

ANALIZA EKONOMICZNA

IKSEKIZUMAB (TALTZ®) W TERAPII DOROSŁYCH PACJENTÓW Z ŁUSZCZYCĄ PLACKOWATĄ O NASILENIU UMIARKOWANYM DO CIĘŻKIEGO

Wersja 2.0



Analiza stanowi adaptację analizy ekonomicznej *Ikskizumab Cost-Effectiveness Model* opracowanej przez Mapi na zlecenie firmy Eli Lilly.

Dostosowanie modelu do warunków polskich zostało opracowane przez:

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: 16.03.2017

W dniu 4 października 2017 roku analizę uzupełniono o kwestie wskazane w ramach procesu oceny spełnienia minimalnych wymagań dla analiz HTA. Dokument otrzymał wtedy numer wersji 2.0.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

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

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Korekta obliczeniowa [REDACTED]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 18A
02-092 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	3
STRESZCZENIE	9
1. WPROWADZENIE	13
1.1. Cel	13
1.2. Problem zdrowotny	14
1.3. Interwencja oceniana	16
1.4. Komparatory	16
1.5. Uzasadnienie metodyki analizy	18
2. METODYKA	19
2.1. Technika analityczna	19
2.2. Struktura modelu	20
2.2.1. Informacje wstępne	20
2.2.2. Stany zdrowia i zasady przejścia pomiędzy stanami	20
2.2.3. Przypisanie użyteczności	21
2.3. Populacja docelowa	25
2.4. Porównywane interwencje / schematy dawkowania	25
2.5. Perspektywa analizy	27
2.6. Horyzont czasowy analizy	27
2.7. Efekty zdrowotne	28
2.8. Koszty	30
2.9. Instrument dzielenia ryzyka	31
2.10. Dyskontowanie	31
2.11. Korekta połowy cyklu	31
2.12. Próg opłacalności	31
2.13. Analiza wrażliwości	32
3. DANE ŹRÓDŁOWE	34
3.1. Charakterystyka populacji	34
3.2. Efektywność interwencji	35
3.3. Dyskontynuacja leczenia	36
3.4. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby po uzyskaniu remisji choroby	39

3.5. Bezpieczeństwo terapii	41
3.6. Użyteczności stanów zdrowia	42
3.6.1. Użyteczności stanów zdrowia ze względu na poprawę PASI.....	42
3.6.2. Użyteczności bazowe stanów zdrowia	45
3.7. Rozkład schematów dawkowania ETA	46
3.8. Śmiertelność	47
3.9. Koszty.....	50
3.9.1. Koszty leków	50
3.9.2. Koszty podania leków	53
3.9.3. Koszty kwalifikacji do programu lekowego	54
3.9.4. Koszty monitorowania leczenia w ramach PL	55
3.9.5. Koszty opieki standardowej.....	56
3.9.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	58
4. CHARAKTERYSTYKA MODELU.....	60
4.1. Założenia	60
4.2. Zasada działania	61
4.3. Opcje modelu	63
5. WYNIKI	65
5.1. Wyniki kliniczne	65
5.2. Wyniki analizy podstawowej dla porównania IXE vs UST	65
5.2.1. Perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS.....	65
5.2.2. Perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS.....	67
5.2.3. Perspektywa NFZ+pacjent – z uwzględnieniem RSS	68
5.2.4. Perspektywa NFZ+pacjent – bez uwzględnienia RSS	69
5.3. Analiza probabilistyczna dla porównania IXE vs UST	71
5.3.1. Perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS.....	71
5.3.2. Perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS.....	72
5.3.3. Perspektywa NFZ+pacjent – z uwzględnieniem RSS	74
5.3.4. Perspektywa NFZ+pacjent – bez uwzględnienia RSS	76
6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....	79
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości	79
6.2. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania IXE vs UST	80
6.2.1. Perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS.....	80
6.2.2. Perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS.....	83
6.2.3. Perspektywa NFZ+pacjent – z uwzględnieniem RSS	86

6.2.4. Perspektywa NFZ+pacjent – bez uwzględnienia RSS	89
7. WALIDACJA.....	92
7.1. Walidacja wewnętrzna	92
7.2. Walidacja konwergencji.....	92
7.3. Walidacja zewnętrzna	93
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	94
9. OGRANICZENIA.....	97
10. DYSKUSJA	99
11. BIBLIOGRAFIA	101
12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	115
13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI	119
ANEKS A.....	122
A.1. Strategie wyszukiwania.....	122
A.1.1. Analizy ekonomiczne	122
A.1.2. Użyteczności.....	126
A.1.3. Nawroty choroby	131
A.1.4. Śmiertelność pacjentów z łuszczycą.....	134
A.2. Parametry modelu	138
A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne	138
A.4. Koszty leków	145
ANEKS B.....	146
B.1. Wyniki kliniczne dla komparatorów dodatkowych.....	146
B.2. Wyniki analizy podstawowej dla dodatkowych komparatorów.....	147
B.2.1. Perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS.....	147
B.2.2. Perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS.....	152
B.2.3. Perspektywa NFZ+pacjent – z uwzględnieniem RSS	157
B.2.4. Perspektywa NFZ+pacjent – bez uwzględniania RSS	162
B.3. Wyniki analizy probabilistycznej dla komparatorów dodatkowych.....	168
B.3.1. Perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS.....	168
B.3.2. Perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS.....	175
B.3.3. Perspektywa NFZ+pacjent – z uwzględnieniem RSS	183
B.3.4. Perspektywa NFZ+pacjent – bez uwzględnienia RSS	191
B.4. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla dodatkowych komparatorów	199
B.4.1. Podsumowanie wyników dla perspektywy NFZ	199

B.4.2.	Wyniki zbiorcze - perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS	201
B.4.3.	Wyniki zbiorcze - perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	207
B.4.4.	Podsumowanie wyników dla perspektywy NFZ+pacjent.....	214
B.4.5.	Wyniki zbiorcze – perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS.....	216
B.4.6.	Wyniki zbiorcze – perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS.....	223
B.5.	Wyniki dodatkowe – porównanie komparatorów między sobą	230

INDEKS SKRÓTÓW

ADA	Adalimumab
AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSA	Powierzchnia ciała (<i>Body Surface Area</i>)
BSC	Terapia standardowa (<i>Best Supportive Care</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności (<i>Cost-Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DLQI	Wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych (<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
IXE	Iksekizumab
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PASI	Skala oceny nasilenia łuszczycy (<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>)
PL	Program Lekowy
PLC	Placebo
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
SEC	Sekukinumab
UST	Ustekinumab

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności iksekizumabu (Taltz®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

■ Metodyka

Model ekonomiczny wykorzystany do oszacowania wyników niniejszej analizy został zaprojektowany i zaprogramowany na zlecenie firmy Eli Lilly przez firmę Mapi. Dostosowanie do warunków polskich przeprowadzone zostało przez firmę Mapi we współpracy z firmą HTA Consulting. Firma Mapi odpowiedzialna była za wprowadzenie wszelkich niezbędnych zmian w modelu, jak również implementację danych do modelu oraz przeprowadzenie obliczeń. Firma HTA Consulting odpowiedzialna była za przygotowanie danych wejściowych do modelu obliczeniowego na podstawie otrzymanych zestawów parametrów oraz za przygotowanie raportu analizy ekonomicznej.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki w dożywotnim horyzoncie czasowym. Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, tj. u których uzyskano ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami PASI >10, BSA >10 oraz DLQI >10, którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod, lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego. Podstawowym komparatorem iksekizumabu uwzględnionym w analizie jest ustekinumab. Dodatkowo w analizie przeprowadzono porównanie iksekizumabu z pozostałymi lekami biologicznymi finansowanymi w Polsce ze środków publicznych: adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem. Pomimo braku refundacji w warunkach polskich, w analizie uwzględniono również porównanie iksekizumabu z sekukinumabem.

Stany zdrowia w modelu zdefiniowano w zależności od poprawy PASI. Na tej podstawie modelowano efektywności uwzględnionych interwencji. Dodatkowo w analizie uwzględniono występowanie zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji. Modelowanie przebiegu leczenia przebiega zgodnie z zapisami obowiązującego programu lekowego dla infliksymabu, adalimumabu, etanerceptu i ustekinumabu oraz na podstawie zapisu projektów programu lekowego dla iksekizumabu i sekukinumabu. W analizie uwzględniono możliwość leczenia tylko jedną terapią biologiczną, po niepowodzeniu której u pacjentów do końca życia stosowana jest terapia standardowa (BSC). Program lekowy dotyczący leków biologicznych uwzględnia możliwość zmiany leku biologicznego na inny jedynie w przypadkach szczególnych (wystąpienie nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze, wystąpienie istotnych działań niepożądanych, których uniknięcie jest możliwe przy zastosowaniu innej substancji lub stwierdzenie innych przeciwwskazań do podawania substancji czynnej) i dodatkowo umożliwia zastosowanie maksymalnie dwóch substancji czynnych w

ramach programu. W związku z tym, że progresja choroby nie jest powodem umożliwiającym zmianę terapii biologicznej na inną, założenie o braku sekwencyjnego stosowania leków biologicznych jest zgodne z zapisami programu lekowego. W przypadku zakończenia terapii lekiem biologicznym następuje okres remisji choroby. W przypadku wystąpienia remisji w modelu uwzględniono występowanie nawrotu choroby, w przypadku którego u pacjenta stosowane jest leczenie, które wywołało remisję.

W modelu uwzględniono użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w zależności od poprawę PASI. Wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego oraz danych otrzymanych od Wnioskodawcy. W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków i ich podania, koszty kwalifikacji do terapii i monitorowania leczenia, koszty terapii standardowej oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka (RSS).

■ Wyniki

Podsumowanie w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowanie oceny ekonomicznej

Wyniki z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. WPROWADZENIE

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności iksekizumabu (Taltz®) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

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

Populacja

Populacja docelowa analizy obejmuje dorosłych łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, tj. u których uzyskano ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami:

- PASI > 10 (PASI – *psoriasis area and severity index*),
- DLQI > 10 (DLQI – *dermatology life quality index*),
- BSA > 10 (BSA – *body surface area*),

którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod, lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego.

Interwencja

Iksekizumab (produkt leczniczy Taltz®)

Komparatory

- Ustekinumab (UST) jako komparator podstawowy,
- Adalimumab (ADA),
- Etanercept (ETA),
- Infliksymab (INF),
- Sekukinumab (SEC).

