako średnią wartości MR z pięciu badań obserwacyjnych ważoną liczbą pacjentolat w

badaniach (Tabela 10). Dla oszacowanego średniego współczynnika MR wyznaczono wartość błędu standardowego (SE) równą średniemu odchyleniu standardowemu logarytmów naturalnych współczynników MR z poszczególnych badań (w związku z przyjętym założeniem o log-normalnym rozkładzie dla tego parametru).

Tabela 10.
Współczynniki śmiertelności dla pacjentów z łuszczycą

Źródło	Liczebność badanej próby	MR	Liczba pacjentolat	SE
Abuabara 2010	3603	1,47 ^a	12 346	-
Boffetta 2001	1392	1,56	14 755 ^b	-
Poikolainen 1999	5687	1,58 ^a	77 576	-
Stern 2011	1376	1,10 ^a	4532	-
Salahadeen 2014	122 322	1,34 ^a	787 233	-
Średnia	-	1,37	-	0,15

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

Uzyskany współczynnik śmiertelności zastosowano do polskich tablic trwania życia w 2014 roku (najświeższe dostępne dane) raportowanych przez Główny Urząd Statystyczny [17]. Ze względu na definicję MR, tj. stosunek stopy śmiertelności w populacji pacjentów z ciężką łuszczycą do stopy śmiertelności w populacji osób bez łuszczycy, przyjęte podejście związane jest z nieznacznym zawyżeniem śmiertelności u pacjentów w populacji docelowej. Nie odnaleziono polskich danych dotyczących śmiertelności osób bez łuszczycy. Jednocześnie ze względu na niewielki odsetek pacjentów z ciężką łuszczycą w populacji Polski (około 0,03% wśród osób dorosłych [26], w przypadku dzieci i młodzieży, z uwagi na krótszy czas trwania choroby, odsetek ten najpewniej jest jeszcze niższy) przyjęta metodyka naliczania śmiertelności w populacji docelowej nie będzie miała wpływu na wyniki analizy.

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

2.9. Użyteczności stanów zdrowia

W celu zidentyfikowania źródeł danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy Medline oraz bazy CEA Registry. Szczegółowy opis przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w aneksie (rozd. 13.1.2).

W ramach procesu selekcji danych poszukiwano informacji dotyczących preferencji zdrowotnych mierzonych metodą handlowania czasem (TTO, ang. *Time Trade-Off*) oraz metodą loterii (SG, ang. *Standard Gamble*). Nie zidentyfikowano żadnej pracy, w której wykorzystano powyższe metody w szacowaniu użyteczności zdrowia w populacji pediatrycznej z łuszczycą. W następnym kroku

poszukiwano danych dotyczących jakości życia mierzonej za pomocą skal generycznych (EQ-5D, SF-36) oraz skal specyficznych dla chorób dermatologicznych (DLQI, CDLQI). Badania z zastosowaniem skali specyficznej dla chorób dermatologicznych u dorosłych (DLQI) były szeroko stosowane w analizach ekonomicznych dotyczących łuszczycy w tej populacji. Nie odnaleziono żadnej analizy ekonomicznej dotyczącej łuszczycy w populacji pediatrycznej, jednak uznano, że najpewniej także w populacji dzieci analizę można oprzeć o wyniki użyteczności mierzone za pomocą skali specyficznej dla chorób dermatologicznych w tej populacji, tj. CDLQI. Ze względu na strukturę modelu (stany zdrowia zdefiniowane są na podstawie wartości PASI oraz zmian tego wskaźnika) poszukiwano danych pozwalających na wyznaczenie wartości użyteczności stanów zdrowia w zależności od uzyskanej odpowiedzi PASI.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono żadnego badania pozwalającego na określenie użyteczności mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Zidentyfikowano natomiast jedną publikację, w której wyznaczono zależności między odpowiedzią PASI a zmianą wartości współczynnika CDLQI (Langley 2009 [27]). W skonstruowanym modelu użyteczności stanów zdrowia wyrażone są w postaci skali od 0 (wartość odpowiada stanowi śmierć) do 1 (wartość odpowiada pełnemu zdrowiu). Stąd, aby móc wykorzystać wyniki badania Langley 2009, konieczne było odnalezienie także badań opisujących zależność między CDLQI a EQ-5D (kwestionariusz EQ-5D pozwala na określenie użyteczności w skali 0–1). Nie odnaleziono takiego badania, w związku z tym w obliczeniach niniejszej analizy nie uwzględniono wyników badania Langley 2009.

Ostatecznie, ze względu na brak danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu w populacji pediatrycznej, w analizie wykorzystano dane zaczerpnięte z analizy ekonomicznej dla preparatu Humira stosowanego w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą w Polsce opracowanej na zlecenie Zamawiającego w kwietniu 2015 roku [22].

W celu uwzględnienia pełnego zakresu dostępnych danych przeprowadzono doszukanie badań dotyczących analizowanego parametru, które zostały opublikowane po dacie przeszukania opracowanego w tym zakresie w ramach przytoczonej analizy ekonomicznej (patrz rozdz. 13.1.2). W ramach opracowanego doszukania zastosowano jednakowy schemat analizy odnalezionych źródeł danych i kryteriów włączenia badań do obliczeń. W wyniku przeprowadzonego doszukania nie zidentyfikowano badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z łuszczycą zawierających odpowiednie dane. W związku z tym modelowanie użyteczności stanów zdrowia pacjentów w analizie opracowano zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej dla dorosłych z łuszczycą.

Zmiany użyteczności stanów zdrowia związane ze zmianą wartości PASI (tj. brakiem uzyskania odpowiedzi PASI50 oraz uzyskaniem odpowiedzi PASI50-75, PASI75-90 i PASI90-100) w analizie określono na podstawie wyników badania Shikiar 2006 [28], zaś bazową wartość użyteczności stanu zdrowia pacjentów z populacji docelowej (tj. w momencie rozpoczęcia symulacji w modelu) ustalono kompilując wyniki dwóch badań: Shikiar 2006 oraz Spandonaro 2014 [29]. W poniższej tabeli przedstawiono wartości zastosowane w obliczeniach niniejszej analizy.

Tabela 11.
Zmiana użyteczności stanów zdrowia w zależności od odpowiedzi w skali PASI oraz wartość bazowa - podsumowanie

Stan zdrowia	Zmiana użyteczności	SE
Bazowa wartość (w momencie rozpoczęcia symulacji w modelu)	0,62	0,03 ^a
PASI90-100	0,04	0,04
PASI75-90	0,20	0,05
PASI50-75	0,25	0,04
PASI<50	0,25	0,04

a) SD

W przytoczonej analizie ekonomicznej dla dorosłych z łuszczycą w ramach analizy wrażliwości rozważono alternatywny sposób modelowania użyteczności stanów zdrowia pacjentów z ocenianej populacji uwzględniający dwie zależności: wartości użyteczności stanów zdrowia (mierzonej za pomocą skali generycznej) od wyników w skali specyficznej DLQI oraz wyników skal PASI i DLQI. Ze względu na fakt, że skale CDLQI i DLQI nie są tożsame, a w ramach przeprowadzonych w niniejszej analizie przeszukań nie odnaleziono danych pozwalających wyznaczyć zależność skali CDLQI i użyteczności stanów zdrowia pacjentów z łuszczycą, nie rozważono przeprowadzenia analogicznej analizy wrażliwości w niniejszym opracowaniu.

2.10. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- leki biologiczne,
- podanie leków biologicznych,
- diagnostyka (kwalifikacja do leczenia),
- monitorowanie terapii biologicznej,
- terapia wspomagająca.

W analizie nie zostały uwzględnione koszty leczenia działań niepożądanych związanych z leczeniem biologicznym. Analiza bezpieczeństwa dla ocenianych interwencji opracowana w ramach analizy klinicznej wskazuje, że adalimumab i etanercept nie różnią się profilem bezpieczeństwa, a zgłaszane przez agencje oceny technologii medycznych ostrzeżenia o podwyższonym ryzyku wystąpienie zmian nowotworowych w populacji pediatrycznej nie znajdują potwierdzenia w postmarketingowych danych długoterminowych dla ADA. [2] W związku z tym w analizie przyjęto, że koszt leczenia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej nie jest różnicujący i jako taki został w analizie pominięty.

Uwzględnione w analizie koszty należą do bezpośrednich kosztów medycznych. Ze względu na przyjętą w analizie perspektywę (płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów w przypadku współpłacenia za leki) uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne, gdyż NFZ

finansuje tylko procedury medyczne. Konsekwencją perspektywy analizy jest pominięcie kosztów pośrednich, a także kosztów bezpośrednich niemedyceńskich.

2.10.1. Leki biologiczne

Adalimumab

[Redacted text]

Szczegółową wycenę adalimumabu zgodną z aktualnym wykazem leków refundowanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Wycena adalimumabu na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualnego na dzień 1 lipca 2015 roku [5]

Nazwa	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]	Dopłata pacjenta [zł]
Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. (+2 gaziki)	5909990005055	1050.1, blokery TNF - adalimumab	4155,84	4363,63	4363,63	0,00

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

Aktualnie adalimumab niezależnie od wskazania finansowany jest w ramach grupy limitowej 1050.1 (blokery TNF – adalimumab). Z uwagi na sposób finansowania – program lekowy – lek wydawany jest pacjentom bezpłatnie. W przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych adalimumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej dla populacji dzieci i młodzieży w analizie założono zachowanie obowiązujących zasad finansowania leku (tj. w ramach tej samej grupy limitowej). Podejście takie jest zgodne z wcześniejszym postępowaniem płatnika publicznego stosowanym w przypadkach poszerzenia warunków refundacyjnych dla leków biologicznych.

Etanercept

Ceny preparatów zawierających etanercept ustalono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualnego na dzień 1 lipca 2015 roku [5]. Uwzględnione wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Ceny etanerceptu uwzględnione w analizie

Substancja czynna	Kod EAN leku	Nazwa, postać i dawka leku	UCZ [zł]	CHB [zł]	Limit [zł]
	5909990618255	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg	3996,00	4195,80	4195,80
	5909990712755	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	3996,00	4195,80	4195,80
Etanercept	5909990777938	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1998,00	2097,90	2097,90
	5909990880881 ^a	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	799,20	839,16	839,16

a) produkt ze wskazaniem do refundacji tylko w programie lekowym „Leczenie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów o przebiegu agresywnym”. Nie uwzględniony w wyznaczeniu średniego kosztu etanerceptu stosowanego w leczeniu łuszczycy plackowatej.

Dodatkowo w analizie określono koszt etanerceptu zgodny z aktualnym na dzień zakończenia prac nad analizą komunikatem DGL NFZ informującym o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych etanerceptu wykorzystanych w programach lekowych i chemioterapii w okresie od maja 2014 roku do kwietnia 2015 roku. [30]

W ramach analizy wyznaczono średni koszt za 1 mg etanerceptu wykorzystując ceny urzędowe refundowanych preparatów (analiza podstawowa) i ich koszty zgodne z aktualnym komunikatem DGL NFZ (scenariusz 10) oraz dane sprzedażowe NFZ za okres od maja 2014 roku do kwietnia 2015 roku. Uwzględniony w analizie koszty 1 mg etanerceptu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15.
Koszt 1 mg etanerceptu uwzględniony w analizie

Wariant analizy	Koszy 1 mg ETA
Średni koszt 1 mg na podstawie obwieszczenia aktualnego na dzień 1 lipca 2015 roku	20,98 zł
Średni koszt 1 mg na podstawie aktualnego komunikatu DGL (scenariusz 10)	19,12 zł

2.10.2. Koszty podania leków biologicznych

Zgodnie z treścią odpowiednich ChPL podanie adalimumabu i etanerceptu następuje w trybie ambulatoryjnym [3, 7]. W aktualnie obowiązującym programie lekowym dotyczącym leczenia pacjentów z łuszczycą podanie leku rozliczne jest wg procedury „Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” o kodzie 5.08.07.0000004 – dotyczy to pacjentów dorosłych leczonych dostępnymi lekami biologicznymi oraz dzieci leczonych etanerceptem. W analizie przyjęto, że koszt podania adalimumabu dzieciom i młodzieży również rozliczony będzie w ramach wyżej wymienionej procedury. Wycenę związaną z podaniem leku w trybie ambulatoryjnym w ramach programu lekowego określono na podstawie Zarządzenia 36/2015/DGL z dnia 10 lipca 2015 roku [31].

Tabela 16.
Koszty podania leków

Kod świadczenia	Nazwa procedury	Liczba punktów NFZ (cena 1 punktu = 52 zł)	Koszt świadczenia
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	104 zł

2.10.3. Koszty monitorowania terapii biologicznej

W aktualnie obowiązującym programie lekowym dotyczącym leczenia pacjentów z łuszczycą monitorowanie terapii rozliczne jest wg procedury „Diagnostyka w programie leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej” o kodzie 5.08.08.0000054 – dotyczy to pacjentów dorosłych leczonych dostępnymi lekami biologicznymi oraz dzieci i młodzieży leczonych etanerceptem. W analizie przyjęto, że koszt monitorowania terapii adalimumabu u dzieci i młodzieży również rozliczony będzie w ramach wyżej wymienionej procedury. Koszty związane z monitorowaniem terapii lekami biologicznymi w ramach programu lekowego uzyskano na podstawie Zarządzenia 36/2015/DGL z dnia 10 lipca 2015 roku [31]. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Koszty monitorowania terapii

Kod procedury	Nazwa procedury	Liczba punktów NFZ (cena 1 punktu = 52 zł)	Koszt świadczenia
5.08.08.0000054	Diagnostyka w programie leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ryczałt roczny)	14,4	748,80 zł

2.10.4. Koszty kwalifikacji do terapii biologicznej

W analizie założono, że każdorazowo w momencie włączenia pacjenta do programu leczenia łuszczycy plackowatej naliczany jest koszt kwalifikacji do programu. Założono, że koszt kwalifikacji do terapii adalimumabem u dzieci i młodzieży wyceniony będzie zgodnie z procedurą stosowaną w aktualnie obowiązującym programie lekowym dotyczącym leczenia pacjentów z łuszczycą (w tym dzieci i młodzieży). Koszt ten uzyskano na podstawie Zarządzenia 36/2015/DGL z dnia 10 lipca 2015 roku [31].