Punkty końcowe

- lata życia skorygowane jakością (QALY, ang. *quality-adjusted life years*),

- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR, ang. *cost-utility ratio*),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

Ze względu na brak parametrów różnicujących przeżycie pomiędzy analizowanymi interwencjami (śmiertelność w modelu nie jest zależna od interwencji ani od stanu zdrowia, w którym znajduje się pacjent) nie przeprowadzono analizy względem lat życia (a zatem nie wyznaczono liczby lat życia, współczynników kosztów-efektywności względem lat życia oraz inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności względem lat życia).

Jako dodatkowe punkty końcowe (nieujęte w probabilistycznej analizie wrażliwości oraz jednokierunkowych analizach wrażliwości) przedstawiono czas stosowania leczenia biologicznego, czas trwania odpowiedzi PASI75 lub więcej oraz koszt uzyskania dodatkowego roku w odpowiedzi PASI75 lub więcej.

Dodatkowo w ramach analizy przeprowadzono porównania komparatorów między sobą w opcji z uwzględnieniem RSS z perspektywy NFZ. W ramach tych porównań przedstawiono wyniki deterministyczne analizy podstawowej w zakresie wartości współczynników ICUR.

1.2. Problem zdrowotny

Łuszczyca (ang. *psoriasis*) określana kodem ICD–10: L40, jest przewlekłym zapalno-proliferacyjnym schorzeniem skóry charakteryzującym się trudnym do przewidzenia przebiegiem. [1, 2] Typowym objawem łuszczycy jest występowanie pierwotnego wykwitu w postaci różowo-czerwonej grudki pokrytej srebrzystą lub żółtawą łuską, który może łączyć się w większe plackowate wykwity obejmujące swym zasięgiem rozległe powierzchnie skóry. Za najbardziej charakterystyczne umiejscowienie wykwitów w przebiegu łuszczycy uznaje się powierzchnie ciała w okolicy kolan, łokci, owłosionej skóry głowy, okolice krzyżowe, jak również wyprostne powierzchnie kończyn. [1]

Wyróżnia się następujące odmiany kliniczne łuszczycy zgodnie z konsensusem Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego (PTD) z 2000 roku:

- łuszczyca plackowata (zwykła, ang. *plaque psoriasis*), określana kodem ICD–10: L40.0, najczęściej występująca postać łuszczycy, w przebiegu której występują różnej wielkości rumieniowo-naciekowe blaszki łuszczycowe pokryte uwarstwioną łuską,
- łuszczyca krostkowa, w przebiegu której występują drobne jałowe krosty, wymienia się następujące jej podtypy:
 - ograniczona dłoni i stóp,
 - ograniczona rozsiana,
 - uogólniona von Zumbuscha,
- łuszczyca stawów,

- łuszczycyca paznokci, wymienia się następujące jej podtypy:
 - paznokcie naporstkowate, występowanie drobnych, dobrze ograniczonych zagłębień na powierzchni paznokcia o średnicy około 1 mm,
 - objaw kropli oliwy, występowanie podpaznokciowych grudek łuszczycowych przeświecających przez płytkę jako żółtawe plamy,
 - onycholiza, występowanie oddzielania się wolnego brzegu paznokcia od macierzy, często z towarzyszącą hiperkeratozą podpaznokciową; [1, 2]

Łuszczycyca jest jedną z najczęściej odnotowywanych chorób zapalnych skóry występującą na całym świecie. Dotyka ona zarówno kobiety, jak i mężczyzn w każdym wieku niezależnie od pochodzenia etnicznego, we wszystkich krajach świata. Chorobowość łuszczycy w krajach świata waha się między 0,1% a 11,4%, sprawiając że staje się ona poważnym problemem globalnym. Częstość występowania łuszczycy plackowatej wg raportu WHO wynosi 58–97% wśród wszystkich przypadków łuszczycy. [3]

Zgodnie z konsensusem europejskim z 2010 roku w ocenie nasilenia łuszczycy zwykłej (plackowatej) zalecane jest stosowanie następujących wskaźników:

- oceniających obiektywną ciężkość choroby:
 - wskaźnik PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*),
 - wskaźnik BSA (ang. *Body Surface Area*),
- oceniających wpływ choroby na dobrostan pacjenta (poprzez analizę jakości życia pacjenta determinowaną występującymi dolegliwościami skórnymi):
 - wskaźnik DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) [4, 5]

Terapia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zgodnie z wytycznymi PTD (2010, 2012, 2014 rok) obejmuje:

- terapię miejscową,
- fototerapię (PUVA),
- terapię systemową (ogólnoustrojową). [4–6]

Leczenie biologiczne, w tym leki anty-TNF α (adalimumab, etanercept, infliksymab) oraz ustekinumab (inhibitor IL-12/23) stosowane są w Polsce w ramach programu lekowego B.47 – Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0) u pacjentów, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami:

- PASI większym niż 18 – w przypadku kwalifikacji do terapii adalimumabem, etanerceptem lub ustekinumabem, albo PASI większym niż 10 – w przypadku kwalifikacji do terapii infliksymabem oraz
- DLQI (ewentualnie CDLQI) większym niż 10, oraz
- BSA większym niż 10;

u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych, a w przypadku pacjentów od 6 do 18 roku życia – co najmniej jednej metody klasycznej terapii ogólnej:

- leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15mg/tydzień (w przypadku pacjentów od 6 do 18 roku życia – w dawce od 15 mg/m²/tydzień do co najmniej 15 mg/tydzień), oceniane po trzech miesiącach,
- leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach,
- leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach,
- leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA), oceniane po trzech miesiącach (nie dotyczy pacjentów poniżej 18 roku życia),

lub pacjenci, u których występują przeciwwskazania do stosowania wyżej wymienionych metod terapii ogólnej, przy czym przeciwwskazania do stosowania terapii ogólnej muszą być oparte na Charakterystyce Produktu Leczniczego lub aktualnej wiedzy medycznej, lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie. [7]

1.3. Interwencja oceniana

Iksekizumab, lek immunosupresyjny z grupy inhibitorów interleukiny, jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego. Wskazania do stosowania obejmują leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających leczenia ogólnego. Produkowany jest w postaci do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym lub w ampułko-strzykawce (wstrzyknięcia); podawany jest we wstrzyknięciach podskórnych. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony/ampułko-strzykawka zawiera 80 mg iksekizumabu w 1 ml. Roztwór jest przejrzysty i bezbarwny do barwy jasnożółtej. [8]

Produkt leczniczy Taltz® (iksekizumab) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej dnia 25 kwietnia 2016 roku (numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/15/1085/001, EU/1/15/1085/002, EU/1/15/1085/003). [8]

Obecnie iksekizumab w Polsce nie jest finansowany ze środków publicznych. Wnioskodawca (Eli Lilly Polska) ubiega się o finansowanie iksekizumabu w postaci roztworu do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym w ramach wykazu leków refundowanych w części B (programy lekowe).

1.4. Komparatory

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych [9] komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być aktualna praktyka kliniczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej zostanie prawdopodobnie zastąpiony przez ocenianą technologię. W niniejszej

analizie wyboru komparatorów dokonano w oparciu o przeprowadzoną analizę problemu decyzyjnego [3].

Obecnie w Polsce zarejestrowane i refundowane są 4 leki biologiczne: adalimumab, etanercept i ustekinumab (populacja z ciężkim nasileniem łuszczycy, tj. PASI >18) oraz infliksymab (populacja z nasileniem łuszczycy umiarkowanym do ciężkiego tj. PASI >10). Ponadto sekukinumab, lek biologiczny, inhibitor interleukiny 17A, był niedawno oceniany przez AOTMiT w populacji z nasileniem łuszczycy umiarkowanym do ciężkiego tj. PASI >10. W związku z powyższym za potencjalne komparatory dla iksekizumabu uznano refundowane w Polsce terapie biologiczne (ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliksymab), a także sekukinumab – terapię, która potencjalnie w niedalekiej przyszłości może być finansowana ze środków publicznych w Polsce.

Aktualnie w Polsce w populacji z PASI >10 refundowany jest jedynie infliksymab, aczkolwiek jak wskazują dane NFZ jest on bardzo rzadko stosowany (jedynie 7% spośród innych refundowanych leków biologicznych w I połowie 2016 roku). Wydaje się, że ze względu na uciążliwą, dożylną formę podania – stosowanie infliksymabu ograniczone jest w praktyce do pacjentów wymagających hospitalizacji lub wizyty w ambulatorium. Dostępne dane uniemożliwiają ocenę rozpowszechnienia stosowania infliksymabu w zależności od wartości wskaźnika PASI, jednakże istnieje prawdopodobieństwo, że infliksymab jest najczęściej stosowany u chorych z ciężką i bardzo ciężką postacią choroby dla osiągnięcia szybkiego efektu działania, co jest zgodne z rekomendacjami klinicznymi (agencja NICE wskazuje, aby w przypadku bardzo ciężkiej łuszczycy (PASI>20, DLQI>18) zastosować infliksymab). Należy spodziewać się, że częstość stosowania infliksymabu nie będzie ulegać znacznym zmianom ze względu na swój specyficzny profil działania oraz sposób podawania. Z kolei dla chorych z PASI >18 aktualnie w Polsce refundowane są ustekinumab, adalimumab, etanercept oraz infliksymab. Spośród tych leków najczęściej stosowane są adalimumab (52% spośród innych refundowanych leków biologicznych w I połowie 2016 roku) oraz ustekinumab (40% spośród innych refundowanych leków biologicznych w I połowie 2016 roku). Pozostałe leki, tj. wspomniany powyżej infliksymab oraz etanercept są stosowane bardzo rzadko (odpowiednio 7% oraz 2% spośród innych refundowanych leków biologicznych w I połowie 2016 roku).

W oparciu o dane odnośnie do sposobu podania, mechanizmu działania, a także rozpowszechnienia w Polsce jako komparator główny dla iksekizumabu wskazano ustekinumab, inhibitor interleukiny-12 oraz interleukiny-23, podawany podskórnie, często stosowany w Polsce. Jako komparatory dodatkowe wskazano natomiast wszystkie pozostałe refundowane leki, charakteryzujące się wspólnym mechanizmem działania – grupa inhibitorów TNF α , w tym stosowane podskórnie adalimumab oraz etanercept, a także infliksymab, którego forma podania jest bardziej uciążliwa, tj. podanie dożylnie. Jako komparator dodatkowy wskazano także nier refundowany w Polsce sekukinumab, który jest lekiem o tym samym mechanizmie działania i sposobie podania co iksekizumab (inhibitory IL-17A podawane podskórnie).

1.5. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona przeprowadzoną analizą kliniczną [10], w której przeprowadzono porównanie analizowanych interwencji. Dostępne badania kliniczne pozwalają na bezpośrednie porównanie iksekizumabu z ustekinumabem i etanerceptem. Dla porównania z pozostałymi lekami niezbędne było przeprowadzenie porównania pośredniego. Porównanie pośrednie przeprowadzono w formie metaanalizy sieciowej.

Zgodnie z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego [11], analizę przeprowadzono w postaci analizy kosztów-użyteczności. Obliczenia przeprowadzono w oparciu o model matematyczny, w którym przeprowadzono symulację efektów zdrowotnych uzyskiwanych u dorosłych z łuszczycą plackowatą w dożywotnim horyzoncie czasowym. Łuszczyca plackowata jest chorobą przewlekłą, dającą objawy przez całe życie pacjentów. Modelowanie matematyczne pozwala na oszacowanie długoterminowych wyników zdrowotnych notowanych u pacjentów stosujących analizowane interwencje. Ponadto, postępowanie takie pozwala na skumulowanie wielu wyników zdrowotnych osiąganych przez pacjentów we wspólną miarę – lata życia skorygowane jakością (QALY, ang. *quality-adjusted life years*), zaś wyniki QALY zestawione z wynikami kosztowymi pozwalają na wnioskowanie o opłacalności analizowanych interwencji.

2. METODYKA

2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model globalny *Ixekizumab Cost-Effectiveness Model* opracowany przez firmę Mapi, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym. Dostosowanie modelu do warunków polskich polegało na przygotowaniu polskich danych kosztowych w zakresie użyteczności stanów zdrowia, kosztów i zużyciu zasobów. Obliczenia przeprowadzone zostały przez firmę Mapi przy współpracy metodycznej firmy HTA Consulting w zakresie polskich warunków terapii określonych w programie lekowym i wyceny świadczeń.

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, *Incremental Cost-Utility Ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K}$$

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

Ponadto 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.

W ramach opracowanej analizy klinicznej nie zidentyfikowano badań klinicznych pozwalających na wykazanie wyższości leku nad wszystkimi technologiami opcjonalnymi, za wyjątkiem porównania z etanerceptem i ustekinumabem. W związku z tym, zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [11], w ramach analizy wyznaczono dodatkowo 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 o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego [11], 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. Cena progowa oparta 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

2.2.1. Informacje wstępne

Model ekonomiczny wykorzystany do oszacowania wyników niniejszej analizy został zaprojektowany i zaprogramowany na zlecenie firmy Eli Lilly przez firmę Mapi. Dostosowanie do warunków polskich przeprowadzone zostało przez firmę Mapi we współpracy z firmą HTA Consulting. Firma Mapi odpowiedzialna była za wprowadzenie wszelkich niezbędnych zmian w modelu, jak również implementację danych do modelu oraz przeprowadzenie obliczeń. Firma HTA Consulting odpowiedzialna była za przygotowanie danych wejściowych do modelu obliczeniowego na podstawie otrzymanych zestawów parametrów oraz za przygotowanie raportu analizy ekonomicznej.

2.2.2. Stany zdrowia i zasady przejścia pomiędzy stanami

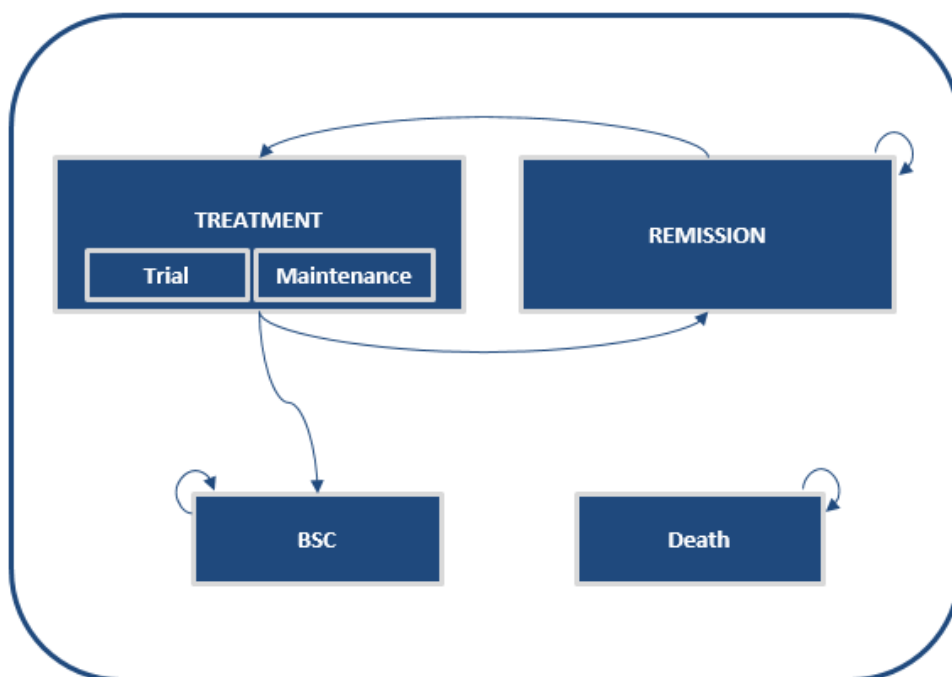
Model globalny *Ixekizumab Cost-Effectiveness Model* skonstruowany został jako kohortowy model Markowa zaprogramowany w aplikacji MS Excel przy zastosowaniu języka VBA (*Visual Basics for Applications*). Model uwzględnia dożywotni horyzont czasowy, długość cyklu wynosi 2 tygodnie (rok podzielono na 26 cykli po 14,05 dnia). Struktura modelu została oparta na strukturze modelu York [12]. Okres leczenia został podzielony na dwie fazy: fazę indukcji (nazywana *induction period* lub *trial period*) oraz fazę podtrzymującą (*maintenance period*). W fazie indukcji zastosowano stany tunelowe.

Pacjent rozpoczyna modelowanie w fazie indukcji i pozostaje w tej fazie przez jej czas trwania, różny dla poszczególnych interwencji uwzględnionych w analizie. Faza podtrzymująca reprezentowana jest procesem Markowa. W przypadku odpowiedzi na leczenie (sprawdzanej w fazie indukcji) pacjent przechodzi do fazy podtrzymującej i pozostaje w niej do momentu przerwania leczenia lub zgonu. Po przerwaniu leczenia pacjent przechodzi do stanu BSC (leczenie standardowe, ang. *best supportive care*). W przypadku braku odpowiedzi na leczenie po zakończeniu fazy indukcji pacjenci przechodzą do stanu BSC z pominięciem fazy podtrzymującej.

Po zakończeniu fazy podtrzymującej pacjenci pozostający w tym stanie (a zatem pacjenci, u których nie doszło do utraty odpowiedzi na leczenie) przechodzą do stanu remisja. Pacjenci pozostają w stanie remisji do momentu wystąpienia nawrotu (lub zgonu). W przypadku wystąpienia nawrotu pacjent rozpoczyna ponowne leczenie lekiem, którego stosowanie pozwoliło na osiągnięcie remisji.

Poniżej przedstawiono strukturę modelu w postaci graficznej.

Rysunek 1.
Schemat struktury modelu



2.2.3. Przypisanie użyteczności

Użyteczności są przypisywane w modelu w zależności od stanu zdrowia (faza indukcji, faza podtrzymująca, remisja, BSC, zgon). Zmiana użyteczności zależna jest od odpowiedzi PASI i jest niezależna od stosowanego leczenia. Całkowita zmiana użyteczności w danym cyklu wyznaczona jest jako suma zmian użyteczności zależnych od odpowiedzi PASI uzyskanej przez wszystkich pacjentów na bazie odpowiedzi na leczenie na końcu fazy indukcji. Szczegółowy opis stosowanych metod obliczeniowych przedstawiono poniżej.

2.2.3.1. Użyteczności stanu zdrowia w fazie indukcji

Na początku pierwszego cyklu fazy indukcji wzrost wartości użyteczności przyjmuje wartość 0. W kolejnych cyklach fazy indukcji możliwe jest przypisanie wzrostu wartości użyteczności na trzy sposoby:

- natychmiastowy wzrost wartości użyteczności (oznacza przypisanie zmiany użyteczności wynikającej z uzyskania odpowiedzi na leczenie po fazie indukcji od momentu rozpoczęcia leczenia),
- brak wzrostu wartości użyteczności z fazy leczenia,
- liniowy wzrost wartości użyteczności podczas fazy indukcji (opcja zastosowana w analizie podstawowej).

Natychmiastowy wzrost wartości użyteczności

W przypadku natychmiastowego wzrostu wartości użyteczności odpowiedź na leczenie uzyskana po zakończeniu fazy indukcji przypisywana jest pacjentowi od momentu rozpoczęcia leczenia, zarówno w przypadku pacjentów odpowiadających, jak i nieodpowiadających na leczenie. Zmiana użyteczności obliczana jest przy zastosowaniu wzoru przedstawionego poniżej (Równanie 1).

Równanie 1.

Wzrost wartości użyteczności podczas fazy indukcji w przypadku natychmiastowego wzrostu wartości użyteczności

$$u_t = [u_{00} \times (1 - p_{\text{trt}}^{\text{PASI50}}) + u_{50} \times (p_{\text{trt}}^{\text{PASI50}} - p_{\text{trt}}^{\text{PASI75}}) + u_{75} \times (p_{\text{trt}}^{\text{PASI75}} - p_{\text{trt}}^{\text{PASI90}}) + u_{90} \times (p_{\text{trt}}^{\text{PASI90}} - p_{\text{trt}}^{\text{PASI100}}) + u_{100} \times (p_{\text{trt}}^{\text{PASI100}})]$$

gdzie u_t :zmiana użyteczności w fazie indukcji; u_{xx} : wzrost użyteczności u pacjentów z odpowiedzią ΔPASIXX ; p : odsetek pacjentów uzyskujących poszczególne poziomy odpowiedzi PASI.

Zmiana użyteczności, która naliczana jest od pierwszego cyklu fazy indukcji, przypisywana jest pacjentom odpowiadającym i nieodpowiadającym na leczenie w zależności od rozkładu odpowiedzi PASI po zakończeniu fazy indukcji. Po zakończeniu fazy indukcji pacjenci nieodpowiadający na leczenie przechodzą do stanu BSC i naliczane są im użyteczności zgodnie z metodyką przedstawioną w dalszej części dokumentu (rozdz. 2.2.3.3).