Tabela 18.
Koszt kwalifikacji do programu lekowego

Kod NFZ	Nazwa procedury	Liczba punktów NFZ (cena 1 punktu = 52 zł)	Koszt świadczenia
5.08.07.0000011	Kwalifikacja i weryfikacja leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	6,25	325,00 zł

2.10.5. Koszty terapii wspomagającej

Z uwagi na brak ścisłych wytycznych dotyczących standardowego sposobu postępowania u pacjentów z łuszczycą plackowatą po zakończeniu leczenia biologicznego, przyjęto, że pacjent po zaprzestaniu stosowania leków biologicznych przechodzi na terapię metotreksatem. Lek ten jest najtańszym oraz jednym z najczęściej stosowanych leków systemowych w terapii łuszczycy plackowatej w Polsce [32]. Wyniki przedstawionej analizy byłyby pełniejsze, gdyby uwzględniono w niej możliwość podjęcia terapii innym niż metotreksat lekiem modyfikującym przebieg choroby lub fototerapii, jednak można oczekiwać, że stosowane w praktyce schematy leczenia są indywidualnie dobierane do konkretnego przypadku, a przez to ich koszty i efekty zastosowania są trudne do określenia. Dodatkowo można przypuszczać, że uwzględnienie innych niż metotreksat metod terapeutycznych, nie wpłynie na wyniki jakościowe analizy.

Wielkość dawki metotreksatu została przyjęta w analizie zgodnie ze zdefiniowaną dawką dobową (DDD, ang. *Defined Daily Dose*) określoną dla tego leku. Zgodnie z danymi WHO [33] dawka dobową metotreksatu wynosi 2,5 mg.

Tabela 19.
Charakterystyka interwencji dla leczenia metotreksatem

	Charakterystyka	Schemat dawkowania
Metotreksat	dawka jednorazowa	2,5 mg
	częstość podania	raz na dzień
	droga podania	doustnie

Koszt 1 DDD leku określono jako średnią ważoną kosztów 1 DDD substancji czynnej określonych dla preparatów zawierających metotreksat w formie doustnej refundowanych w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach. Ceny poszczególnych preparatów określono w analizie zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia aktualnym na dzień 1 lipca 2015 r. [5] Wagi poszczególnych preparatów określono na podstawie aktualnego komunikatu DGL NFZ.

Dodatkowo w analizie określono koszt metotreksatu zgodny z aktualnym na dzień zakończenia prac nad analizą komunikatem DGL NFZ informującym o wielkości kwoty refundacji i liczbie opakowań jednostkowych metotreksatu zrefundowanych w okresie od maja 2014 roku do kwietnia 2015 roku [30]. Uzyskany na tej podstawie średni koszt 1 DDD metotreksatu jest wyższy jedynie o 2,6% od wartości tego parametru wyznaczonej na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia. W związku z tym koszt ten nie został uwzględniony w obliczeniach analizy.

Koszt metotreksatu jest jedynym kosztem uwzględnionym w analizie, w przypadku którego dochodzi do współpłacenia płatnika publicznego i pacjentów. Średni koszt dziennej dawki metotreksatu ponoszony przez pacjenta jest niewielki (wynosi 0,11 zł) i nie ma wpływu na wydatki inkrementalne analizy (ich procentowa zmiana przy uwzględnieniu perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów oraz przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego wynosi około 0,11%). Z tego względu przyjęto, że jest to koszt pomijalny i jako główne wyniki w dokumencie przedstawiono te uzyskane przy uwzględnieniu perspektywy płatnika publicznego. W aneksie (rozdz. 13.2 i 0) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu całkowitego kosztu płatnika i pacjentów za metotreksat (tj. z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów w przypadku współpłacenia za leki).

W poniższej tabeli przedstawiono koszt 1 DDD metotreksatu uwzględniony w analizie podstawowej.

Tabela 20.
Charakterystyka interwencji dla leczenia metotreksatem

Substancja czynna	Jednostka	Koszt jednostki leku (NFZ)	Koszt jednostki leku (pacjent)
Metotreksat	1 DDD	0,11 zł	0,11 zł

Zgodnie z przyjętą w analizie formą podania metotreksatu (doustnie) w obliczeniach nie naliczono kosztu podania tego leku.

W analizie uwzględniono koszt monitorowania terapii wspomagającej, przyjmując, że koszt wizyty kontrolnej równy jest wycenie świadczenia specjalistycznego 1-go typu. Koszty związane z monitorowaniem terapii wspomagającej uzyskano na podstawie Zarządzenia 79/2014/DGL z dnia 5 grudnia 2014 roku [34]. Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami terapię metotreksatem w populacji pediatrycznej należy prowadzić ze szczególną ostrożnością, w związku z powyższym w analizie przyjęto, że monitorowanie przebiegu terapii wspomagającej w ocenianej populacji chorych odbywa się raz w miesiącu. Wartości uwzględnione w niniejszej analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Omawiana kategoria kosztowa została uwzględniona w analizie w celu prezentacji możliwie najpełniejszego obrazu kosztów związanych z leczeniem biologicznym, stanowi ona jednakże znikomą część kosztów ponoszonych na leczenie pacjentów z łuszczycą plackowatą stosujących leki biologiczne, dlatego wpływ niepewności związanej z przyjętymi w omawianym zakresie założeniami na wyniki analizy najpewniej jest znikomy.

Tabela 21.
Koszty monitorowania terapii wspomagającej

Świadczenie	Liczba punktów NFZ (cena 1 punktu = 10 zł)	Liczba wizyt w miesiącu	Wycena świadczenia (koszt roczny [zł])
Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	1	420,00

2.11. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTM oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [6, 15].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz 11a),
- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych (scenariusz 11b),
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych (scenariusz 11c).

2.12. Korekta połowy cyklu

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

2.13. Próg opłacalności

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

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 119 577 zł. [35]

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

2.14. Analiza wrażliwości

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 10 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY, LY, współczynniki kosztów-użyteczności (CUR), inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR), współczynniki kosztów-efektywności na zyskane lata życia (ICER/LY) oraz ceny progowe oparte na współczynnikach ICUR i CUR. Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Na wykresie zaznaczono również wynik analizy deterministycznej (trójkąt), prostą obrazującą próg opłacalności (119 577 zł za dodatkowy rok życia w

pełnym zdrowiu), elipsę obejmującą 95% wyników symulacji – obszar ufności dla kosztów i efektów zdrowotnych – oraz proste obrazujące graniczne wartości ICUR (nie zawsze można je wyznaczyć).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (przyjęte wartości parametrów wraz ze sposobem ich doboru przedstawiono w rozdz. 13.2):

- dla parametrów służących do wyznaczenia charakterystyki wejściowej populacji (masa ciała, wiek pacjentów) oraz dla parametrów krzywych Weibulla opisujących czas do wystąpienia zdarzenia przyjęto rozkład normalny; rozkład ten najlepiej aproksymuje wartości zmiennych skupionych przy wartości średniej [36],
- dla prawdopodobieństwa odpowiedzi przyjęto rozkład Dirichleta z uwagi na wzajemny związek poszczególnych odpowiedzi w skali PASI;
- dla proporcji (odsetek kobiet) oraz parametrów służących do obliczania użyteczności stanów zdrowia przyjęto rozkład beta; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1,
- dla współczynnika śmiertelności przyjęto rozkład log-normalny jako najlepiej odpowiadający ilorazowi dwóch zmiennych niezależnych o dodatnich wartościach; ze względu na konstrukcję rozkładu najlepiej określa on zmienną zdefiniowaną jako stosunek stóp śmiertelności.

Zestawienie wszystkich parametrów i rozkładów im przypisanych wykorzystanych w PSA przedstawiono w aneksie (rozdz. 13.2).

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono następujące parametry:

- kryterium oceny efektywności terapii biologicznej,
- sposób modelowania efektywności ADA w zakresie PASI50, PASI75,
- czas do utraty odpowiedzi na leczenie,
- dawkowanie leków biologicznych,
- maksymalny czas trwania terapii ocenianymi lekami,
- moment przerywania terapii biologicznej w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie,
- kontynuacja leczenia biologicznego po uzyskaniu remisji,
- koszt etanerceptu,
- roczna stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- czas do nawrotu choroby,
- horyzont czasowy analizy.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 5.

3. CHARAKTERYSTYKA MODELU

3.1. Założenia

Metodyka

- Przebieg terapii biologicznej w leczeniu łuszczycy plackowatej modelowany jest z wykorzystaniem kohortowego modelu Markowa, w którym długość cyklu wynosi 4 tygodnie.
- W analizie uwzględniono 5-letni horyzont czasowy.
- Populację docelową stanowią dzieci w wieku od 4 do 17 lat z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy, z PASI >10, BSA >10%, CDLQI >10, którzy nie mogą przyjmować z powodu braku skuteczności, przeciwwskazań lub działań niepożądanych terapii ogólnych w postaci metotreksatu lub cyklosporyny, lub fototerapii lub PUVA zgodnie z zapisami programu lekowego.
- Dawkowanie leków biologicznych ustalone zostało na podstawie zapisów obowiązującego i proponowanego PL [5].
- Schemat postępowania terapeutycznego został określony na podstawie zapisów obowiązującego oraz proponowanego PL:
 - Pacjenci rozpoczynają terapię z zastosowaniem jednego z leków biologicznych po uprzednio przeprowadzonej procedurze kwalifikacji do programu.
 - Terapia biologiczna jest kontynuowana do momentu oceny jej efektywności – po 16 i 28 tygodniach od podania pierwszej dawki leku dla ADA i 12 tygodniach dla ETA. W przypadku stwierdzenia braku odpowiedzi na leczenie terapia biologiczna jest przerywana. Terapia jest również przerywana w przypadku utraty adekwatnej odpowiedzi na leczenie (w przypadku ADA także braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie w kolejnych momentach jej oceny), może być też przerywana w przypadku wystąpienia działań niepożądanych lub z innych powodów (ciąża, decyzja pacjenta itp.). Modelowanie czasu do przerywania leczenia po uprzednim stwierdzeniu adekwatnej odpowiedzi odbywa się za pomocą krzywej czasu trwania terapii biologicznej. Zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego PL w przypadku adekwatnej odpowiedzi na leczenie terapia biologiczna jest kontynuowana aż do osiągnięcia maksymalnej długości czasu trwania terapii z zastosowaniem danego leku biologicznego, tj. 2 lat dla ADA i 24 tygodni dla ETA.
 - W analizie przyjęto, że odpowiedź na leczenie biologiczne definiowana jest jako zmniejszenie wyjściowej wartości PASI o co najmniej 75% (uzyskanie PASI75). Uzyskanie odpowiedzi na leczenie w momencie oceny efektywności terapii uprawnia do kontynuacji stosowanej dotychczas terapii.

- Po zakończeniu leczenia biologicznego z powodu osiągnięcia maksymalnej długości czasu jego trwania u pacjentów może wystąpić nawrót choroby i w konsekwencji ponowne włączenie do terapii lekiem, który uprzednio stosowano. Wystąpienie nawrotu choroby modelowane jest za pomocą krzywej czasu do wystąpienia tego zdarzenia. Wznowienie terapii następuje bezpośrednio po stwierdzeniu nawrotu choroby (w kolejnym cyklu). Przebieg terapii po nawrocie choroby modelowany jest na podstawie tych samych danych co w przypadku pierwszej terapii.
- Założono, że pacjenci, u których leczenie biologiczne zakończono z innych powodów niż osiągnięcie maksymalnej długości czasu jego trwania, nie mają możliwości powrotu do leczenia w programie i w kolejnych cyklach modelu leczenia są za pomocą terapii wspomagającej (metotreksatem).
- W analizie założono, że w przypadku zakończenia terapii biologicznej z powodu osiągnięcia maksymalnej długości czasu jego trwania nie jest stosowane żadne leczenie.
- W analizie uwzględniono obowiązujący próg opłacalności w wysokości 3 x PKB *per capita*, tj. 119 577 zł.

Charakterystyka populacji

- Kohorta pacjentów definiowana jest za pomocą masy ciała, wieku i płci.
- Charakterystykę kohorty wyznaczono na podstawie charakterystyk populacji pacjentów z badań klinicznych zgromadzonych w ramach przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej [2].

Efektywność terapii biologicznej

- Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa poszczególnych interwencji w leczeniu łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży wyznaczono na podstawie danych bezpośrednio zaczerpniętych z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej [2].
- Parametrami określającymi skuteczność leków biologicznych w terapii łuszczycy plackowatej uwzględnionymi w analizie ekonomicznej są odsetki pacjentów uzyskujących poszczególne odpowiedzi w skali PASI (PASI50, PASI75 i PASI90).
- Wartości parametrów efektywności dla ADA i ETA oszacowano dla 4., 8., 12., a dla ADA również 16. tygodnia terapii.
- Czas trwania terapii biologicznej modelowano na podstawie krzywych czasu trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi określonych zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej dla preparatu Humira stosowanego w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą opracowanej na zlecenie Zamawiającego w kwietniu 2015 roku [22].
- Czas do nawrotu choroby modelowano w oparciu o dane zaczerpnięte z badań włączonych do analizy klinicznej oraz zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej dla dorosłych z łuszczycą.
- Czas przeżycia pacjentów modelowano na podstawie analizy ekonomicznej dla dorosłych z łuszczycą [22] oraz tablic trwania życia z 2014 roku.

Użyteczności

- Użyteczności stanów zdrowia modelowane są w analizie na podstawie wartości odpowiedzi PASI w każdym cyklu modelu, przy uwzględnieniu następujących zakresów: PASI90-100, PASI75-90, PASI50-75, PASI<50.
- Zmiany użyteczności stanów zdrowia w zależności od odpowiedzi PASI oraz bazową użyteczność stanu zdrowia pacjentów z populacji docelowej przyjęto zgodnie z podejściem zastosowanym w analizie ekonomicznej dla dorosłych z łuszczycą [22].