Brak wzrostu wartości użyteczności

W przypadku wyboru tej opcji w fazie indukcji nie jest naliczana zmiana użyteczności. Pacjenci odpowiadający na leczenie przechodzą do fazy podtrzymującej, sposób przypisania użyteczności w tej fazie opisany jest w dalszej części dokumentu (Równanie 3). Pacjenci nieodpowiadających na leczenie przechodzą do stanu BSC i naliczane są im użyteczności zgodnie z metodyką przedstawioną w dalszej części dokumentu (rozdz. 2.2.3.3).

Liniowy wzrost wartości użyteczności

Podobnie jak w przypadku natychmiastowego wzrostu wartości użyteczności, w przypadku liniowego wzrostu wartości użyteczności zmiany naliczane są pacjentom odpowiadającym i nieodpowiadającym na leczenie w zależności od rozkładu odpowiedzi PASI po zakończeniu fazy indukcji. Wzrost wartości użyteczności wyznaczony jest za pomocą równania przedstawionego poniżej (Równanie 2).

Równanie 2.

Wzrost wartości użyteczności podczas fazy indukcji w przypadku liniowego wzrostu wartości użyteczności

$$u_{00} = [u_{00} \times (1 - p_{\text{trt}}^{\text{PASI50}}) \times \left(\frac{m_i}{(\sum_i m_i) + 1}\right) + u_{50} \times (p_{\text{trt}}^{\text{PASI50}} - p_{\text{trt}}^{\text{PASI75}}) \times \left(\frac{m_i}{(\sum_i m_i) + 1}\right) + u_{75} \times (p_{\text{trt}}^{\text{PASI75}} - p_{\text{trt}}^{\text{PASI90}}) \times \left(\frac{m_i}{(\sum_i m_i) + 1}\right) + u_{90} \times (p_{\text{trt}}^{\text{PASI90}} - p_{\text{trt}}^{\text{PASI100}}) \times \left(\frac{m_i}{(\sum_i m_i) + 1}\right) + u_{100} \times (p_{\text{trt}}^{\text{PASI100}}) \times \left(\frac{m_i}{(\sum_i m_i) + 1}\right)]$$

gdzie u_t :zmiana użyteczności w fazie indukcji; u_{xx} : wzrost użyteczności u pacjentów z odpowiedzią ΔPASIXX ; p : odsetek pacjentów uzyskujących poszczególne poziomy odpowiedzi PASI ; m_i : i-ty miesiąc fazy indukcji.

W metodzie tej uwzględniono stały wzrost wartości użyteczności przez czas trwania fazy indukcji. Po zakończeniu fazy indukcji pacjenci nieodpowiadający na leczenie przechodzą do stanu BSC i naliczane są im użyteczności zgodnie z metodyką przedstawioną w dalszej części dokumentu (rozdz. 2.2.3.3).

Podsumowanie

Zaprezentowane metody przypisania wzrostu wartości użyteczności w fazie indukcji pozwalają na testowanie niepewności związanej z oszacowaniem wartości użyteczności w pierwszej fazie leczenia. Ze względu na zróżnicowanie długości fazy indukcji pomiędzy interwencjami w przypadku braku uwzględnienia wzrostu wartości użyteczności w fazie indukcji interwencja o krótszej fazie indukcji będzie generować zmiany użyteczności szybciej niż interwencja o dłuższej fazie indukcji. Metoda przypisania natychmiastowej zmiany użyteczności pozwala na zniwelowanie tego efektu, niemniej jednak założenie o natychmiastowym wpływie leczenia na użyteczność stanu zdrowia pacjentów wydaje się mało prawdopodobne. Z tego względu w modelu uwzględniono również metodę liniowego wzrostu wartości użyteczności stanowiącą wypośrodkowanie efektów uzyskiwanych za pomocą wcześniej opisanych metod. Metodę liniowego wzrostu zastosowano w analizie podstawowej, zaś w analizie wrażliwości uwzględniono metody skrajne.

2.2.3.2. Użyteczności stanu zdrowia w fazie podtrzymującej i w stanie remisji

Przejście do fazy podtrzymującej następuje po zakończeniu fazy indukcji u pacjentów, u których uzyskana została odpowiedź PASI75 (PASI50 lub PASI90 w ramach analizy wrażliwości). Zmiana wartości użyteczności szacowana jest na podstawie równania przedstawionego poniżej (Równanie 3), w którym ujęto rozkład pacjentów pomiędzy poszczególnymi poziomami odpowiedzi PASI.

Równanie 3.

Zmiana użyteczności u pacjentów w fazie podtrzymującej

$$u_t = [u_{75} \times (p_{trt}^{PASI75} - p_{trt}^{PASI90}) + u_{90} \times (p_{trt}^{PASI90} - p_{trt}^{PASI100}) + u_{100} \times (p_{trt}^{PASI100})]$$

W modelu założono, że odpowiedź na leczenie utrzymuje się do momentu przerwania leczenia (lub zgonu, jeśli nastąpił wcześniej). Z tego względu użyteczności w każdym cyklu fazy podtrzymującej przyjmują wartości uzyskane na podstawie powyższego równania. W przypadku przerwania leczenia pacjenci przechodzą do stanu BSC. Sposób naliczania użyteczności w tym stanie zdrowia przedstawiono niżej (rozdz. 2.2.3.3).

W przypadku przejścia do stanu remisja użyteczność stanu zdrowia pozostaje zgodna z użytecznością, którą przypisano pacjentowi w fazie podtrzymującej.

2.2.3.3. Użyteczności w stanie BSC i w stanie zgon

W przypadku BSC ze względu na definicję populacji docelowej analizy założono zerową efektywność. Wcześniejsze leczenie standardowe u pacjentów z populacji docelowej nie przyniosło zamierzonych efektów terapeutycznych i zakończyło się przerwaniem terapii. Prawdopodobnym zatem jest, że kolejna linia leczenia standardowego po niepowodzeniu terapii biologicznej również nie przyniesie dodatkowych efektów zdrowotnych. W konsekwencji zerowej efektywności w analizie założono również brak zmiany użyteczności w stanie BSC – pacjentowi w stanie BSC przypisywana jest użyteczność bazowego stanu zdrowia.

Wartość użyteczności stanu zgon wynosi 0.

2.2.3.4. Bazowa użyteczność stanu zdrowia

W modelu uwzględniono możliwość określenia bazowej użyteczności stanu zdrowia. Pozwala to na określenie całkowitej liczby QALY generowanej przez pacjentów stosujących poszczególne interwencje. Wybór bazowej wartości użyteczności stanu zdrowia nie ma wpływu na generowane wyniki inkrementalne.

W modelu całkowita liczba QALY wyznaczana jest poprzez dodanie w każdym roku modelu stałej wartości bazowej do miesięcznych wartości zmiany użyteczności opisanych wcześniej. Ze względu na fakt, iż bazowa wartość użyteczności nie zależy od stosowanej interwencji, różnice w QALY będą

generowane jedynie przez zmiany użyteczności zależne od uzyskiwanej odpowiedzi PASI. Z tego względu w modelu globalnym nie uwzględniono bazowej wartości użyteczności stanu zdrowia.

W analizie przeprowadzonej w warunkach polskich wnioskowanie opiera się na wartościach inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności. Dodatkowo w celu uzyskania zgodności z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego [11], w analizie wyznaczane są również wartości całkowitych współczynników kosztów-użyteczności. Z tego względu w analizie przeprowadzonej w warunkach polskich przyjęto niezerową bazową wartość użyteczności.

2.2.3.5. Związek między odpowiedzią PASI oraz użytecznościami stanów zdrowia

W badaniach RCT dotyczących stosowania iksekizumabu oceniano poziom EQ-5D-5L oraz EQ-5D-5L z dopasowaniem do łuszczycy (ang. *bolt-on*). Na podstawie tych danych określono relację między odpowiedzią PASI oraz użytecznością stanu zdrowia. W modelu globalnym zastosowano brytyjskie normy użyteczności. Wartości te zostały zastosowane w analizie dostosowanej do warunków polskich. Dodatkowo przeprowadzono analizy wrażliwości, w których relacje między PASI i użytecznościami określono na podstawie opublikowanych doniesień naukowych, odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego.

2.3. Populacja docelowa

Populacja docelowa analizy obejmuje dorosłych łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, tj. u których uzyskano ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami:

- PASI > 10,
- DLQI > 10,
- BSA > 10,

którzy przestali reagować na leczenie po zastosowaniu co najmniej dwóch metod klasycznej terapii ogólnej (w tym metotreksatu, retinoidów, cyklosporyny lub PUVA) lub mają przeciwwskazania do wyżej wymienionych metod, lub pacjenci, u których wystąpiły działania niepożądane po stosowaniu wyżej wymienionych metod terapii ogólnej uniemożliwiające ich kontynuowanie, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego.

2.4. Porównywane interwencje / schematy dawkowania

W analizie przeprowadzono porównanie iksekizumabu z infliksymabem, adalimumabem, etanerceptem, ustekinumabem i sekukinumabem. Poniżej przedstawiono zestawienie danych dotyczących analizowanych interwencji w zakresie dawkowania oraz czasu trwania terapii z podziałem na fazę indukcji oraz fazę podtrzymującą. W przypadku leków finansowanych w ramach istniejącego programu lekowego do określenia wyżej wymienionych danych posłużyły zapisy

przedmiotowego programu lekowego [7]. W przypadku iksekizumabu dane wejściowe oparto o zapisy projektu programu lekowego [13], zaś w przypadku sekukinumabu uwzględniono zapisy projektu programu lekowego opisanego w analizie weryfikacyjnej AOTMiT dotyczącej oceny sekukinumabu w leczeniu łuszczycy [14]. Określone w ten sposób dane są zbieżne z zapisami odpowiednich charakterystyk produktu leczniczego [8, 15–24] za wyjątkiem maksymalnego czasu trwania leczenia biologicznego nie mającego pokrycia w zapisach charakterystyk produktu leczniczego.

Tabela 1.
Schematy dawkowania leków uwzględnionych w analizie

Interwencja	Dawka	Częstość podania	Czas leczenia		Liczba podań	
			Indukcja	Indukcja+podtrzymanie ^c	Indukcja	Podtrzymanie ^c
Iksekizumab	80 mg (1. dawka 160 mg)	Tydzień 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, następnie co 4 tyg.	16 tygodni	96 tygodni	7	20
Ustekinumab	45 mg / 90 mg ^b	Tydzień 0, 4, następnie co 12 tyg.	28 tygodni	48 tygodni	3	2
Adalimumab	40 mg (1. dawka 80 mg)	Tydzień 0, 1, następnie co 2 tyg.	16 tygodni	48 tygodni	9	16
Etanercept	50 mg / 25 mg	50 mg raz w tyg., 25 mg 2 razy w tyg. ^a	12 tygodni	24 tygodnie	12 lub 24	12 lub 24
Inflixymab	5 mg/kg	Tydzień 0, 2, 6, następnie co 8 tyg.	14 tygodni	96 tygodni	3	11
Sekukinumab	300 mg	Tydzień 0, 1, 2, 3, 4, następnie co 4 tyg.	16 tygodni	96 tygodni	7	20

a) możliwe zwiększone dawkowanie wynoszące 50 mg 2 razy w tygodniu przez pierwsze 12 tygodni terapii

b) dawka 90 mg/kg m.c. podawana pacjentom o masie ciała powyżej 100 kg

c) określa maksymalny możliwy czas leczenia i maksymalną możliwą liczbę podań

Zgodnie z ustaleniami z Wnioskodawcą w przypadku iksekizumabu przeprowadzono dodatkowo obliczenia (scenariusz ToT-1a), w których założono maksymalny czas trwania terapii iksekizumabem wynoszący 48 tygodni.

W przypadku etanerceptu możliwe są różne schematy dawkowania:

- 50 mg raz w tygodniu przez cały czas trwania leczenia (50 mg Q1W),
- 50 mg raz w tygodniu przez pierwsze 12 tygodni, następnie 25 mg dwa razy w tygodniu (50 mg Q1W -> 25 mg Q2W),
- 50 mg dwa razy w tygodniu przez pierwsze 12 tygodni, następnie 50 mg raz w tygodniu (50 mg Q2W -> 50 mg Q1W),
- 25 mg dwa razy w tygodniu przez cały czas trwania leczenia (25 mg Q2W),
- 25 mg dwa razy w tygodniu przez pierwszych 12 tygodni leczenia, następnie 50 mg raz w tygodniu (25 mg Q2W -> 50 mg Q1W),
- 50 mg dwa razy w tygodniu przez pierwszych 12 tygodni leczenia, następnie 25 mg dwa razy w tygodniu (50 mg Q2W -> 25 mg Q2W).

W analizie założono, że pacjent rozpoczynający leczenie dawkami ekwiwalentnymi nie zmienia częstości podawania interwencji (to znaczy, pacjent rozpoczynający leczenie dawką 50 mg raz w

tygodniu nie zmienia dawkowania na 25 mg dwa razy w tygodniu i na odwrót); omawiana zmiana dawkowania wydaje się być mało prawdopodobna i nie wpływa na koszty leków (może mieć wpływ jedynie na koszty podania). Dla nieekwiwalentnych dawek w analizie uwzględniono rozkład pacjentów stosujących poszczególne schematy terapeutyczne. Rozkład pacjentów pomiędzy wyróżnione schematy przedstawiono poniżej. Szczegółowy opis danych dotyczących rozkładu pacjentów stosujących poszczególne schematy dawkowania etanerceptu przedstawiono w rozdziale 3.7.

Tabela 2.
Rozkład pacjentów stosujących poszczególne schematy terapeutyczne etanerceptu

Schemat dawkowania	Odsetek pacjentów
50 mg Q1W	6,05%
25 mg Q2W	22,12%
50 mg Q2W -> 50 mg Q1W	15,43%
50 mg Q2W -> 25 mg Q2W	56,41%

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy przy uwzględnieniu współpłacenia za leki, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na zakładany sposób finansowania analizowanych interwencji oraz uwzględnionych w analizie kategorii kosztowych, do współpłacenia za rozpatrywane leki i procedury medyczne dochodzi wyłącznie w ramach opieki standardowej po zakończeniu leczenia.

Jako że koszty z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnionym współpłaceniu za leki jedynie nieznacznie różnią się od kosztów z perspektywy płatnika publicznego, w analizie przedstawiono pełne wyniki (eterministyczne, probabilistyczne oraz wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości) z perspektywy NFZ. Wyniki z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki zaprezentowano w formie wyników deterministycznych. Wygenerowanie wyników probabilistycznej oraz jednokierunkowej analizy wrażliwości możliwe jest w pliku obliczeniowym analizy.

2.6. Horyzont czasowy analizy

Łuszczycą to ciężka, przewlekła choroba autoimmunologiczna, która generuje koszty przez całe życie osoby dotkniętej schorzeniem. W związku z powyższym, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [9], niniejsza analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Jednocześnie, biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów chorujących na łuszczycę w badaniach rejestracyjnych iksekizumabu (ok. 45 lat), modelowanie życia pacjentów powinno trwać przez ok. 55 lat. Jednocześnie należy zauważyć, że modelowanie w długim horyzoncie czasowym wymaga ekstrapolacji danych poza, względnie krótki,

okres obserwacji uwzględniony w badaniach klinicznych. Dodatkowo łuszczycą, będąca chorobą przewlekłą, charakteryzuje się okresami remisji, po których następuje nawrót objawów. Oszacowanie prawdopodobieństwa nawrotu choroby, niezbędne do modelowania ponownego włączenia pacjentów do leczenia, również wymaga przyjęcia pewnych założeń i ograniczeń. W związku z powyższym, w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano scenariusze, w których horyzont czasowy przyjęto na niższym poziomie, równym 10 lat (scenariusz H-1a), a także równy 96 tygodniom tj. długości czasu leczenia w proponowanym programie lekowym dla iksekizumabu (scenariusz H-1b).

Długość horyzontu czasowego była szeroko komentowana w analizie weryfikacyjnej dotyczącej sekukinumabu stosowanego w leczeniu łuszczycy [14]. W analizie dla sekukinumabu uwzględniono pięcioletni horyzont czasowy, który finalnie uznany został za wątpliwy do oceny kosztów i efektów zdrowotnych analizowanej interwencji ze względu na nawracającą postać analizowanej jednostki chorobowej.

2.7. Efekty zdrowotne

W analizie ekonomicznej uwzględniono poniższe kategorie danych dotyczących efektów zdrowotnych:

- efektywność ocenianych interwencji mierzona odpowiedzią w skali PASI,
- prawdopodobieństwo przerwania leczenia biologicznego (*drop-out*),
- prawdopodobieństwo wystąpienia nawrotu choroby,
- śmiertelność,
- zdarzenia niepożądane i dyskontynuacja leczenia,
- użyteczności stanów zdrowia.

Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie przeprowadzonej równoległej analizy klinicznej [10]. W przeprowadzonej analizie klinicznej zaprezentowano wyniki bezpośredniego porównania iksekizumabu z ustekinumabem i etanerceptem oraz wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej, uwzględniającej iksekizumab, ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliksymab i sekukinumab. Wyniki metaanalizy sieciowej w zakresie odpowiedzi PASI są zbieżne z wynikami porównania bezpośredniego iksekizumabu z ustekinumabem i etanerceptem. W konsekwencji do oceny efektywności interwencji a ramach analizy ekonomicznej zastosowano wyniki metaanalizy sieciowej zgodnie z metodyką modelu oryginalnego. W ramach dostosowania do warunków polskich nie ingerowano w dane dotyczące efektywności interwencji.

Prawdopodobieństwo nawrotu choroby po zakończeniu leczenia w ramach programu lekowego wykorzystane w modelu obliczeniowym wyznaczono na podstawie przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy przeglądu systematycznego baz informacji medycznych. Opis przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1.3).

Do modelowania przeżycia pacjentów z łuszczycą w stadium nasilenia od umiarkowanego do ciężkiego wykorzystano dane dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej raportowane przez GUS z

2015 roku [25], które zmodyfikowano o współczynniki śmiertelności prezentowane w badaniach odnalezionych w drodze przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy przeglądu systematycznego baz informacji medycznych. Opis przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1.4).

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie badań klinicznych, którymi dysponowali autorzy modelu obliczeniowego oraz wyników przeprowadzonego w ramach niniejszej analizy przeglądu systematycznego baz informacji medycznych dotyczących rozpatrywanego problemu zdrowotnego. Opis przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz. A.1.2).

W analizie, zgodnie z założeniami modelu oryginalnego, uwzględniono występowanie działań niepożądanych wymagających hospitalizacji. Działania niepożądane podzielono w następujące grupy:

- nieczerniakowy rak skóry,
- zmiany złośliwe inne niż nieczerniakowy rak skóry,
- ciężkie infekcje.

Z przeprowadzonej analizy klinicznej [10] wynika, że iksekizumab charakteryzuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do pozostałych interwencji uwzględnionych w niniejszym opracowaniu. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono w oparciu o dane zastosowane w modelu oryginalnym – nie ingerowano w wartości zastosowane tamże. W modelu oryginalnym do określenia częstości występowania nieczerniakowego raka skóry i zmian złośliwych innych niż nieczerniakowy rak skóry dla adalimumabu i ustekinumabu skorzystano z danych z odpowiednich charakterystyk produktu leczniczego. Dodatkowo na podstawie danych z charakterystyki produktu leczniczego dla ustekinumabu określono częstość występowania ciężkich infekcji. Częstość występowania ciężkich infekcji dla adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i sekukinumabu określono na podstawie danych z badania Dixon 2006 [26]. Dla sekukinumabu nie odnaleziono danych odnośnie częstości występowania nieczerniakowego raka skóry i zmian złośliwych innych niż nieczerniakowy rak skóry. W związku z tym założono brak różnic między iksekizumabem i sekukinumabem w tym zakresie. Dla infliksymabu dane na temat częstości występowania tych dwóch zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z publikacji Reich 2015 [27]. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania iksekizumabu określono w oparciu o wyniki randomizowanych badań klinicznych 3 fazy.

Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia zaczerpnięto na poziomie przyjętym w doniesieniu Woolcott 2006 [12] opisującym oryginalny model York. Szczegółowe informacje dotyczące powyższego parametru opisano w rozdziale 3.3.