Koszty

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

- Koszty etanerceptu określono na podstawie odpowiedniego obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualnego na dzień 1 lipca 2015 r. [5].
- Koszt metotreksatu naliczono w analizie zgodnie ze zdefiniowaną dawką dobową (DDD) dla tego leku, w schemacie podania w dawce 1 DDD/dzień. Przyjęto, że monitorowanie terapii wspomagającej polega na comiesięcznym wykonaniu świadczenia specjalistycznego 1-go typu.
- Koszty procedur medycznych wykonywanych w ramach programów lekowych przyjęto zgodnie z jego aktualną wyceną [31].
- Zgodnie z wytycznymi AOTM [6] dyskontowanie kosztów w modeli ustalono na poziomie 5% w skali rocznej, zaś efektów klinicznych na poziomie 3,5% w skali rocznej. W analizie wrażliwości uwzględniono dodatkowo 0% stopę dyskontową dla kosztów i efektów klinicznych, 5% stopę dyskontową dla kosztów i 0% dla efektów klinicznych oraz 5% stopę dyskontową dla kosztów i efektów klinicznych.

3.2. Zasada działania

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

W modelu wyodrębniono 4 stany zdrowia:

- aktywne leczenie biologiczne (*Active treatment*),
- brak/utrata odpowiedzi na leczenie biologiczne (*No treatment*),
- niska aktywność choroby lub remisja (*Remission*),
- zgon (*Death*).

Początkowo wszyscy pacjenci przypisani są do stanu *Active treatment*, w którym stosowana jest terapia biologiczna z zastosowaniem jednej z analizowanych interwencji (ADA, ETA). W kolejnych cyklach kohorta pacjentów rozdzielana jest zgodnie z zasadami przejść w modelu, przy uwzględnieniu prawdopodobieństw zajścia poszczególnych zdarzeń dla analizowanych interwencji i stanów zdrowia.

Wszyscy pacjenci odbywają pierwszy kurs terapii biologicznej, trwający do momentu pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie odbywanej w zależności od zastosowanej interwencji po: 16 tygodniach od podania pierwszej dawki leku (tj. w 4. Cyklu w modelu) dla adalimumabu i 12 tygodniach (tj. w 3. Cyklu w modelu) dla etanerceptu. W wyniku podjętego leczenia pacjenci mogą uzyskać odpowiedź. Terapia może się też okazać toksyczna (wystąpienie działań niepożądanych) lub nieskuteczna (brak odpowiedzi na leczenie; w analizie wrażliwości może także skutkować wejściem pacjenta w stan niskiej aktywności lub remisji choroby), co prowadzi do przerwania dotychczasowej terapii.

W przypadku uzyskania odpowiedzi na leczenie pacjent kontynuuje terapię biologiczną, co wiąże się z pozostaniem w stanie *Active treatment* aż do momentu utraty odpowiedzi na leczenie bądź osiągnięcia maksymalnego czasu trwania terapii wynoszącego odpowiednio 2 lata dla adalimumabu i 24 tygodnie dla etanerceptu. Utrata odpowiedzi na leczenie jest modelowana za pomocą odsetka pacjentów przerywających terapię biologiczną. Zgodnie z zapisami obowiązującego PL (dla etanerceptu) [5] oraz projektu PL (dla adalimumabu), utrata odpowiedzi na leczenie może zostać stwierdzona jedynie w wyniku przeprowadzenia odpowiednich testów diagnostycznych. Monitorowanie terapii lekami biologicznymi w łuszczycy odbywa się – w razie kontynuacji zastosowanej terapii – w odstępach 12-tygodniowych (tzn. co 3 cykle w modelu). Wobec tego w analizie przyjęto, że pacjenci, którzy kontynuują terapię biologiczną, mogą przejść do innego stanu w modelu (w tym utracić odpowiedź na zastosowane leczenie biologiczne) w co trzecim cyklu, licząc od momentu pierwszej oceny odpowiedzi na leczenie. W ramach analizy wrażliwości rozważono scenariusz (scenariusz 8), w którym przerwanie zastosowanego leczenia biologicznego po stwierdzeniu uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie u pacjentów możliwe jest w każdym cyklu w modelu.

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

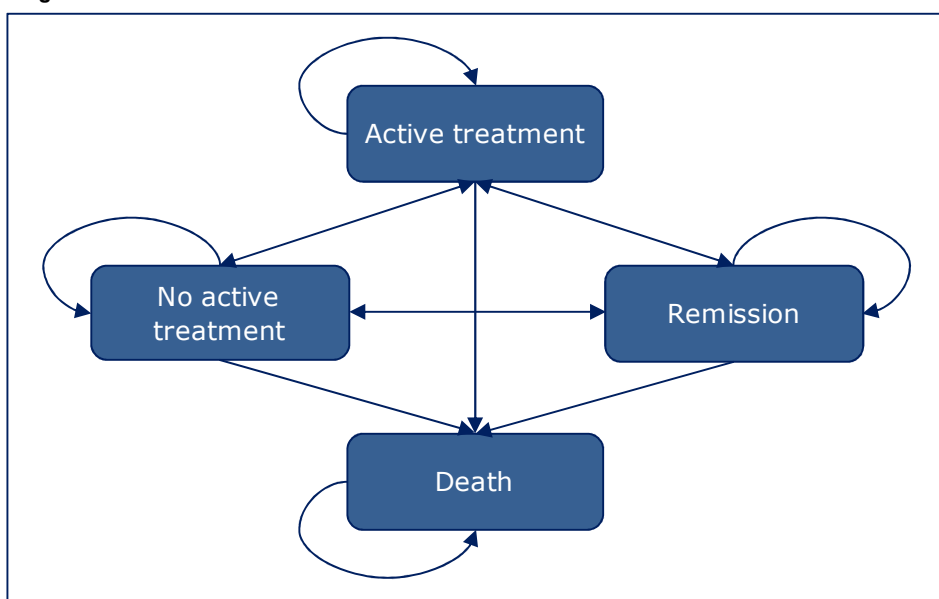
W przypadku zakończenia terapii biologicznej z powodu osiągnięcia maksymalnego czasu jej trwania (w analizie wrażliwości także wejścia w stan niskiej aktywności lub remisji choroby), pacjenci przechodzą do stanu *Remission*. W kolejnych cyklach możliwe jest wystąpienie nawrotu choroby. W przypadku gdy u pacjenta wystąpi to zdarzenie, przechodzi on do stanu *Active treatment* i rozpoczyna kolejny cykl terapii lekiem biologicznym, który stosował uprzednio. W ramach analizy przyjęto, że pacjenci w stanie *Remission* nie stosują żadnego leczenia. W analizie podstawowej w przypadku wystąpienia remisji terapia kontynuowana jest do czasu utraty odpowiedzi na leczenie (modelowanej jak opisano powyżej) bądź też osiągnięcia maksymalnego czasu trwania terapii. Jeżeli terapia

zakończona zostanie planowo, tj. nie nastąpi utrata odpowiedzi przed osiągnięciem maksymalnego czasu trwania terapii, założono, że pacjent przechodzi do stanu *Remission* i dalsze modelowanie przebiega zgodnie z założeniami przedstawionymi powyżej dla tego stanu.

Z każdego stanu w modelu możliwe jest przejście do stanu *Death*. Prawdopodobieństwo zgonu zostało ustalone na podstawie tablic trwania życia GUS oraz współczynnika śmiertelności w populacji pacjentów z łuszczycą względem populacji ogólnej, a przejście możliwe jest po każdym cyklu w modelu. Stan ten jest stanem terminalnym i nie są do niego przypisane żadne koszty.

Uproszczony schemat struktury modelu przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 1.
Diagram modelu Markowa



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

W ramach dodatkowych obliczeń analizy przeprowadzono obliczenia dla populacji pacjentów w wieku 4-5 lat i porównania z naturalnym przebiegiem choroby. W tym celu w modelu rozważono następującą sytuację: pacjenci w wieku 4 lat, kwalifikujący się do terapii biologicznej, w ramieniu badanym otrzymują oceniany lek i są nim leczeni do momentu spełnienia kryteriów wyłączenia z leczenia ADA. W ramieniu kontrolnym przez 2 lata pacjenci oczekują na terapię ETA (zgodnie z zapisami aktualnie obowiązującego PL dzieci w wieku od 6 lat mogą rozpocząć terapię ETA) następnie leczeni są ETA do momentu spełnienia kryteriów wyłączenia z leczenia ETA. Zgodnie z przyjętą metodyką analizy omawiane dodatkowe obliczenia przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów przy założeniach podstawowego scenariusza analizy. W pierwszych dwóch latach w ramieniu etanerceptu nie naliczano żadnych kosztów.

Wyniki dodatkowych obliczeń dla populacji pacjentów poniżej 6 r.ż. można uzyskać w modelu w sposób następujący:

- przeprowadzenie obliczeń w 5-letnim horyzoncie czasowym dla adalimumabu, przy uwzględnieniu wieku początkowego pacjenta (4 lata) oraz charakterystyk populacji dla grupy wiekowej 4-8 lat (Tabela 2),
- przeprowadzenie obliczeń w 3-letnim horyzoncie czasowym dla etanerceptu, przy uwzględnieniu wieku początkowego pacjenta (6 lat) oraz charakterystyk populacji dla grupy wiekowej 6-8 lat (Tabela 2),
- podwójne zdyskontowanie uzyskanych wyników dla etanerceptu i wyznaczenie wyników inkrementalnych.

3.3. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 22).

Tabela 22.
Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Description	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego, uwzględnionych efektów zdrowotnych oraz kosztów.
Diagram	Prezentacja graficzna struktury modelu Markowa zaimplementowanego w analizie.
Settings	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
Parameters	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce <i>Settings</i> .
ParametersTab	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów efektywności leków biologicznych, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce <i>Settings</i> .
Cost	Zestawienie danych kosztowych wykorzystane w analizie.
Utilities	Zestawienie danych źródłowych o użytecznościach wyróżnionych stanów zdrowia.
Population	Zestawienie danych źródłowych o charakterystyce populacji docelowej.
Life Tables	Zestawienie prawdopodobieństw przeżycia o charakterystyce populacji docelowej.
Drug Efficacy	Zestawienie danych źródłowych o efektywności klinicznej analizowanych interwencji wykorzystane w analizie.
Probabilities	Zestawienie danych źródłowych o krzywych czasu trwania terapii biologicznej oraz remisji choroby wykorzystanych w analizie.

Arkusz	Charakterystyka
Deterministic Results	Zestawienie wyników analizy deterministycznej.
PSA Results	Zestawienie wyników analizy probabilistycznej.
Detailed Results	Szczegółowe, łączne zestawienie wyników analizy deterministycznej i PSA.
Population 4-5 yrs	Zestawienie wyników dodatkowych obliczeń dla pacjentów poniżej 6 r.ż.

Arkusz *Settings*, umożliwiający wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy, został podzielony na 5 sekcji:

- *Analysis parameters* – umożliwia określenie typu analizy (CUA / CMA), opcji dotyczących przerywania terapii w przypadku wystąpienia remisji, definicji odpowiedzi na leczenie (PASI75 / PASI50), sposobu przerywania terapii po uprzednim stwierdzeniu adekwatnej odpowiedzi na zastosowane leczenie (co 12 tygodni / co 4 tygodnie) oraz maksymalnego czasu trwania terapii (zgodnie z PL / bez ograniczeń).
- *Drug dosage & treatment parameters* – umożliwia ustalenie sposobu dawkowania leków biologicznych, wyboru wykorzystanego w analizie sposobu modelowania efektywności adalimumabu, krzywych czasu trwania terapii biologicznej i czasu do nawrotu choroby.
- *Patients characteristics* – umożliwia ustalenie charakterystyki początkowej pacjentów w zakresie wieku, masy ciała i płci.
- *Cost parameters* – umożliwia ustalenie sposobu naliczania kosztów jednostkowych poszczególnych leków biologicznych.
- *Other parameters* – umożliwia ustalenie wartości pozostałych parametrów, takich jak horyzont czasowy analizy, liczba iteracji w PSA, próg opłacalności dla QALY oraz stopy dyskontowe dla kosztów i efektów zdrowotnych.

4. WYNIKI ANALIZY MINIMALIZACJI KOSZTÓW

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania adalimumabu z etanerceptem w zdefiniowanej populacji chorych.

W analizie założono finansowanie adalimumabu w ramach proponowanego programu lekowego przy zachowaniu aktualnego sposobu finansowania etanerceptu w leczeniu łuszczycy plackowatej w Polsce.

Na potrzeby opracowanej analizy przyjęto równe efektywności ocenianych leków biologicznych przy jednoczesnym zachowaniu różnic w momentach jej pierwszej oceny dla poszczególnych substancji czynnych, zgodnie z zaleceniami rejestracyjnymi dla rozważanych leków. Średni czas do utraty odpowiedzi modelowano zgodnie z uśrednionymi krzywymi z badania Gniadecki 2015 [23] (rozd. 2.7.3) dla pacjentów wcześniej nieleczonych lekami biologicznymi. W celu uniknięcia wpływu na wyniki analizy zapisów PL dotyczących maksymalnego czasu trwania terapii biologicznej w łuszczycy plackowatej w Polsce, które różnicują terapie z zastosowaniem poszczególnych substancji czynnych i mają wpływ na uzyskiwane u pacjentów wyniki kliniczne, w obliczeniach wykonanych w ramach analizy CMA zapisy te zostały pominięte. Szczegółowy opis pozostałych założeń przyjętych w modelu przedstawiony został w rozdziale 3.1.

Poniżej przedstawione zostały wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta zestawiono w aneksie (rozdział 13.2).

[Redacted content]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

5. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

5.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- dawkowanie leków biologicznych,
- horyzont czasowy analizy,
- kontynuacja leczenia biologicznego po uzyskaniu remisji,
- kryterium oceny efektywności terapii biologicznej,
- sposób modelowania efektywności ADA w zakresie PASI50, PASI75,
- czas do utraty odpowiedzi na leczenie,
- maksymalny czas trwania terapii ocenianymi lekami,
- moment przerywania terapii biologicznej w przypadku utraty odpowiedzi na leczenie,
- czas do nawrotu choroby,
- koszt etanerceptu,
- roczna stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych.