Tabela 3.
Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych

Kategoria	Źródło danych
Efektywność	Dane z modelu oryginalnego oparte na metaanalizie sieciowej
Prawdopodobieństwo przerwania leczenia	Warren 2014 [28], Gniadecki 2015 [29]
Schematy dawkowania	USTA, ADA, ETA, INF: program lekowy „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci

Kategoria	Źródło danych
	łuszczyca plackowatej (ICD-10 L40.0) [7] IXE: projekt programu lekowego [13] SEC: projekt programu lekowego [14]
Prawdopodobieństwo nawrotu choroby	Barrera 2008 [30], Arcese 2010 [31]
Śmiertelność	Tablice trwania życia publikowane przez GUS (rok 2015) oraz badania Svedbrom 2015 [32], Abuabara 2010] (szczegóły w rozdz. 3.8)
Użyteczności stanów zdrowia	Model oryginalny [33], Shikiar 2006 [2], Knight 2012 [3], Revicki 2008 [5], Woolcott 2006 [4],
Występowanie zdarzeń niepożądanych	Za autorami modelu oryginalnego na podstawie: Reich 2015 [27], Dixon 2006 [26], charakterystyki produktu leczniczego [19, 23, 24]
Dyskontynuacja leczenia	Woollacot 2006 [12]

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. Ze względu na założoną perspektywę, w analizie nie uwzględniono bezpośrednich kosztów niemedycznych i kosztów pośrednich. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [9] wszystkie wymienione powyżej kategorie kosztowe należy uwzględnić jedynie w przypadku perspektywy społecznej, natomiast perspektywa płatnika oraz pacjenta obejmują odpowiednio wyłącznie koszty ponoszone na opiekę zdrowotną.

W analizie wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

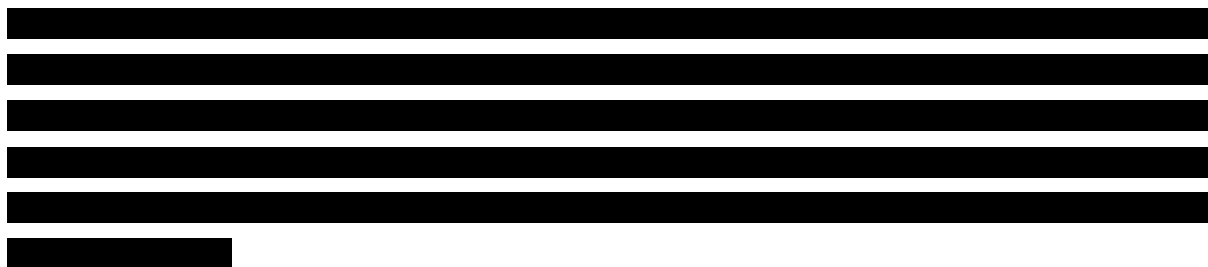
- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego i monitorowania terapii,
- koszty terapii standardowej pacjentów,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Ze względu na fakt, iż koszty kwalifikacji do programu lekowego nie stanowią kosztów różnicujących analizowane interwencje, nie zostały one uwzględnione w obliczeniach analizy. Źródła danych kosztowych uwzględnionych w analizie zawarto w tabeli poniżej (Tabela 4).

Tabela 4.
Podsumowanie źródeł danych kosztowych

Kategoria	Źródło danych
Koszty leków	Program lekowy [7][37][36], obwieszczenie Ministra Zdrowia [38], dane NFZ z portalu Ikarpro [39], dane otrzymane od Wnioskodawcy
Koszty podania leków	Program lekowy [7][37][36], dane NFZ [40]
Koszty kwalifikacji i monitorowania	Program lekowy [7][37][36], dane NFZ [41]
Koszty standardowej terapii pacjentów	Program lekowy [7], dane NFZ, analizy weryfikacyjne AOTMiT [14, 42, 43]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Dane NFZ [44]

2.9. Instrument dzielenia ryzyka



2.10. 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 AOTMiT [9] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [11].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (scenariusz D-1) przetestowano brak dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

2.11. Korekta połowy cyklu

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak, jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość cyklu wynosi 2 tygodnie (oznacza uwzględnienie 26 cykli w roku), a zatem jest względnie krótka. W związku z powyższym nie zdecydowano się uwzględnić korekty połowy cyklu. W przypadku krótkich cykli podejście takie nie będzie miało prawdopodobnie wpływu na wyniki analizy.

2.12. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych,

wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność 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 130 002 zł. [45]

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

2.13. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. 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

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje 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 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono analizowane wyniki zdrowotne i kosztowe. 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. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności.

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów określających efektywność interwencji wartości średnie modelowane były w ramach przeprowadzonej metaanalizy sieciowej przy zastosowaniu teorii łańcuchów Markowa metodą Monte Carlo stanowiącej metodę iteracyjną; w ramach pojedynczej symulacji PSA stosowano pojedynczą realizację łańcucha Markowa losowaną zgodnie z rozkładem jednostajnym na zbiorze liczby wygenerowanych realizacji,

- dla odsetków (odsetek mężczyzn w populacji, pozostałe prawdopodobieństwa przechodzenia między stanami, nawrotu choroby, częstości występowania zdarzeń niepożądanych) przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla wieku oraz parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty,
- dla parametrów wyznaczających użyteczności, średnią masę ciała pacjentów oraz dla hazardu względnego dotyczącego śmiertelności przyjęto rozkład normalny.

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 zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- definicji remisji choroby (definicji odpowiedzi PASI),
- śmiertelności pacjentów z łuszczycą,
- użyteczności stanów zdrowia,
- prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu choroby,
- udziałów poszczególnych schematów dawkowania etanerceptu,
- kosztów uwzględnionych w analizie,
- częstości występowania zdarzeń niepożądanych.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

3. DANE ŹRÓDŁOWE

3.1. Charakterystyka populacji

Oryginalny model wykorzystany w niniejszej analizie uwzględnia następujące parametry opisujące charakterystykę początkową pacjentów:

- średni wiek pacjentów oraz odsetek kobiet w populacji docelowej – parametry wpływające na śmiertelność badanej populacji,
- średnią masę ciała pacjentów modelowanej kohorty wraz z odsetkiem osób powyżej 100 kg – parametry odpowiedzialne odpowiednio za dawkowanie infliksymabu oraz ustekinumabu.

Charakterystykę początkową populacji w zakresie średniego wieku, masy ciała i odsetka kobiet przyjęto korzystając z publikacji Griffiths 2015 [46], opisującej wyniki badań klinicznych UNCOVER-2 i UNCOVER-3, stanowiących badanie rejestracyjne dla iksekizumabu (Tabela 5). Wykorzystane w analizie parametry oszacowane zostały na podstawie danych populacji wszystkich pacjentów włączonych do powyższych badań, niezależnie od schematu leczenia.

Tabela 5.
Charakterystyki początkowe pacjentów z badań klinicznych UNCOVER-2 i UNCOVER-3

Badanie	Ramię	Liczba pacjentów	Kobiety		Wiek [lata]		Masa ciała [kg]	
			N	%	Średnia	SD	Średnia	SD
UNCOVER-2	PLC	168	48	28,57	45	12	92	22
	ETA	358	122	34,08	45	13	93	22
	IXE 4W	347	103	29,68	45	14	93	23
	IXE 2W	351	130	37,04	45	13	89	22
UNCOVER-3	PLC	193	56	29,02	46	12	91	21
	ETA	382	113	29,58	46	14	92	24
	IXE 4W	386	128	33,16	46	13	91	24
	IXE 2W	385	131	34,03	46	13	90	23

Na podstawie wyznaczonych powyżej wartości średniej i odchylenia standardowego masy ciała oszacowano odsetek pacjentów powyżej 100 kg, korzystając z założenia, że parametr masy ciała pacjentów ma rozkład normalny. Dodatkowo, dla każdego z powyższych parametrów wyznaczono błąd standardowy. W poniższej tabeli zestawiono finalne wartości parametrów opisujące charakterystykę początkową pacjentów w niniejszej analizie (Tabela 6).

Tabela 6.
Charakterystyki początkowe kohorty wejściowej uwzględnione w niniejszej analizie

Parametr	Średnia	SD	SE
Wiek [lata]	45,52	13,30	0,2624
Masa ciała [kg]	91,34	22,84	0,4505
Odsetek pacjentów wających ≥ 100 kg	0,35	0,48	0,0094
Odsetek kobiet	0,32	0,47	0,0092

3.2. Efektywność interwencji

Przejście z fazy indukcji do fazy podtrzymującej bazuje na odpowiedzi na leczenie. Odsetki pacjentów uzyskujących odpowiedź na leczenie określono na podstawie wyników przeprowadzonej metaanalizy sieciowej dotyczących odpowiedzi na leczenie po 12 tygodniach terapii (za wyjątkiem adalimumabu i infliksymabu, dla których uwzględniono odpowiedź po 16 i 10 tygodniu terapii odpowiednio). Prawdopodobieństwa poszczególnych rodzajów odpowiedzi zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Efektywność interwencji – odpowiedź na leczenie

Interwencja	PASI50 Średnia (95%CI)	PASI75 Średnia (95%CI)	PASI90 Średnia (95%CI)	PASI100 Średnia (95%CI)
IXE				
ADA				
ETA 25 mg				
ETA 50 mg				
ETA łącznie				
INF				
UST45 mg				
UST 90 mg				
UST łącznie				
SEC				

Dodatkowo, w analizie wrażliwości przetestowano wpływ na wyniki założenia (scenariusz EF-1), w którym efektywność IXE i UST przyjęto na podstawie wyników publikacji Reich 2017 [47], opartej o bazę pacjentów pochodzących z badań klinicznych (Tabela 8).

Tabela 8.
Efektywność interwencji – odpowiedź na leczenie (scenariusz EF-1)

Interwencja	PASI50 Średnia	PASI75 Średnia	PASI90 Średnia	PASI100 Średnia
IXE	88,2% ^a	88,2%	72,8%	36,0%
UST	68,7% ^a	68,7%	42,2%	14,5%

a) Odpowiedz PASI50 równa odpowiedzi PASI75 - założenie

W modelu odpowiedź na leczenie zdefiniowana jest w zależności od odpowiedzi PASI. Możliwe jest zdefiniowanie odpowiedzi na leczenie na podstawie PASI50, PASI75, PASI90 i PASI100. W aktualnie obowiązującym programie lekowym dotyczącym leków biologicznych stosowanych w łuszczycy oraz w proponowanym programie lekowym dla iksekizumabu (i sekukinumabu) odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako uzyskanie odpowiedzi PASI75 lub uzyskanie odpowiedzi PASI50 i jednocześnie uzyskanie poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem DLQI o minimum 5 punktów. Wyniki badań klinicznych nie obejmują złożonego punktu końcowego, jakim jest uzyskanie odpowiedzi PASI75 lub uzyskanie odpowiedzi PASI50 przy jednoczesnej poprawie jakości życia o minimum 5 punktów DLQI. W związku z tym w analizie podstawowej do oceny odpowiedzi na leczenie uwzględniono odpowiedź PASI75, jako najbardziej zbliżoną do definicji odpowiedzi w programie lekowym. Aby zbadać możliwie szeroki zakres odpowiedzi możliwych do uzyskania przez pacjenta, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również obliczenia przy założeniu odpowiedzi zdefiniowanej jako uzyskanie PASI50, jako minimalnej odpowiedzi określonej w programie lekowym (scenariusz R-1).

W przypadku braku odpowiedzi na leczenie mierzonej na zakończenie fazy indukcji pacjenci przechodzą do stanu BSC jako terapii ostatniej linii. W analizie założono stały poziom PASI w czasie fazy podtrzymującej i remisji choroby. Dodatkowo, ze względu na definicję populacji docelowej analizy (wcześniejsze leczenie standardowe u pacjentów nie przyniosło zamierzonych efektów zdrowotnych i zakończyło się przerwaniem terapii) prawdopodobnym jest, że kolejna linia leczenia standardowego po niepowodzeniu terapii biologicznej również ich nie przyniesie. W związku z powyższym w niniejszej analizie założono zerową efektywność dla pacjentów stosujących BSC.

3.3. Dyskontynuacja leczenia

Prawdopodobieństwo przerwania terapii zaczerpnięto na podstawie danych odnalezionych w ramach niestystematycznego przeszukania zasobów Internetu. W procesie przeszukania odnaleziono dwie publikacje – Warren 2015 [28] i Gniadecki 2015 [29], dotyczące oszacowania czasu trwania leczenia łuszczycy lekami biologicznymi.

W badaniu Warren 2015 włączonych zostało 3523 uprzednio nieleczonych lekami biologicznymi pacjentów z przewlekłą łuszczycą plackowatą. Pacjenci pochodzili z brytyjsko-irlandzkiego rejestru BADBIR (*British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register*), stworzonego w celu monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych. W rejestrze uwzględnieni zostali pacjenci

stosujący zarówno inhibitory TNF (ADA, ETA, INF), a także inhibitor interleukiny (UST). Populacja włączona do badania Warren 2015 była ponadto zbliżona do populacji docelowej niniejszej analizy – średnie wartości wskaźników PASI oraz DLQI wynosiły w badanej populacji odpowiednio 15,9 i 14,3 oraz dodatkowo, co najmniej 50% pacjentów stosowała wcześniej przynajmniej 2 linie leczenia systemowego. W badaniu Warren 2015 przeprowadzono wieloczynnikową analizę metodą proporcjonalnych hazardów Cox'a i wyznaczono krzywe przeżycia dotyczące czasu trwania terapii łuszczycy dla poszczególnych leków.

Doniesienie Gniadecki 2015 [29] to badanie przeprowadzone w celu wyznaczenia bezpieczeństwa stosowania oraz czasu do wystąpienia przerwania terapii lekami biologicznymi wśród pacjentów z łuszczycą. Praca ta opiera się na rejestrze DEMBRIO, skupiających wszystkich pacjentów z łuszczycą leczonych biologicznie w duńskich ośrodkach akademickich. Do analizy włączonych zostało 1277 uprzednio nieleczonych pacjentów, którzy otrzymali łącznie 1867 linii leczenia jednym z 4 leków biologicznych (ADA, ETA, INF, UST). Średnia wartość PASI populacji włączonej do badania Gniadecki 2015 była niższa niż w przypadku populacji z doniesienia Warren 2015 – średnia wartość wskaźników PASI oraz DLQI wynosiły 12,8 i 12,5. Podobnie jak w przytoczonym badaniu brytyjskim, w doniesieniu Gniadecki 2015 przeprowadzono analizę metodą proporcjonalnych hazardów Cox'a i wyznaczono krzywe z prawdopodobieństwem przerwania terapii w zależności od czasu leczenia dla poszczególnych leków, zarówno w przypadku stosowania ich w pierwszej linii leczenia biologicznego jak i z uwzględnieniem dodatkowych danych uzyskanych w kolejnych liniach leczenia.

Wyniki zaprezentowane w badaniach Warren 2015 [28] i Gniadecki 2015 [29] nie pozwalają na wprowadzenie ich w sposób bezpośredni do pliku obliczeniowego. Ponadto, w warunkach brytyjskich i duńskich, stosowanie leków biologicznych nie jest ograniczone zapisami programu lekowego, stąd przedstawione w powyższych badaniach krzywe dotyczące prawdopodobieństwa przerwania terapii w zależności od czasu stosowania poszczególnych leków wyznaczone zostały w zależności od badania w 3 i 8 letnim horyzoncie czasowym (odpowiednio Warren 2015 i Gniadecki 2015). Ze względu na fakt, że proponowany projekt programu lekowego określa maksymalny czas trwania terapii dla każdego z leków biologicznych, w niniejszej analizie zdecydowano się szczytać przedstawione na wykresach prawdopodobieństwa stosowania danych leków dla maksymalnego czasu trwania leczenia w warunkach polskich. W następnym kroku, przy założeniu stałego w czasie ryzyka przerwania terapii, oszacowano roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia zgodnie z poniższym wzorem:

$$d_r = 1 - e^{-\frac{\ln(1-d_i)}{n}}$$

gdzie:

d_r – roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii,

t_i – maksymalny czas leczenia i -tym lekiem zgodnie z zapisami proponowanego PL,

d_i – prawdopodobieństwo przerwania terapii w okresie t_i dla i -tego leku,

n – liczba tygodni w czasie roku (zakładając, że rok = 365,25 dni).

Szczytane odpowiednie wartości prawdopodobieństw oraz oszacowane w powyższy sposób wartości parametru dyskontynuacji leczenia na podstawie krzywych z badań Warren 2015 i Gniadecki 2015 przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 9, Tabela 10).

Tabela 9.
Prawdopodobieństwo przerwania terapii w okresie maksymalnego czasu leczenia dla leków biologicznych w Polsce

Interwencja	Typ leku biologicznego	Maksymalny czas leczenia zgodnie z PL	Prawdopodobieństwo przerwania terapii	
			Warren 2015 [28]	Gniadecki 2015 [29]
UST	Inhibitor interleukiny 12/23	48 tygodni	12,15%	7,60%
ADA	Inhibitor TNF	48 tygodni	20,26%	21,92%
ETA	Inhibitor TNF	24 tygodnie	16,13%	12,02%
INF	Inhibitor TNF	96 tygodni	36,70%	36,79%

Tabela 10.
Roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia oszacowane dla poszczególnych leków biologicznych

Interwencja	Typ leku biologicznego	Roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia	
		Warren 2015 [28]	Gniadecki 2015 [29]
UST	Inhibitor interleukiny	13,13%	8,24%
ADA	Inhibitor TNF	21,81%	23,59%
ETA	Inhibitor TNF	31,79%	24,30%
INF	Inhibitor TNF	22,01%	22,06%

Ze względu na fakt, że nie odnaleziono badań dotyczących prawdopodobieństwa przerwania terapii dla IXE i SEC, w niniejszej analizie przyjęto założenie, że prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia wykorzystane w modelu dla powyższych interwencji będzie równe prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia dla UST. Podejście to wydaje się zasadne, biorąc pod uwagę sposób działania IXE i SEC (inhibitory interleukiny), które jest bardziej zbliżony do UST, aniżeli pozostałych leków (inhibitory TNF). Dodatkowo, biorąc pod uwagę, że wyniki badania Warren 2015 [28], opierają się na większej liczbie osób (3523 vs 1277) niż w badaniu Gniadecki 2015 [29] oraz populacja pacjentów włączonych do badania bardziej odpowiada populacji docelowej niniejszej analizy, przyjęto, że w analizie podstawowej wykorzystane zostaną prawdopodobieństwa przerwania terapii na podstawie badań Warren 2015. W celu zbadania wpływu parametrów prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia na finalne wyniki analizy, oszacowania przeprowadzone na podstawie badania Gniadecki przetestowane zostaną w ramach analizy wrażliwości (scenariusz DL-1).

Podsumowanie z przyjętymi w analizie wartościami parametru dyskontynuacji leczenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 11).

Tabela 11.
Prawdopodobieństwo przerwania terapii dla poszczególnych interwencji przyjęte w niniejszej analizie

Interwencja	Roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia (SE) ^a	
	Scenariusz podstawowy – Warren 2015	Scenariusz P-1 – Gniadecki 2015
IXE	13,13% (3,28%)	8,24%
UST	13,13% (3,28%)	8,24%
ADA	21,81% (5,45%)	23,59%
ETA	31,79% (7,95%)	24,30%
INF	22,01% (5,50%)	22,06%
SEC	13,13% (3,28%)	8,24%

a) wartość SE przyjęto arbitralnie na poziomie 25% średniej wartości

3.4. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby po uzyskaniu remisji choroby

W celu wyznaczenia przebiegu analizowanej jednostki chorobowej po uzyskaniu remisji choroby u pacjentów stosujących leczenie biologiczne w ramach programu lekowego, przeszukano bazę PubMed pod kątem danych dotyczących prawdopodobieństwa nawrotu choroby wśród pacjentów z łuszczycą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Strategię wyszukiwania oraz szczegółowy proces weryfikacji odnalezionych doniesień naukowych zamieszczono w aneksie (rozdz. A.1.2). W ramach przeszukaniach zaakceptowano 2 publikacji raportujących medianę czasu do nawrotu po uzyskaniu remisji choroby.

Publikacja Arcese 2010 [31] opisuje włoskie badanie obserwacyjne pacjentów z łuszczycą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Do analizy długości czasu pozostawania w remisji włączonych zostało 77 pacjentów stosujących ETA, u których zaobserwowano redukcję PASI o co najmniej 50% przy równoczesnym uzyskaniu wartości PASI<10 punktów. Populację podzieloną została na dwie grupy w zależności od otrzymywanego leczenia po przerwaniu leczenia ETA. Pierwsza grupa otrzymała w tym okresie leczenie wspomagające (głównie witaminy A i D lub kortykosteroidy) z wyłączeniem innych leków biologicznych, natomiast drugą grupę stanowili pacjenci nieotrzymujący żadnego leczenia wspomagającego. Raportowana mediana czasu trwania remisji choroby wynosiła 174 dni i 117 dni odpowiednio dla grupy pierwszej i drugiej.