Zestawienie scenariuszy jednokierunkowych analiz wrażliwości wraz z wartościami parametrów i uzasadnieniem zakresu zmienności przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 31). Wyniki analizy wrażliwości zestawiono w kolejnych podrozdziałach, na końcu przedstawiono podsumowanie i wnioski z tej analizy.

Wszystkie wymienione scenariusze analizy wrażliwości zostały uwzględnione w analizie kosztów-użyteczności. W analizie minimalizacji kosztów uwzględniono wyłącznie te scenariusze, które miały wpływ na wyniki analizy, tj. scenariusze o numerach 1-4, 8-10 i 11b.

Tabela 31.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED] Tabela 4	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz	Zmiany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5.2. Wyniki analizy wrażliwości

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. WALIDACJA

6.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

6.2. Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań, szczegółowa charakterystyka odnalezionych analiz) znajdują się w aneksie (rozd. 13.1.1).

W wyniku przeprowadzonego przeszukania nie odnaleziono analiz ekonomicznych przeprowadzonych w populacji dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą uwzględniających zastosowanie terapii biologicznej. W celu odnalezienia analiz ekonomicznych opracowanych dla leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej w szerszej populacji skorzystano z przeszukania opracowanego w tym zakresie w analizie ekonomicznej dla preparatu Humira stosowanego w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą w Polsce opracowanej na zlecenie Zamawiającego w kwietniu 2015 roku [22]. W celu uwzględnienia pełnego zakresu dostępnych danych przeprowadzono doszukiwanie prac, które zostały opublikowane po dacie przytoczonego przeszukania. W ramach opracowanego doszukiwania zastosowano jednakowy schemat analizy odnalezionych źródeł danych i kryteriów włączenia. Szczegółowy opis opracowanych przeszukań przedstawiono w rozdz. 13.1.1.

Ze względu na brak odnalezionych analiz ekonomicznych przeprowadzonych w populacji dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą uwzględniających zastosowanie terapii biologicznej, nie dokonano porównania wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej z wynikami innych analiz. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące populacji dorosłych z łuszczycą zostały zwalidowane z modelem skonstruowanym na potrzeby analizy ekonomicznej dla preparatu Humira w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą w Polsce [22], który jest zbliżony do modelu wykorzystanego w niniejszej analizie.

7. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

8. OGRANICZENIA

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

9. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności adalimumabu (Humira®) finansowanego w ramach proponowanego programu lekowego w porównaniu z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu dzieci w wieku od 4 do 17 lat z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy, [REDACTED], którzy nie mogą przyjmować z powodu braku skuteczności, przeciwwskazań lub działań niepożądanych terapii ogólnych w postaci metotreksatu lub cyklosporyny, lub fototerapii lub PUVA zgodnie z zapisami programu lekowego. Biorąc pod uwagę praktykę kliniczną stosowaną w leczeniu łuszczycy plackowatej w populacji pediatrycznej w Polsce jako jedyny komparator dla adalimumabu wskazano etanercept.

Głównym celem proponowanego programu lekowego będzie udostępnienie terapii adalimumabem dzieciom i młodzieży z ciężką łuszczycą plackowatą w Polsce. W szczególności pozwoli to na podjęcie terapii alternatywną technologią o udowodnionej skuteczności wśród pacjentów z nietolerancją/przeciwwskazaniami do terapii etanerceptem, a także umożliwi lekarzom realny wybór terapii biologicznej, który zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej powinien opierać się na ocenie zmian skórnych, wywiadzie dotyczącym wcześniejszego leczenia, a także obecności chorób współistniejących i preferencjach pacjenta. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Obecnie pacjenci leczeni etanerceptem, po otrzymaniu skutecznej terapii i po uzyskaniu możliwości powrotu do społeczeństwa bez obciążeń związanych z ich wyglądem czy też bólem spowodowanym zmianami na skórze, muszą dobrowolnie poddać się założeniom programu i przerwać terapię po 24 tygodniach jej trwania. Takie podejście w przypadku dzieci i młodzieży może prowadzić do szeregu zaburzeń (w tym przerwania lub braku ciągłości w toku nauki, problemów wychowawczych, opóźnienia w rozwoju społecznym) mających długofalowy wpływ na dalsze życie pacjenta. Wydaje się, że wprowadzenie proponowanych zmian znajdzie poparcie w środowisku lekarzy i pacjentów z ciężką łuszczycą plackowatą i ma szansę przełożyć się na realną poprawę warunków leczenia w tym wskazaniu w Polsce.

W ramach przeprowadzonej analizy klinicznej nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących oceniane leki biologiczne, a także badań ze wspólną grupą referencyjną, co uniemożliwiło przeprowadzenie porównania ilościowego adalimumabu z

etanercepsem. W tej sytuacji w analizie klinicznej dokonano jedynie porównania jakościowego (bez dostosowania) rozważanych opcji terapeutycznych. Uzyskane wyniki wskazują, że adalimumab jest interwencją o udowodnionej skuteczności u pacjentów pediatrycznych z ciężką łuszczycą plackowatą, wykazując porównywalny wpływ na redukcję objawów choroby i w podobnym stopniu wpływając na poprawę jakości życia jak etanercept, nie różniąc się przy tym profilem bezpieczeństwa. Jednocześnie na podstawie dostępnych danych klinicznych nie było możliwe przeprowadzenie wnioskowania o istotności statystycznej względnej efektywności porównanych leków.

Mając na uwadze brak odpowiednich danych klinicznych dla rozważanego problemu zdrowotnego, a przez to opracowanej analizy klinicznej (brak porównania ilościowego), pozwalających ocenić względną efektywności porównanych leków, analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów. W celu prezentacji możliwie najszerszego spektrum wyników równolegle przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Nadmienić jednak należy, że w sytuacji, w której nie ma możliwości przeprowadzenia porównania ilościowego dla wskaźników efektywności ocenianych interwencji, ocena opłacalności adalimumabu względem etanerceptu na podstawie wyników analizy kosztów-użyteczności jest związana z szeregiem ograniczeń.

Oszacowanie opłacalności uwzględnionych w analizie interwencji przeprowadzono przy pomocy zaprojektowanego modelu matematycznego. Model ten opracowano w 5-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględnienie dłuższego horyzontu czasowego w analizie wykraczałoby poza zakres niniejszej analizy, a co więcej wiązałoby się, w warunkach braku długoterminowych danych klinicznych dla rozważanych interwencji, z koniecznością przeprowadzenia ekstrapolacji danych, a zatem przyjęcia szeregu założeń i uproszczeń wpływających na zwiększenie niepewności uzyskanego oszacowania. Początkowe efekty zdrowotne dla porównanych interwencji w analizie modelowano w oparciu o wyniki randomizowanych badań klinicznych (odnalezionych w ramach analizy klinicznej), zaś późniejsze na podstawie krzywych czasu trwania terapii i czasu do nawrotu choroby po zakończeniu terapii biologicznych oraz czasu przeżycia u pacjentów z łuszczycą. W warunkach braku danych zgromadzonych w populacji pediatrycznej w analizie posłużono się danymi dla populacji dorosłych z łuszczycą plackowatą. Podejście takie wydaje się zasadne ze względu na podobieństwo naturalnego przebiegu choroby i stosowanego postępowania terapeutycznego, a także jego efektów w obu populacjach, niemniej jednak możliwe jest, że prowadzi ono do pewnego zniekształcenia wyników analizy.

W modelu nie uwzględniono sekwencyjności terapii biologicznej w leczeniu łuszczycy plackowatej. Zgodnie z zapisami obowiązującego i proponowanego PL zmiana zastosowanego leku biologicznego na inny możliwa jest w przypadku stwierdzenia nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze, wystąpienia działań niepożądanych lub przeciwwskazań do stosowania leku. Biorąc pod uwagę, że występowanie wymienionych zdarzeń jest stosunkowo rzadkie, a jeżeli ma miejsce to najczęściej w pierwszych tygodniach trwania terapii, uznano, że przyjęte założenie nie wpływa w istotny sposób na wyniki analizy. Przyjęte podejście jest także zgodne z założeniami innych modeli ekonomicznych opracowanych dla rozważanego problemu decyzyjnego w tym zakresie.

Ze względu na możliwość zastosowania etanerceptu u pacjentów powyżej 6. roku życia, w populacji pacjentów w wieku 4-5 lat komparatorem będzie naturalna historia choroby. Należy mieć na uwadze, że potrzeba zastosowania leczenia biologicznego u dzieci pojawia się bardzo rzadko, na co wskazuje między innymi aktualna praktyka kliniczna w Polsce. Dostęp do leczenia biologicznego w ramach programu lekowego mają dzieci, u których wszelkie inne metody terapii nie przyniosły oczekiwanych rezultatów a kontynuowanie terapii ogólnej wiąże się z ryzykiem wystąpienia wielu ciężkich działań niepożądanych. Potrzeba zastosowania terapii biologicznej u dziecka w wieku 4-5 lat w Polsce będzie pojawiać się najpewniej raz na kilka lat. Aktualnie w takim przypadku, zgodnie z obowiązującym programem lekowym i wytycznymi postępowania konieczne jest nawet 2-letnie oczekiwanie na możliwość rozważenia zastosowania u pacjenta skutecznej terapii biologicznej.

[REDAKTURA] Nie są znane zasady obowiązującej umowy podziału ryzyka dla etanerceptu. W związku z tym w analizie podstawowej uwzględnione zostały ceny oficjalne tego leku. Takie postępowanie może zmienić relacje kosztowe pomiędzy analizowanymi interwencjami (co wpływa na wyniki inkrementalne). W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono dodatkowe obliczenia z kosztem etanerceptu wyznaczonym na podstawie informacji z aktualnego komunikatu DGL NFZ. [REDAKTURA]

Przeprowadzona w przeglądzie systematycznym analiza bezpieczeństwa pozwoliła na stwierdzenie, że leki biologiczne mają akceptowalny profil bezpieczeństwa zarówno w krótkim, jak i dłuższym horyzoncie czasowym. Wydaje się zatem, że rozpoczęcie terapii biologicznej u pacjentów z ciężką łuszczycą plackowatą pozwoli na uzyskanie zadowalających efektów zdrowotnych przy jednocześnie niewielkim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. Jednocześnie stosowanie leków biologicznych może być potencjalnie związane z wystąpieniem różnych infekcji i zakażeń oraz ryzykiem działań nowotworowych. Kwestie związane z bezpieczeństwem stosowania leków biologicznych nie zostały uwzględnione w niniejszej analizie, gdyż w analizie klinicznej wykazano porównywalny profil bezpieczeństwa adalimumabu i etanerceptu. W związku z tym w analizie pominięty został spadek użyteczności stanu zdrowia i koszt leczenia ponoszony w przypadku wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych leków biologicznych w leczeniu łuszczycy plackowatej.

Łuszczycą jest chorobą przewlekłą, z naprzemiennymi okresami nawrotów i remisji. Powoduje ona ograniczenie sprawności fizycznej i funkcjonowania chorych w podobnym stopniu jak w przypadku chorób stawów, cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, chorób serca czy depresji. Pacjenci z łuszczycą ze względu na zewnętrzny obraz choroby są też często wycofani społecznie. [2] Ciężkie postaci łuszczycy mogą prowadzić do zwyrodnienia stawów i w konsekwencji do kalectwa chorego.

Jednocześnie gwarancja dostępu do skutecznego leczenia umożliwia powrót do normalnego funkcjonowania. Nowoczesne leczenie pozwala również zapobiec powikłaniom i chorobom współistniejącym łuszczycy, w tym poważnym chorobom układowym, co jest szczególnie ważne w przypadku populacji pediatrycznej. W kontekście wpływu choroby na życie pacjentów z populacji docelowej, u których leki standardowo stosowane w leczeniu łuszczycy nie przynoszą już korzyści, finansowanie terapii lekami biologicznymi, wydaje się być uzasadnione ze względów etycznych i społecznych, a wyniki niniejszej analizy potwierdzają również akceptowalne obciążenie ekonomiczne tego rozwiązania. Refundacja adalimumabu w ocenianym wskazaniu wydaje się być zasadna również w kontekście aktualnego finansowania tego leku w szeregu państw europejskich.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Łuczowska M, Żaba R. Łuszczycyca. *Przew Lek.* 2005;a; (7):38–49.
2. Wojciechowski P, Małowicka M, Mucha E, i in. Analiza kliniczna z elementami analizy problemu decyzyjnego. Adalimumab w leczeniu dzieci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej. HTA Consulting 2015.
3. Charakterystyka produktu leczniczego - Humira (adalimumab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf.
4. Humira. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000481/WC500050869.pdf.
5. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>.
6. *Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)*. Warszawa 2009f.
7. Charakterystyka produktu leczniczego - Enbrel (etanercept). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf.
8. Papp K, Thaci D, Landells I, i in. Study Design and Baseline Characteristics from a Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Adalimumab versus Methotrexate Treatment in Pediatric Patients with Chronic Plaque Psoriasis. 4th Congress of the Psoriasis International Network in Paris.
9. Papp K, Thaci D, Marcoux D, i in. Efficacy and Safety of Adalimumab Versus Methotrexate Treatment in Pediatric Patients With Severe Chronic Plaque Psoriasis: Results From the 16-Week, Randomized, Double-Blind Period of a Phase 3 Study. Poster to be presented at the 23rd World Congress of Dermatology; June 8–13, 2015; Vancouver, Canada.
10. Extension of indication variation assessment report Invented name: Humira International non-proprietary name: adalimumab Procedure No. EMEA/H/C/000481/II/0134 Marketing authorisation holder (MAH): AbbVie Ltd. European Medicines Agency.
11. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, i in. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *The New England Journal of Medicine*. 2008;k; 358(3):241–251.
12. Assessment report for Enbrel International Nonproprietary Name: Etanercept Procedure No. Type II variation EMEA/H/C/262/II/134. European Medicine Agency.
13. Assessment Report for Enbrel. International Nonproprietary Name: INN- etanercept Procedure No. EMEA/H/C/262/II/94. European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use.
14. Enbrel (etanercept) for the Treatment of Pediatric Plaque Psoriasis. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration.
15. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf (4.4.2012)o).
16. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://isap.sejm.gov.pl/Download?id=WDU20111220696&type=2>.
17. GUS. Trwanie życia w 2014 roku. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2014-r-,2,9.html>.
18. Stan zdrowia ludności Polski w 2009 r. - raport GUS. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosc-polski-w-2009-r,6,5.html>.
19. Prognoza ludności na lata 2014-2050 (opracowana 2014 r.) - raport GUS. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html>.
20. Zarządzenie Nr 59/201/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-592011dgl,4622.html>.
21. Projekt programu lekowego „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L40)”.
22. Żerda I, Fundament T, Nieszczyński G. Analiza ekonomiczna. Adalimumab w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w leczeniu chorych na łuszczycę. HTA Consulting 2015.

23. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, i in. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *British Journal of Dermatology*. 2015;w; 172(1):244–252.
24. Arcese A, Aste N, Bettacchi A, i in. Treating Psoriasis with Etanercept in Italian Clinical Practice. *Clinical Drug Investigation*. 2010;x; 30(8):507–516.
25. Barrera MV, Habicheyn S, Mendiola MV, i in. Etanercept in the treatment and retreatment of psoriasis in daily clinical practice. *European Journal of Dermatology: EJD*. 2008;y; 18(6):683–687.
26. Żerda I, Lembas A, Nieszczyński G. Analiza wpływu na budżet. Adalimumab w porównaniu z innymi lekami biologicznymi w leczeniu chorych na łuszczycę. HTA Consulitng 2015.
27. Langley RG, Paller AS, Hebert AA, i in. Patient-reported outcomes in pediatric patients with psoriasis undergoing etanercept treatment: 12-week results from a phase III randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;aa; 64(1):64–70.
28. Shikiar R, William MK, Okun MM, i in. The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2006;ab; 4:71.
29. Spandonaro F, Ayala F, Berardesca E, i in. The Cost Effectiveness of Biologic Therapy for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis in Real Practice Settings in Italy. *BioDrugs*. 2014;ac; 28(3):285–295.
30. Interaktywnego Kompendium Analiz Refundacyjnych z prognozowaniem (IKARPro) - strona główna. <http://www.ikarpro.pl/>.
31. Zarządzenie NR 36/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lipca 2015 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-362015dgl,6387.html>.
32. Reich A, Szepietowski J. Postępowanie z chorymi na łuszczycę: ocena postaw i zachowań lekarzy oddziałów dermatologicznych w codziennej praktyce lekarskiej. *Dermatologia Kliniczna*. 2011;af; 2(13):57–68.
33. Indeks ATC/DDD. WHO. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (2.2.2010)ag).
34. 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. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-792014dsoz,6342.html>.
35. GUS. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010-2012. <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2010-2012,281,1.html> (1.1.2015)ai).
36. Briggs A. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford 2006aj.
37. Raport NICE 2009 dotyczący efektywności klinicznej i kosztowej ustekinumabu (Stelara) w leczeniu łuszczycy plackowatej. <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/1819.pdf> (23.8.2011). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12038/44213/44213.pdf> (8.8.2011)ak).
38. PubMed home. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (8.8.2011)al).
39. CEA Registry Home. <https://research.tufts-nemc.org/cear/default.aspx> (9.9.2010)am).
40. NHS Evidence - Search Engine for Evidence in Health and Social Care. <https://www.evidence.nhs.uk/> (1.1.2012)an).
41. THE ISPOR RESEARCH DIGEST - Search Page. http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp (1.1.2012)ao).
42. AOTMiT. Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://www.aotm.gov.pl/bip/>.
43. PBAC Consideration Humira (adalimumab). <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/adalimumab-psd-03-2013.pdf;jsessionid=kon95ccgxtmk11uqjsi8cvyly/>.
44. Woolacott N, Hawkins N, Mason A, i in. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technology Assessment*. 2006;ar; 10(46):
45. Lee A, Gregory V, Gu Q, i in. Cost-effectiveness of secukinumab compared to current treatments for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in Canada. 2Novartis Pharmaceuticals Canada.

11. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Charakterystyka początkowa w populacji docelowej	25
Tabela 2.	Charakterystyka początkowa w populacji docelowej w wieku 4-8 lat	26
Tabela 3.	Dawkowanie leków biologicznych uwzględnione w analizie	26
Tabela 4.	Dawkowanie leków biologicznych – wartości stosowane w analizie.....	27
Tabela 5.	Parametry efektywności dla odpowiedzi PASI50, PASI75 i PASI90 dla ADA i ETA w momencie oceny odpowiedzi na leczenie	35
Tabela 6.	Parametrów rozkładu Weibulla dla czasu trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi (parametry regresji liniowej) – analiza podstawowa.....	39
Tabela 7.	Parametrów rozkładu Weibulla dla czasu trwania terapii poszczególnymi lekami biologicznymi (parametry regresji liniowej) – analiza wrażliwości	40
Tabela 8.	Parametry krzywej czasu do nawrotu choroby – analiza podstawowa	43
Tabela 9.	Parametry krzywej czasu do nawrotu choroby – analiza wrażliwości.....	44
Tabela 10.	Współczynniki śmiertelności dla pacjentów z łuszczycą.....	45
Tabela 11.	Zmiana użyteczności stanów zdrowia w zależności od odpowiedzi w skali PASI oraz wartość bazowa - podsumowanie	47
Tabela 12.	Wycena adalimumabu na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualnego na dzień 1 lipca 2015 roku [5].....	48
Tabela 13.	Cena jednostkowa adalimumabu – wartości zastosowane w obliczeniach	49
Tabela 14.	Ceny etanerceptu uwzględnione w analizie.....	49
Tabela 15.	Koszt 1 mg etanerceptu uwzględniony w analizie	50
Tabela 16.	Koszty podania leków.....	50
Tabela 17.	Koszty monitorowania terapii.....	51
Tabela 18.	Koszt kwalifikacji do programu lekowego	51
Tabela 19.	Charakterystyka interwencji dla leczenia metotreksatem	52
Tabela 20.	Charakterystyka interwencji dla leczenia metotreksatem	52
Tabela 21.	Koszty monitorowania terapii wspomagającej	53
Tabela 22.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	62
Tabela 23.	Wyniki analizy kosztów – koszty leków, analiza CMA z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego [zł]	64
Tabela 24.	Szczegółowe wyniki analizy kosztów – analiza CMA z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego [zł]	65
Tabela 25.	Cena progowa - analiza CMA z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego	65
Tabela 26.	Wyniki analizy kosztów – koszty leków, analiza CMA bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego [zł].....	65
Tabela 27.	Szczegółowe wyniki analizy kosztów – analiza CMA bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego [zł]	65
Tabela 28.	Cena progowa - analiza CMA bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego	66
Tabela 29.	Wyniki analizy kosztów – koszty leków, analiza CMA dodatkowe obliczenia dla pacjentów poniżej 6 r.ż., perspektywa płatnika publicznego [zł].....	67
Tabela 30.	Szczegółowe wyniki analizy kosztów – analiza CMA dodatkowe obliczenia dla pacjentów poniżej 6 r.ż., perspektywa płatnika publicznego [zł].....	67
Tabela 31.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	68
Tabela 32.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – analiza CMA z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego.....	69
Tabela 33.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – analiza CMA bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego.....	70
Tabela 34.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	89

Tabela 35.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie MEDLINE (przeszukanie podstawowe)	92
Tabela 36.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazach CEAR, NHS Evidence oraz ISPOR	92
Tabela 37.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie AOTMiT	93
Tabela 38.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie MEDLINE (przeszukanie uzupełniające)	93
Tabela 39.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie MEDLINE (przeszukanie podstawowe)	96
Tabela 40.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie MEDLINE	96
Tabela 41.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie MEDLINE (doszukanie)	97
Tabela 42.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących czasu przeżycia pacjentów z łuszczycą	99
Tabela 43.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących czasu trwania terapii biologicznej oraz czasu trwania remisji u pacjentów z łuszczycą pospolitą	99
Tabela 44.	Wyniki analizy kosztów – koszty leków, analiza CMA z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów [zł]	100
Tabela 45.	Szczegółowe wyniki analizy kosztów – analiza CMA z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów [zł]	100
Tabela 46.	Cena progowa - analiza CMA z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	100
Tabela 47.	Wyniki analizy kosztów – koszty leków, analiza CMA bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów [zł]	101
Tabela 48.	Szczegółowe wyniki analizy kosztów – analiza CMA bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów [zł]	101
Tabela 49.	Cena progowa - analiza CMA bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	101
Tabela 50.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – analiza CMA z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	101
Tabela 51.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – analiza CMA bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	102
Tabela 52.	Wyniki oceny klinicznej [lata]	103
Tabela 53.	Wyniki analizy kosztów – koszty leków, analiza CUA z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego [zł]	103
Tabela 54.	Szczegółowe wyniki analizy kosztów – analiza CUA z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego [zł]	103
Tabela 55.	Wartość współczynnika ICUR - analiza CUA z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego [zł]	104
Tabela 56.	Wartości współczynników CUR - analiza CUA bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego [zł]	104
Tabela 57.	Cena progowa dla współczynnika ICUR - analiza CUA z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego	104
Tabela 58.	Cena progowa dla współczynników CUR - analiza CUA z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego	104
Tabela 59.	Wyniki analizy kosztów – koszty leków, analiza CUA bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego [zł]	105
Tabela 60.	Szczegółowe wyniki analizy kosztów – analiza CUA bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego [zł]	105
Tabela 61.	Wartość współczynnika ICUR - analiza CUA bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego [zł]	105
Tabela 62.	Wartości współczynników CUR - analiza CUA bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego [zł]	106
Tabela 63.	Cena progowa dla współczynnika ICUR - analiza CUA bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego	106
Tabela 64.	Cena progowa dla współczynników CUR - analiza CUA bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego	106

Tabela 65.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – analiza CUA z uwzględnieniem RSS, wyniki bezwzględne, perspektywa płatnika publicznego	109
Tabela 66.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – analiza CUA z uwzględnieniem RSS, wyniki inkrementalne, perspektywa płatnika publicznego	110
Tabela 67.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – analiza CUA bez uwzględnienia RSS, wyniki bezwzględne, perspektywa płatnika publicznego	111
Tabela 68.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – analiza CUA bez uwzględnienia RSS, wyniki inkrementalne, perspektywa płatnika publicznego	112
Tabela 69.	Wyniki analizy kosztów – koszty leków, analiza CUA z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów [zł]	113
Tabela 70.	Szczegółowe wyniki analizy kosztów – analiza CUA z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów [zł]	113
Tabela 71.	Wyniki analizy kosztów-użyteczności – ICUR, analiza CUA z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów [zł]	113
Tabela 72.	Wartości współczynników CUR - analiza CUA bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego [zł]	113
Tabela 73.	Cena progowa ADA - analiza CUA z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	113
Tabela 74.	Wyniki analizy kosztów – koszty leków, analiza CUA bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów [zł]	114
Tabela 75.	Szczegółowe wyniki analizy kosztów – analiza CUA bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów [zł]	114
Tabela 76.	Wyniki analizy kosztów-użyteczności – ICUR, analiza CUA bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów [zł]	114
Tabela 77.	Wartości współczynników CUR - analiza CUA bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego [zł]	114
Tabela 78.	Wyniki analizy kosztów-użyteczności – cena progowa, analiza CUA bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	114
Tabela 79.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – analiza CUA z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów [zł]	115
Tabela 80.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – analiza CUA bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów [zł]	116
Tabela 81.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – analiza CUA z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów [zł]	118
Tabela 82.	Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – analiza CUA bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów [zł]	118
Tabela 83.	Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym	120
Tabela 84.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego	123

Spis wykresów

Wykres 1.	Porównanie wartości odsetków pacjentów z odpowiedzią PASI75 na leczenie ADA i ETA w kolejnych punktach czasowych.....	34
Wykres 2.	Porównanie wartości odsetków pacjentów z odpowiedzią PASI50, PAI75 i PASI90 na leczenie ETA w kolejnych punktach czasowych.....	34
Wykres 3.	Czas trwania leczenia dla pacjentów wcześniej nieleczonych – badanie Gniadecki 2015	37
Wykres 4.	Czas trwania leczenia dla pacjentów wcześniej leczonych – badanie Gniadecki 2015.....	37
Wykres 5.	Czas trwania leczenia dla pacjentów wcześniej nieleczonych – badanie Esposito 2013	38
Wykres 6.	Czas trwania leczenia dla pacjentów wcześniej nieleczonych – badanie Menting 2014	38
Wykres 7.	Czas trwania leczenia dla pacjentów wcześniej leczonych – badanie Menting 2014	39
Wykres 8.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównania ADA vs ETA – z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego.....	107
Wykres 9.	Krzywa akceptowalności dla QALY dla porównania ADA i ETA – z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego.....	107
Wykres 10.	Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównania ADA vs ETA – z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego.....	108

Wykres 11. Krzywa akceptowalności dla QALY dla porównania ADA i ETA – z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego.....	109
Wykres 12. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównania ADA vs ETA – z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.....	115
Wykres 13. Krzywa akceptowalności dla QALY dla porównania ADA i ETA – z uwzględnieniem RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów.....	116
Wykres 14. Płaszczyzna opłacalności dla QALY w porównania ADA vs ETA – bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	117
Wykres 15. Krzywa akceptowalności dla QALY dla porównania ADA i ETA – bez uwzględnienia RSS, perspektywa płatnika publicznego.....	117

Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram modelu Markowa.....	61
Rysunek 2. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego baz informacji medycznych.....	95
Rysunek 3. Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego baz informacji medycznych.....	98

12. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 34.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 2.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Ceny, poziom i sposób finansowania zgodne z obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującym w lipcu 2015 roku (rozdział 2.10)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4, 13.2.1, 13.3.1.1, 13.3.2.1
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5, 13.2.2, 13.3.1.2, 13.3.1.3, 13.3.2.2, 13.3.2.3
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. 13.1.1, 13.5
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4, 13.2.1, 13.3.1.1, 13.3.2.1,
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości prognozy, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2, 3, 4
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Rozdz. 4, 5, 13.2
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Rozdz. 4, 5, 13.2

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	8. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
	9. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	10. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia
	11. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)
	12. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.11
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. 2.9, 13.1.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
13. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 5, 13.2.2, 13.3.1.3, 13.3.2.3
14. uzasadnienie zakresów zmienności	
15. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
16. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 4, 5, 13.3.1
17. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 13.2, 13.3.2
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. 13.1.1, 13.1.2
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
18. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 10
19. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	

13. ANEKS

13.1. Strategie wyszukiwania

13.1.1. Analizy ekonomiczne

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

- bazę MEDLINE (przez PubMed) [38],
- bazę CEA Registry [39],
- bazę NHS Evidence [40],
- bazę ISPOR [41],
- bazę AOTMiT [42].

Przeszukanie wyżej wymienionych baz danych medycznych przeprowadzono w sposób systematyczny dnia 22 maja 2015 za pomocą odpowiednich strategii wyszukiwania. Zaimplementowane strategie zawierały słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz rozważane interwencje. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w poszczególnych bazach przedstawiono kolejno w poniższych tabelach.

Tabela 35.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie MEDLINE (przeszukanie podstawowe)

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	37
#4	juvenile OR child* OR pediatrics OR infants OR adolescent* OR paediatric	3494724
#3	adalimumab OR humira OR etanercept OR enbrel OR anti-TNF OR biologic OR "TNFR-Fc-fusion protein" OR "d2e7 ant body"	1259119
#2	psoriasis OR psoriasis OR psoriatic OR psoria*	39958
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR CEA OR CUA OR CMA OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discret event simulation" OR "economic review"	945365

Data przeszukania: 22 maja 2015 roku

Tabela 36.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazach CEAR, NHS Evidence oraz ISPOR

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	CEAR	NHS Evidence	ISPOR
#1	psoriasis	19	61	131

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	CEAR	NHS Evidence	ISPOR
#2	adalimumab	27	87	242
#3	humira	3	7	2
#4	etanercept	36	66	255
#5	enbrel	4	5	4

Data przeszukania: 22 maja 2015 roku

Tabela 37.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie AOTMiT

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wyniki
#1	łuszczycza	12
#2	adalimumab	24
#3	Humira	20

Data przeszukania: 22 maja 2015 roku

W wyniku przeszukania baz informacji medycznych odnaleziono łącznie 1042 publikacje (w tym powtarzające się tytuły). Selekcja odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów nie pozwoliła na zidentyfikowanie żadnej analizy przeprowadzonej w populacji dzieci. W związku z powyższy przeprowadzono dodatkowe przeszukanie bez ograniczenia wieku w analizowanej populacji. Z baz CEAR, NHS Evidence, ISPOR oraz AOTMiT, z uwagi na brak ograniczeń dotyczącej populacji dzieci w strategii wyszukiwania, przeanalizowano te same pozycje co w podstawowym przeszukaniu. Strategię i wynik wyszukania w bazie MEDLINE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie MEDLINE (przeszukanie uzupełniające)

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#4	#1 AND #2 AND #3	251
#3	adalimumab OR humira OR etanercept OR enbrel OR anti-TNF OR biologic OR "TNFR-Fc-fusion protein" OR "d2e7 ant body"	1259119
#2	psoriasis OR psoriases OR psoriatic OR psoria*	39958
#1	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR cost-minimization OR "cost minimization" OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR CEA OR CUA OR CMA OR "decision tree" OR "Markov model" OR "DES" OR "discret event simulation" OR "economic review"	945365

Data przeszukania: 22 maja 2015 roku

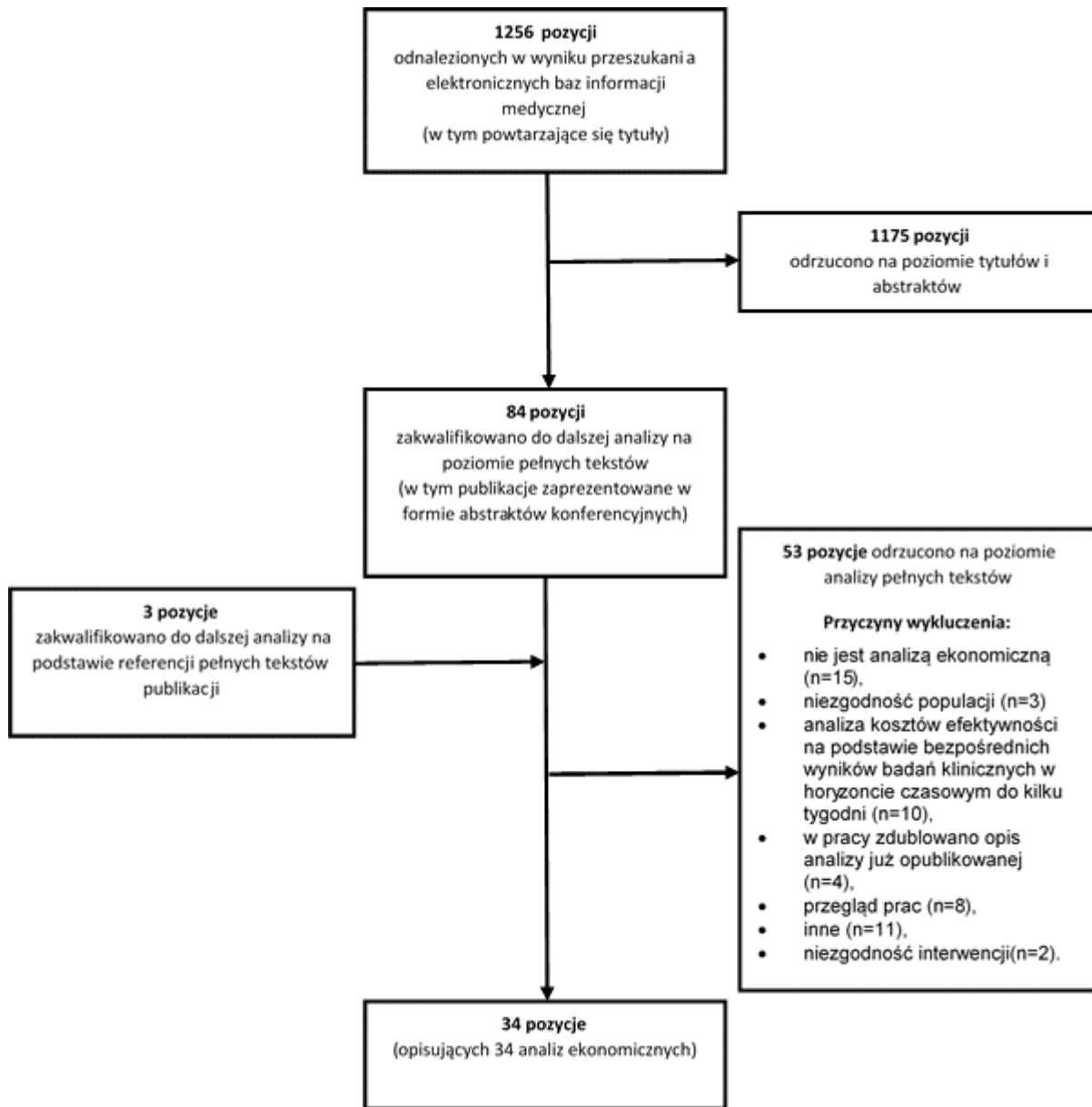
W wyniku przeszukania baz informacji medycznych bez ograniczeń wiekowych w analizowanej populacji odnaleziono łącznie 1256 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Po dokonaniu wstępnej

selekcji odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów, przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na tym etapie przeprowadzono również przeszukanie w oparciu o cytowane źródła danych nieodnalezionych we wcześniejszych etapach przeszukania. Łącznie do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 84 pozycje (po uwzględnieniu prac odnalezionych w oparciu o cytowane źródła).

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego publikacji pozwoliła na wyodrębnienie 34 analiz ekonomicznych dotyczących stosowania leczenia biologicznego w populacji pacjentów z łuszczycą. Do analizy dopuszczono wszystkie odnalezione analizy ekonomiczne przeprowadzone w populacji pacjentów z łuszczycą w stopniu umiarkowanym lub ciężkim. W większości odnalezionych analiz umiarkowana łuszczycą obejmowała pacjentów z wartością współczynnika PASI ≥ 10 (o ile zdefiniowano).

Dokładny sposób przeprowadzonej selekcji odnalezionych analiz ekonomicznych przedstawiono na Rysunek 2.

Rysunek 2.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego baz informacji medycznych



13.1.2. Użyteczności

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

- bazę MEDLINE (przez PubMed) [38],
- bazę CEA Registry [39].

Przeszukanie wyżej wymienionych baz danych medycznych przeprowadzono w sposób systematyczny dnia 4 maja 2015. Zaimplementowana strategia w bazie Medline zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową odnoszące się do terminów „użyteczności” oraz „jakości

życia”. Bazę CEAR przeszukano po słowie klucz określającym jednostkę chorobową. Szczegółowy opis strategii oraz wyniki przeprowadzonego przeszukania w obu bazach przedstawiono w poniższych tabelach

Tabela 39.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie MEDLINE (przeszukanie podstawowe)

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	107
#4	juvenile OR child* OR pediatrics OR infants OR adolescent* OR paediatric	3 486 506
#3	DLQI OR "dermatology life quality index" OR PASI OR "psoriasis area and severity index"	3 192
#2	psoriasis OR psoriasis OR psoriatic OR psoria*	39 849
#1	utilities OR utility or SF-36 or SF36 OR "SF 36" OR SF-6D OR EuroQol OR EQ5D or EQ-5D OR "EQ 5D" OR QoL OR QALY OR QUALY OR QLY OR Quality-of-Life OR preferences OR TTO OR "time trade off" OR SG OR "standard gamble"	437 214
Data przeszukania: 4 maja 2015 roku		

Tabela 40.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie MEDLINE

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#5	psoriasis	19
#4	PASI	11
#3	DLQI	3
#4	CDLQI	0
Data przeszukania: 4 maja 2015 roku		

W wyniku systematycznego przeszukania obu baz informacji medycznych odnaleziono łącznie 140 publikacji (w tym powtarzające się tytuły). Po dokonaniu wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Na etapie tym przeprowadzono również ponowne przeszukanie w oparciu o cytowane źródła danych nieodnalezione we wcześniejszych etapach przeszukania (w tym przeszukanie referencji odnalezionych przeglądów badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia i jakości życia). Łącznie do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 12 pozycji.

Selekcja na poziomie pełnych tekstów odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeszukania publikacji pozwoliła na wyodrębnienie 1 publikacji, w której wyznaczono zależności między odpowiedzią PASI a zmianą wartości współczynnika DLQI. Nie zidentyfikowano natomiast żadnego badania pozwalającego na określenie użyteczności mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz badania umożliwiającego wyznaczenie zależności między CDLQI a EQ-5D. W związku z powyższym zdecydowano o wykorzystaniu w analizie danych dotyczących użyteczności bez ograniczenia wieku analizowanej populacji. Posłużono się danymi wykorzystanymi w analizie

ekonomicznej dla preparatu Humira w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą w Polsce opracowanej na zlecenie Zamawiającego w kwietniu 2015 roku [22] oraz dodatkowo przeprowadzono doszukanie badań, które mogły opisywać analizowany parametr a które ukazały się po złożeniu powyższego wniosku. Strategię i wynik doszukania w bazie MEDLINE przedstawiono w poniższej tabeli.

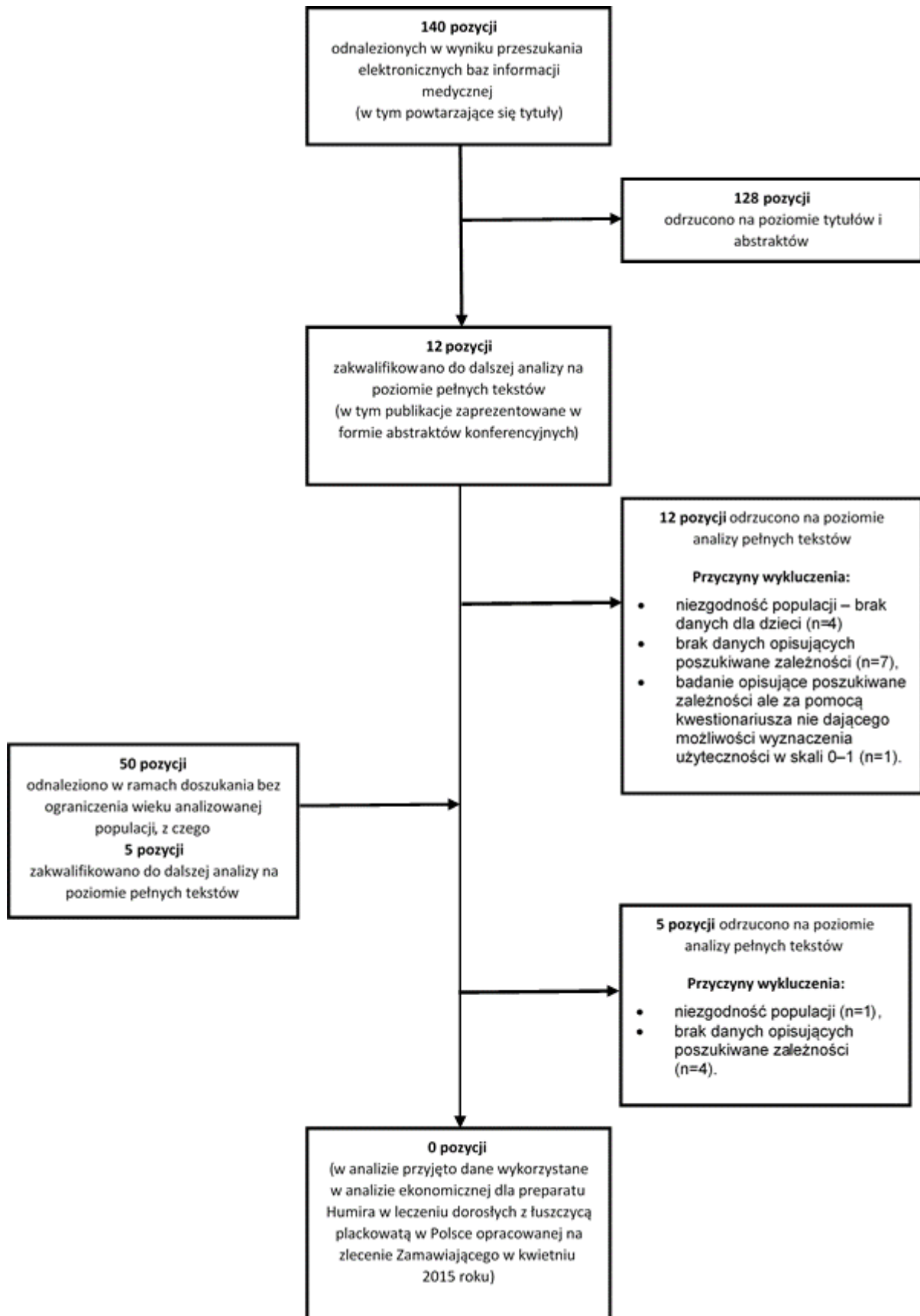
Tabela 41.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie MEDLINE (doszukanie)

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#4	#1 AND #2 AND #3 Filters: Publication date from 2015/01/01	50
#3	DLQI OR "dermatology life quality index" OR PASI OR "psoriasis area and severity index"	3 256
#2	psoriasis OR psoriases OR psoriatic OR psoria*	40 256
#1	utilities OR utility or SF-36 or SF36 OR "SF 36" OR SF-6D OR EuroQoL OR EQ5D or EQ-5D OR "EQ 5D" OR QoL OR QALY OR QUALY OR QLY OR Quality-of-Life OR preferences OR TTO OR "time trade off" OR SG OR "standard gamble"	444 981
Data przeszukania: 8 lipca 2015 roku		

W wyniku doszukania zidentyfikowano 50 publikacji. Selekcja odnalezionych doniesień naukowych na poziomie tytułów i abstraktów nie pozwoliła na zidentyfikowanie żadnej analizy opisującej poszukiwanych wartości.

Na Rysunek 4 przedstawiono dokładny sposób selekcji odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego prac.

Rysunek 3.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego baz informacji medycznych



13.1.3. Czas przeżycia pacjentów z łuszczycą

W celu odnalezienia danych dotyczących śmiertelności pacjentów z ciężką postacią łuszczycy pospolitej lekami biologicznymi, przeszukano bazę Medline przez PubMed [38].

Zastosowaną strategię wyszukiwania zastosowaną w bazie Medline przedstawiono w poniższej tabeli. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 26 maja 2015 roku.

Tabela 42.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących czasu przeżycia pacjentów z łuszczycą

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#4	#1 AND #2 AND #3	67
#3	juvenile OR child* OR pediatrics OR infants OR adolescent* OR paediatric	3 496 080
#2	mortality OR "death rate" OR SMR OR "risk of death" OR "survival rate"	944 093
#1	psoriasis OR psoriases OR psoriatic OR psoria*	39 980
Data przeszukania: 26 maja 2015		

13.1.4. Czas trwania terapii biologicznej i czas do nawrotu

W celu odnalezienia danych dotyczących utraty odpowiedzi na leczenie i czasu trwania remisji u pacjentów pediatrycznych z ciężką postacią łuszczycy pospolitej leczonych biologicznie, przeszukano bazę Medline przez PubMed [38].

Zastosowaną strategię wyszukiwania zastosowaną w bazie Medline przedstawiono w poniższej tabeli. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 2 lipca 2015 roku.

Tabela 43.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących czasu trwania terapii biologicznej oraz czasu trwania remisji u pacjentów z łuszczycą pospolitą

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	280
#4	juvenile OR child* OR pediatrics OR juvenile OR child* OR pediatrics OR infants OR adolescent* OR paediatric OR infants OR adolescent* OR paediatric	3 513 928
#3	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR cross-sectional OR "cross sectional" OR register OR longitudinal OR population-based OR prospective OR retrospective OR cohort OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database	3 307 007
#2	recurrence OR rebound OR exacerbation OR relapse OR retreatment OR re-treatment OR reinitiation OR withdrawal OR termination OR "time of therapy" OR "time of treatment" OR "time treatment" OR "therapy duration" OR "duration therapy" OR "duration treatment" OR "treatment duration" OR stop OR cessation OR continuat* OR continuation OR interruption OR discontinuat* OR discontinuation OR "drug survival" OR reintroduced OR intermittent OR interruption OR reintroduction OR intermittently OR interrupted	1 870 195
#1	psoriasis OR psoriases OR psoriatic OR psoria*	40 229
Data przeszukania: 2 lipca 2015		

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

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

[Redacted text]

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

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

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

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

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

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

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

	Koszty		Skutki		Wzrost		Zmniejszenie	
	Wzrost	Zmniejszenie	Wzrost	Zmniejszenie	Wzrost	Zmniejszenie	Wzrost	Zmniejszenie
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								
30								
31								
32								
33								
34								
35								
36								
37								
38								
39								
40								
41								
42								
43								
44								
45								
46								
47								
48								
49								
50								
51								
52								
53								
54								
55								
56								
57								
58								
59								
60								
61								
62								
63								
64								
65								
66								
67								
68								
69								
70								
71								
72								
73								
74								
75								
76								
77								
78								
79								
80								
81								
82								
83								
84								
85								
86								
87								
88								
89								
90								
91								
92								
93								
94								
95								
96								
97								
98								
99								
100								

Wzrost

	Koszty		Skutki		Wzrost		Zmniejszenie	
	Wzrost	Zmniejszenie	Wzrost	Zmniejszenie	Wzrost	Zmniejszenie	Wzrost	Zmniejszenie
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								
30								
31								
32								
33								
34								
35								
36								
37								
38								
39								
40								
41								
42								
43								
44								
45								
46								
47								
48								
49								
50								
51								
52								
53								
54								
55								
56								
57								
58								
59								
60								
61								
62								
63								
64								
65								
66								
67								
68								
69								
70								
71								
72								
73								
74								
75								
76								
77								
78								
79								
80								
81								
82								
83								
84								
85								
86								
87								
88								
89								
90								
91								
92								
93								
94								
95								
96								
97								
98								
99								
100								

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Kod	Kategoria 1		Kategoria 2		Kategoria 3		Kategoria 4	Kategoria 5
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2		
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								
30								
31								
32								
33								
34								
35								
36								
37								
38								
39								
40								
41								
42								
43								
44								
45								
46								
47								
48								
49								
50								
51								
52								
53								
54								
55								
56								
57								
58								
59								
60								
61								
62								
63								
64								
65								
66								
67								
68								
69								
70								
71								
72								
73								
74								
75								
76								
77								
78								
79								
80								
81								
82								
83								
84								
85								
86								
87								
88								
89								
90								
91								
92								
93								
94								
95								
96								
97								
98								
99								
100								

13.4. Parametry modelu

Tabela 83.
Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
Deterministic	1					Określa, czy przeprowadzona analiza jest deterministyczna
Probabilistic	0					Określa, czy przeprowadzona analiza jest probabilistyczna
NumberOfSimulations	10 000					Liczba symulacji w analizie probabilistycznej
TimeHorizon	5				10	Horyzont czasowy analizy
Threshold	119 577 PLN					Próg opłacalności
AcceptabilityCurveMax	500 000					Maksymalna wartość progu dla krzywych akceptowalności
AcceptabilityCurveInterval	5 000					Jednostka na poziomej osi wykresu krzywych opłacalności
CostDiscountRate	5,00%					Stopa dyskontowa dla kosztów
OutcomeDiscountRate	3,50%					Stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych
DiscontinuationRemission	1					Opcja dotycząca przerywania terapii w przypadku remisji
ResponseDefinition	3					Definicja odpowiedzi na leczenie
DiscontinuationCoefficientVaried	FAŁSZ					Parametr pomocniczy
DiscontinuationRule	1					Opcja dotycząca częstości przerywania terapii
EffectivenessModeling	1					Opcja dotycząca sposobu modelowania efektywności ADA w 4., 8. i 12. tygodniu terapii
MaxTherapyDuration	1					Opcja dotycząca maksymalnego czasu leczenia
TimeToControlLoss	1					Opcja dotycząca czasu do nawrotu choroby w przypadku przerwania terapii biologicznej
Dosage	1					Opcja dotycząca dawkowania leków

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
VAT	8%					Stawka podatku VAT
Margin	5%					Marża hurtowa
AnalysisType	1					Opcja dotycząca typu analizy ekonomicznej
CheckTimeADA	16					Moment sprawdzania pierwszej odpowiedzi na leczenie adalimumabem
CheckTimeETA	12					Moment sprawdzania pierwszej odpowiedzi na leczenie etanerceptem
TherapyDurationMAX_ADA	104					Maksymalny czas leczenia adalimumabem
TherapyDurationMAX_ETA	24					Maksymalny czas leczenia etanerceptem
PatientAge	44,59	2,56	normal	44,59	2,56	Średni wiek pacjentów
FemaleProportion	31,73%	7,46%	beta	12,04	25,91	Odsetek kobiet wśród pacjentów
PatientWeight	88,79	10,08	normal	88,79	10,08	Średnia masa ciała pacjentów
PatientWeightSD	20,34					Odchylenie standardowe masy ciała pacjentów
DrugCostETA	20,98 PLN					Koszt 1 mg etanerceptu
DrugCostPLC	0,11 PLN					Koszt 1 mg dla terapii wspomagającej
DrugAdministrationCostADA	104,00 PLN					Koszt podania adalimumabu
DrugAdministrationCostETA	104,00 PLN					Koszt podania etanerceptu
DrugAdministrationCostPLC	0,00 PLN					Koszt podania dla terapii wspomagającej
MonitoringCostADA	748,00 PLN					Koszt monitorowania terapii adalimumabem
MonitoringCostETA	748,00 PLN					Koszt monitorowania terapii etanerceptem
MonitoringCostPLC	140,04 PLN					Koszt monitorowania terapii wspomagającej
QualificationCostADA	325,00 PLN					Koszt kwalifikacji do leczenia adalimumabem
QualificationCostETA	325,00 PLN					Koszt kwalifikacji do leczenia etanerceptem

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
QualificationCostPLC	0,00 PLN					Koszt kwalifikacji do terapii wspomagającej
DrugDose1ADA	80 mg					Początkowa dawka adalimumabu
DrugDose1ETA	50 mg					Początkowa dawka etanerceptu
DrugDose1PLC	1					Początkowa dawka dla terapii wspomagającej
DrugDose2ADA	40 mg					Dawka adalimumabu w drugim i kolejnych kursach leczenia (w pojedynczym podaniu)
DrugDose2ETA	50 mg					Dawka etanerceptu w drugim i kolejnych kursach leczenia (w pojedynczym podaniu)
DrugDose2PLC	1					Dawka dla terapii wspomagającej w drugim i kolejnych kursach leczenia (w pojedynczym podaniu)
Wastage	FAŁSZ					Parametr określający uwzględnienie niewykorzystanej części leków
SMR	1,37	0,1487	lognormal	0,31	0,1487	Współczynnik śmiertelności
DiscontinuationCoefficient_ParA_ADA	0,85	0,0213	normal	0,85	0,0213	Współczynnik kierunkowy w regresji liniowej służący do oszacowania parametrów krzywej Weibulla dla utraty odpowiedzi na leczenie dla adalimumabu
DiscontinuationCoefficient_ParA_ETA	0,85	0,0207	normal	0,85	0,0207	Współczynnik kierunkowy w regresji liniowej służący do oszacowania parametrów krzywej Weibulla dla utraty odpowiedzi na leczenie dla etanerceptu
DiscontinuationCoefficient_ParB_ADA	-3,70	0,0791	normal	-3,70	0,0791	Wyraz wolny w regresji liniowej służący do oszacowania parametrów krzywej Weibulla dla utraty odpowiedzi na leczenie dla adalimumabu
DiscontinuationCoefficient_ParB_ETA	-3,43	0,0769	normal	-3,43	0,0769	Wyraz wolny w regresji liniowej służący do oszacowania parametrów krzywej Weibulla dla utraty odpowiedzi na leczenie dla etanerceptu
RemissionCoefficient_ParA_ADA	1,82	0,2049	normal	1,82	0,2049	Współczynnik kierunkowy w regresji liniowej służący do oszacowania parametrów krzywej Weibulla dla czasu trwania remisji dla adalimumabu
RemissionCoefficient_ParA_ETA	1,82	0,2049	normal	1,82	0,2049	Współczynnik kierunkowy w regresji liniowej służący do oszacowania parametrów krzywej Weibulla dla czasu trwania remisji dla etanerceptu
RemissionCoefficient_ParB_ADA	-3,81	0,4304	normal	-3,81	0,4304	Wyraz wolny w regresji liniowej służący do oszacowania parametrów krzywej Weibulla dla czasu trwania remisji dla adalimumabu
RemissionCoefficient_ParB_ETA	-3,81	0,4304	normal	-3,81	0,4304	Wyraz wolny w regresji liniowej służący do oszacowania parametrów krzywej Weibulla dla czasu trwania remisji dla etanerceptu

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
BaselineUtility	0,62	0,0270	beta	199,64	124,36	Bazowa wartość użyteczności stanu zdrowia pacjentów
Utility1	0,04	0,0351	beta	0,96	25,97	Zmiana użyteczności stanu zdrowia pacjentów z brakiem odpowiedzi PASI50
Utility2	0,20	0,0458	beta	15,04	60,15	Zmiana użyteczności stanu zdrowia pacjentów z odpowiedzią PASI50-75
Utility3	0,25	0,369	beta	34,13	102,38	Zmiana użyteczności stanu zdrowia pacjentów z odpowiedzią PASI75-90
Utility4	0,25	0,369	beta	34,13	102,38	Zmiana użyteczności stanu zdrowia pacjentów z odpowiedzią PASI90
PASI_LEKx; LEK = ADA, ETA x = 4,8,10,12,16	Wartości odpowiednich parametrów dostępne w pliku excelowskim				Wektor zawierający wartości prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi PASI (PASI50, PASI75 i PASI90) i informację o jego rozkładzie dla danego leku i tygodnia terapii	

13.5. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 84.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Analiza ekonomiczna do zlecenia 009/2015 [121] CUA i CMA	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą pospolitą nieodpowiadający na leczenie systemowe i naświetlanie	1. INF, 2. ADA, 3. UST, 4. ETA	Model Markowa	Dożywotni, 4 tygodnie	Polska, płatnik publiczny oraz płatnik publiczny i pacjenci	QALY: 1. 12,91 2. 12,89 3. 12,95 4. 12,70 ICUR (PLN/QALY) (płatnik publiczny): 1 vs 2: 2 858 637 zł 1 vs 3: 1 dominuje 1 vs 4: 199 192 zł ICUR (PLN/QALY) (płatnik publiczny i pacjent, względem (1)): 1 vs 2: 2 849 929 zł 1 vs 3: 1 dominuje 1 vs 4: 194 910 zł	3,5%

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Brazier 2009 [66] CUA	Dorośli pacjenci z ciężką łuszczycą popoliłą nieodpowiadający na leczenie systemowe i fototerapię	1. ETA, 2. UST	Model Markowa (na podstawie York Model)	10 lat, 3 miesiące	Kanada, Płatnik publiczny	QALY (średnioroczne): 1. 0,1419 2. 0,1494	5%
Carretero 2009 [67] CUA	Pacjenci z ciężką łuszczycą	1. ADA, 2. ETA 25 mg, 3. ETA 50 mg, 4. INF, 5. Leczenie wspomagające	Model Markowa	10 lat, 1 rok	Hiszpania, Płatnik publiczny	Różnice QALY względem (5): 1. 0,173 2. 0,100 3. 0,151 4. 0,216	bd
Chi 2013 [122] CEA	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą	1. ETA, 2. ADA, 3. UST 45 mg, 4. INF, 5. UST 90 mg, 6. PLC	bd	6 miesięcy	Tajwan, bd	ICER (\$/PASI75): 1: zdominowany 2 vs 6: \$21 315 3 vs 2: \$83 950 4 vs 3: \$68 175 5 vs 4: \$1 384 900	bd
Colombo 2009 [106] CUA	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą nieodpowiadający lub mający przeciwwskazania do leczenia systemowego	1. ETA 25 mg 2 x tyg., 2. Leczenie podstawowe	Model Markowa (na podstawie York Model)	10 lat, 12 tygodni	Włochy, Płatnik publiczny	QALY: Pacjenci z PASI ≥ 10 1. 6,778 2. 6,549 Pacjenci z PASI ≥ 20 1. 6,332 2. 6,100	3,5%
Goldberg 2008a [105] CEA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą	1. ADA, 2. ETA, 3. INF	Model Markowa	1 rok, 12 tygodni	USA, Płatnik publiczny	ICER (\$/PASI75): 1. 29 862 \$ 2. 31 773 \$ 3. 36 655 \$	bd
Gospodarevskaya 2009 [68] / NICE guidance [118]	Pacjenci z PASI >10 lub DLQI >10 nieodpowiadający lub mający przeciwwskazania do leczenia systemowego	1. ADA, 2. ETA 25 mg, 3. ETA 50 mg, 4. ETA 25 mg, terapia ciągła, 5. UST, 6. Leczenie wspomagające	Model ekonomiczny na podstawie York Model	bd	UK, Płatnik publiczny	QALY (różnica): 5 vs 6: 0,156	bd

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Greiner 2009 [100] CEA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą nieodpowiadający na leczenie systemowe lub z przeciwwskazaniami do takiego leczenia	1. ADA, 2. ETA, 3. INF, 4. Alefacept, 5. Efalizumab	Drzewo decyzyjne	36 tygodni	Szwajcaria, Płatnik publiczny	ICER (CHF/PASI75, względem terapii miejscowej): 1. 29 254 CHF 2. 35 399 CHF 3. 29 826 CHF 4. 48 762 CHF 5. 32 771 CHF	0%
Hankin 2005 [101] CEA	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą	1. INF, 2. ETA 50 mg, 2 x tyg.	bd	1 rok	USA, Płatnik publiczny	CER (\$/PASI50): 1. 15 964 \$ 2. 16 478 \$ CER (\$/PASI75): 1. 23 946 \$ 2. 24 717 \$	bd
Heinen-Kammerer 2007 [107] CUA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą pospolitą (PASI >10 i DLQI >10)	1. ETA 25 mg, 2 x tyg., 2. Leczenie miejscowe	Model Markowa	10 lat, 4 tygodnie	Niemcy, Poszerzona perspektywa płatnika	QALY (względem braku leczenia): PASI i DLQI >10: 1. 0,96 2. 0,82 PASI i DLQI >15: 1. 1,34 2. 1,13 PASI i DLQI >20: 1. 1,74 2. 1,37	bd
Tangwongsiri 2014 [123] CEA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą po niepowodzeniu terapii konwencjonalnej	1. INF, 2. ETA, 3. UST	Model Markowa	10 lat, 3 miesiące	Tajlandia, bd	Odpowiedź PASI75: 1. 78,85% 2. 51,17% 3. 68,90% Odpowiedź PASI90: 1. 52,29% 2. 23,62% 3. 40,02% QALY/rok: 1. 0,1448 2. 0,1392 3. 0,1564	3%

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Knight 2012 [69] CUA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą pospolitą	1. ADA, 2. ETA 50 mg, 1 x tyg., 3. Leczenie miejscowe	Model Markowa	10 lat, 12 tygodni	Szwecja, Perspektywa społeczna	QALY: 1. 6,74 2. 6,56 3. 5,97	5%
Lloyd 2009 [108] CUA	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą pospolitą	1. ETA 25 mg, 2 x tyg., 2. ETA 50 mg, 2 x tyg., 3. Leczenie miejscowe	Model Markowa	10 lat, 4 tygodnie	UK, Płatnik publiczny	Zyskane QALY (względem braku leczenia): 1. 1,37 2. 1,61 3. 0,70	3,5%
Loveman 2007 [17] CUA	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą pospolitą	1. INF, 2. ETA 25 mg, 2 x tyg., 3. Leczenie wspomagające	Model Markowa	10 lat	UK, Płatnik publiczny	Różnica QALY: 1 vs 2: 0,205	3,5%
Marcellusi 2012 [124] CUA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą	1. ADA, 2. UST 90 mg, 3. UST 45 mg, 4. INF, 5. ETA 50 mg, 6. ETA 25 mg	Drzewo decyzyjne	10 lat	Włochy, Płatnik publiczny	Uzyskane QALY: 1. 0,248 2. 0,258 3. 0,252 4. 0,267 5. 0,221 ICUR (€/QALY) względem braku leczenia: 1. € 52 583,24 2. € 52 846,01 3. € 54 997,35 4. € 56 141,13 5. € 77 611,31 6. € 78 194,02 ICUR (€/QALY) względem (1): 2. € 57 052,34 3. € 140 444,92 4. € 86 794,25 5. 1 dominuje 6. 1 dominuje	bd

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Morais 2010 [102] CEA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą	1. ADA, 2. ETA, 3. INF, 4. UST	Efekty zdrowotne: metaanaliza badań klinicznych	1 rok	Brazylia, Płatnik publiczny	Odpowiedź PASI75: 1. 59,0% 2. 52,2% 3. 80,5% 4. 75,0%	bd
Obando 2014 [125] CUA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą	1. UST 45 mg, 2. ETA 50 mg	Model Markowa	10 lat	Kostaryka, płatnik publiczny	Odpowiedź PASI75: 1. 67,5% 2. 56,8% Odpowiedź PASI90: 1. 36,4% 2. 23,1% QALY: 1. 3,85 2. 3,58 ICUR (\$/QALY): 1 vs 2: \$20 186	3,5%
PBAC Consideration Stelara (ustekinumab) 2009 [126] CUA	Pacjenci z ciężką łuszczycą plackowatą	1. UST, 2. ETA 100 mg, 3. ETA 50 mg, 4. INF	bd	5 lat	Australia, bd	ICUR (\$/QALY): 1 vs 3: \$15 000–\$45 000	bd
PBAC Consideration Enbrel (etanercept) 2006 [128] CUA	Pacjenci z ciężką łuszczycą plackowatą	1. ETA 25 mg, 2. Brak leczenia	bd	bd	Australia, bd	ICUR (\$/QALY): \$15 000–\$45 000	bd
PBAC Consideration Humira (adalimumab) 2013 [43] CUA	Pacjenci z umiarkowaną ($10 \leq \text{PASI} \leq 15$) łuszczycą po niepowodzeniu co najmniej dwóch terapii innych niż biologiczna	1. ADA, 2. Brak leczenia	Model Markowa	10 lat	Australia, bd	ICUR (\$/QALY): \$15 000–\$45 000	bd

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Pan 2011 [109] CUA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą nieodpowiadający na co najmniej jedno leczenie systemowe lub fototerapię	1. ETA, 2. UST	Model Markowa	10 lat, 3 miesiące	Kanada, Płatnik publiczny	Średni czas trwania terapii: 1. 2,35 lat 2. 2,77 lat Różnica QALY (roczna): 2 vs 1: 0,0046	5%
Riveros 2013 [130] CEA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą	1. ADA, 2. ETA, 3. INF, 4. UST	Model Markowa	3 lata, 3 miesiące	Brazylia, Płatnik publiczny	Odpowiedź PASI75: 1. 53,52% 2. 50,51% 3. 20,45% 4. 70,79% Odpowiedź PASI90: 1. 33,57% 2. 22,79% 3. 16,79% 4. 30,75%	bd
Ruano 2013 [131] CMA	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	1. ETA, 2. ADA	Analiza kosztów	1 rok	Hiszpania, perspektywa społeczna	Odpowiedź PASI75: 1. 80,0% 2. 85,7%	bd
Sawyer 2014 [132] CUA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą po niepowodzeniu terapii biologicznej	1. Leki biologiczne (ADA, ETA, INF, UST), 2. Terapia objawowa	Drzewo decyzyjne + model Markowa	10 lat, 1 rok	UK, Płatnik publiczny	QALY: 1. 0,804 2. 0,479 1 vs 2: 0,325 ICER (£/QALY): 1 vs 2: 17 681 £	3,5%
SMC infliksymab [110] CUA	Pacjenci z łuszczycą	1. ETA 25 mg, 2 x tyg. terapia ciągła, 2. ETA 25 mg terapia przerywana, 3. INF	Model opracowany na podstawie wytycznych NICE	10 lat	Szkocja, bd	ICER (£/PASI75): 3 vs 1: 27 354 £ 3 vs 2: 34 196 £	bd

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
SMC ustekinumab [111] CUA	Pacjenci z łuszczycą	1. ETA 25 mg, terapia ciągła, 2. ETA 50 mg, terapia ciągła, 3. ETA 25 mg, 4. UST	Model opracowany na podstawie wytycznych NICE	10 lat	Szkocja, bd	Różnice QALY: 4 vs 1: 0,0154 4 vs 2: 0,008 4 vs 3: 0,0233 ICER (£/PASI75): 4 vs 1: 97 063 £ 4 vs 2: 127 267 £ 4 vs 3: 99 743 £	bd
Tang 2007 [103] CEA	Pacjenci z łuszczycą	1. ETA, 2. INF	Drzewo decyzyjne	1 rok	USA, bd	Odpowiedź PASI50: 1. 78,5% 2. 89,4%	bd
Turner 2007 [112] CUA	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą oraz z przeciwwskazaniem, brakiem odpowiedzi, lub brakiem tolerancji na inne niż biologiczne leczenie systemowe	1. ADA, 2. ETA 25 mg, 3. ETA 50 mg 4. INF, 5. Efalizumab, 6. Leczenie wspomagające	Model Markowa	10 lat, 1 rok	UK, Płatnik publiczny	Różnice QALY względem (6): 1. 0,164 2. 0,110 3. 0,123 4. 0,182 5. 0,124	3,5%
Vargas-Valencia 2011 [104] CEA, CUA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą	1. ADA, 2. ETA, 3. INF, 4. UST	Drzewo decyzyjne	2 lata	Meksyk, Płatnik instytucjonalny	Odpowiedź PASI75: 1. 59,0% 2. 62,1% 3. 62,7% 4. 64,5% QALY: 1. 1,5554 2. 1,5633 3. 1,5650 4. 1,5695	5%
Verma 2010 [113] CUA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą	1. ETA, 2. UST	Model Markowa	5 lat, 12 tygodni	USA, Perspektywa płatnika (płatnik publiczny + płatnik prywatny)	Różnica QALY: 1 vs 2: -0,23	3,5%

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
Wang 2014 [133] CEA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą	1. ETA, 2. ADA, 3. UST, 4. Leczenie konwencjonalne	bd	2 lata	Tajwan, Płatnik publiczny	ICER(\$/PASI75) względem (4) po roku: 1. \$39 709 2. \$23 711 3. \$26 329 ICER(\$/PASI75) względem (4) po dwóch latach: 1. \$71 973 2. \$62 665 3. \$52 657	bd
Webber 2009 [114] CUA	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą (PASI i DLQI ≥ 10)	1. ADA, 2. ETA, 3. INF, 4. Leczenie miejscowe	Drzewo decyzyjne	10 lat	UK, Płatnik publiczny	ICER (£/QALY) względem (4): 1. 17 975 £ 2. 12 600 £ 3. 44 377 £	bd
Woolacott 2006 (York Model) [44] CUA	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą	1. ETA 25 mg, 2. ETA 50 mg, 3. Efalizumab, 4. Leczenie wspomagające	Model Markowa	10 lat, 1 rok	UK, Płatnik publiczny	Różnice QALY względem (4) 1. 0,116 2. 0,123 3. 0,112	1,5%
Lee 2015 [45] CUA	Dorośli pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą	1. Secukinumab 300 mg, 2. Secukinumab 150 mg, 3. UST 45 mg, 4. UST 90 mg, 5. ETA, 6. ADA, 7. INF, 8. Leczenie systemowe	Model Markowa	10 lat, 4 tygodnie	Kanada, Płatnik publiczny	QALY: 1.1,146 2.1,075 3.1,043 4.1,107 5.0,828 6.0,845 7.1,180 8.0,471 ICER (koszt/QALY): 1. \$87,368 2. Słabo zdominowany 3. Słabo zdominowany 4. Słabo zdominowany 5. Silnie zdominowany 6. Słabo zdominowany 7. \$1,039,403	5%

bd – brak danych