Publikacja Barrera 2008 [30] to retrospektywne badanie obserwacyjne obejmujące dane 66 hiszpańskich pacjentów z łuszczycą plackowatą w stadium umiarkowanym do ciężkiego rozpoczynających leczenie ETA (w schematach 25 mg 2x/tydzień oraz 50 mg 2x/tydzień przez 12 tygodni, a następnie 25 mg 2x/tydzień) po niepowodzeniu leczenia systemowego. W 24 tygodniu terapii u osób, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie (określoną poprzez uzyskanie odpowiedzi PASI50) przerywano leczenie do momentu nawrotu choroby, zdefiniowanego jako utrata

co najmniej 50% z uzyskanej poprawy wskaźnika PASI po 24 tygodniach leczenia. Mediana czasu do wystąpienia nawrotu choroby w analizowanej populacji wyniosła 4,9 miesiąca.

W tabeli poniżej zestawiono dane raportowane w badaniach uwzględnionych w analizie (Tabela 12).

Tabela 12.
Mediana czasu remisji choroby po zakończeniu leczenia ETA

Źródło	Liczba pacjentów	Mediana czasu do remisji choroby
Barrera 2008 [30]	66	4,9 miesiąca ≈ 149 dni
Arcese 2010 – grupa pierwsza [31]	40	174 dni
Arcese 2010 – grupa druga	37	117 dni

W pierwszym kroku, korzystając z założenia o stałym w czasie ryzyku nawrotu choroby wyznaczono medianę czasu remisji choroby dla skumulowanych danych z publikacji Barrera 2008 i Arcese 2010. Następnie oszacowano roczne prawdopodobieństwo nawrotu łuszczycy zgodnie z poniższym wzorem:

$$r = 1 - \exp\left(\frac{\ln(1 - P)}{t}\right)$$

gdzie:

- r – roczne prawdopodobieństwo nawrotu choroby,
- P – skumulowane prawdopodobieństwo nawrotu łuszczycy w czasie t (wynoszące 50% dla oszacowanej wcześniej mediany czasu do wystąpienia nawrotu w przyjętych badaniach),
- t – mediana czasu do wystąpienia remisji choroby w latach.

Z powodu braku danych odnośnie nawrotu choroby dla innych leków niż ETA przyjęte zostało założenie o równym prawdopodobieństwie nawrotu choroby dla wszystkich analizowanych interwencji. W scenariuszu podstawowym analizy wykorzystane zostało prawdopodobieństwo nawrotu choroby wyznaczone w podstawie danych odnalezionych w ramach badań Arcese 2010 [31] i Barrera 2008 [30] dla ETA. Ponadto ze względu na fakt, iż oszacowane wartości prawdopodobieństwa nawrotu choroby obarczone są znaczną niepewnością wynikającą z małej liczebności populacji w odnalezionych badaniach oraz istotnego założenia o stałym w czasie ryzyku nawrotu choroby, przeprowadzono analizę progową dla powyższego parametru. W ramach analizy wrażliwości przetestowano wpływ na końcowe wyniki analizy przyjęcia miesięcznego prawdopodobieństwa nawrotu w wysokości 50%, 75%, 90% w scenariuszach N-1a–N-1c.

W poniższej tabeli zestawiono wykorzystane w analizie prawdopodobieństwa nawrotu choroby (Tabela 13).

Tabela 13.
Roczne prawdopodobieństwo nawrotu łuszczycy

Scenariusz	Średnia [%]	SE [%]
Scenariusz podstawowy	81,98	3,21
Scenariusz N-1a	50,00	-
Scenariusz N-1b	75,00	-
Scenariusz N-1c	90,00	

3.5. Bezpieczeństwo terapii

W nieniejszej analizie nie ingerowano w dane dotyczące bezpieczeństwa terapii zastosowane w modelu oryginalnym. Przyjęte podejście bazowało na metodyce zastosowanej w analizie ekonomicznej dotyczącej sekukinumabu ocenionej przez NICE [48]. W analizie uwzględniono występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych wymagających hospitalizacji. Zdarzenia niepożądane skategoryzowano w następujące grupy:

- nieczerniakowy rak skóry,
- zmiany złośliwe inne niż nieczerniakowy rak skóry,
- ciężkie infekcje.

W probabilistycznej analizie wrażliwości częstość występowania zdarzeń niepożądanych losowano zgodnie z rozkładem beta. W przypadku, gdy było to możliwe, wartość błęd standardowego określono w oparciu o przedział ufności, w przeciwnym wypadku założono błąd standardowy wielkości czwartej części wartości średniej.

Źródła danych dotyczących częstości występowania zdarzeń niepożądanych przedstawiono w rozdziale 2.7. Poniżej przedstawiono wartości uwzględnione w analizie.

Tabela 14.
Roczna częstość występowania zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie

Leczenie	Nieczerniakowy rak skóry		Zmiany złośliwe inne niż nieczerniakowy rak skóry		Ciężkie infekcje	
	Średnia	SE	Średnia	SE	Średnia	SE
Ikskizumab Q2W	■	■	■	■	■	■
Ustekinumab 45 mg	■	■	■	■	■	■
Ustekinumab 90 mg	■	■	■	■	■	■
Adalimumab	■	■	■	■	■	■
Etanercept 25 mg	■	■	■	■	■	■
Etanercept 50 mg	■	■	■	■	■	■
Infl ksymbab	■	■	■	■	■	■
Sekukinumab	■	■	■	■	■	■

3.6. Użyteczności stanów zdrowia

W niniejszej analizie stany zdrowia pacjentów zdefiniowano na podstawie odpowiedzi PASI. W modelu przyjęto stany zdrowia odpowiadające poprawie PASI pacjentów, w stosunku do stanu wyjściowego poniżej 50% (PASI≤50), 50–74% (PASI 50–74), 75–89% (PASI 75–89), 90%–99% (PASI 90–99) oraz 100% (PASI100). Populację docelową analizy stanowią pacjenci z łuszczycą po niepowodzeniu terapii systemowej, bądź niekwalifikujący się do leczenia systemowego. Przyjęto założenie, że pacjenci, którzy przerwali terapię lekiem biologicznym z powodu braku odpowiedzi lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych, podlegają leczeniu standardowemu (BSC). Ze względu na fakt, że u pacjentów leczenie standardowe nie przyniosło efektów zdrowotnych, prawdopodobnym jest, że ponowne leczenie standardowe również ich nie przyniesie. W związku z tym założono brak dodatkowych efektów zdrowotnych dla chorych leczonych BSC, dlatego też przyjęto wartość użyteczności BSC na poziomie użyteczności bazowej.

3.6.1. Użyteczności stanów zdrowia ze względu na poprawę PASI

Wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z łuszczycą, w zależności od poprawy PASI otrzymano od Wnioskodawcy [49]. Dane określone zostały na podstawie danych surowych obejmujących pacjentów z badań 3 fazy przeprowadzonych dla iksekizumabu. W badaniu jakość życia mierzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. Wartości z badania zostały przekształcone w użyteczności stanów zdrowia przy zastosowaniu norm brytyjskich, zgodnie z modelem oryginalnym. W analizie podstawowej użyteczności oszacowano uwzględniając pacjentów z DLQI powyżej 10.

W tabeli poniżej (Tabela 15) zamieszczono zmiany wartości użyteczności w zależności od poprawy PASI, uwzględnione analizie podstawowej.

Tabela 15.
Zmiany użyteczności stanów zdrowia w zależności od poprawy PASI w skali EQ-5D-5L – scenariusz podstawowy

Poprawa PASI (12 tydzień)	Brak odpowiedzi (PASI<50)	PASI 50–74	PASI 75–89	PASI 90–99	PASI100
Zmiana użyteczności – wartość średnia	■	■	■	■	■
Zmiana użyteczności - SE	■	■	■	■	■

W celu zachowania zgodności z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono przegląd systematyczny danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu (opis przeszukania przedstawiono w aneksie, rozdz. A.1.2). Wyniki przeprowadzonego przeszukania uwzględniono w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości.

W ramach przeglądu poszukiwano danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia i jakości życia mierzonych za pomocą skali generycznej EQ-5D. W dalszej kolejności poszukiwano badań

raportujących zmianę użyteczności stanów zdrowia mierzonych na skali specyficznej dla chorób dermatologicznych (DLQI, ang. *Dermatology Life Quality Index*). W publikacjach, w których użyteczności stanów zdrowia były oceniane w więcej niż jednej skali, w pierwszej kolejności brano pod uwagę skalę EQ-5D, następnie DLQI. Ze względu na przyjęte w modelu stany zdrowia (PASI<50, PASI 50–74, PASI 75–89, PASI 90–99, PASI100), poszukiwano danych pozwalających na wyznaczenie zależności użyteczności stanów zdrowia od poprawy PASI.

Odnaleziono trzy publikacje Shikiar 2006 [2] i Knight 2012 [3], Woolacott 2006 [4] w których raportowano użyteczności stanów zdrowia za pomocą skali EQ-5D oraz jedną publikację Revicki 2008 [5], w której użyteczności stanów zdrowia raportowano tylko za pomocą skali DLQI.

W badaniu raportowanym w publikacji Shikiar 2006 [34] populację docelową stanowiło 147 pacjentów z ciężką lub umiarkowaną łuszczycą. W badaniu pacjentom w trakcie 12-tygodniowej terapii podawano adalimumab lub placebo. W publikacji zaprezentowano zmiany wartości użyteczności w zależności od poprawy wskaźnika PASI, z podziałem na cztery stany: PASI<25, PASI 25-50, PASI 50-75, PASI≥75 oraz użyteczność bazową.

Tabela 16.
Zmiany wartości użyteczności stanów zdrowia w zależności od poprawy PASI – skala EQ-5D (Shikiar 2006)

Poprawa PASI (12 tydzień)	Użyteczność bazowa	PASI<25	PASI 25–50	PASI 50–75	PASI>=75
Zmiana użyteczności	0,66	-0,01	0,10	0,20	0,25

W publikacji Knight 2012 [3], będącej analizą ekonomiczną, ocenie podlegała kosztowa efektywność terapii etanerceptem wśród szwedzkich pacjentów z ciężką łuszczycą plackowatą. W badaniu użyteczności stanów zdrowia mierzono za pomocą skali DLQI. Korzystając ze wzoru na liniową zależność pomiędzy DLQI a EQ-5D, raportowanego w publikacji Woolacott 2006 [4], w analizie Knight 2012 [3] przeliczono wartości użyteczności ze skali DLQI na EQ-5D. W publikacji Knight 2012 [3] zaprezentowano zmiany wartości użyteczności w zależności od poprawy wskaźnika PASI, z podziałem na cztery stany: PASI<50, PASI 50–74, PASI 14–74, PASI≥75.

Tabela 17.
Wartości użyteczności stanów zdrowia w zależności od poprawy PASI – skala EQ-5D (Knight 2012)

Poprawa PASI (12 tydzień)	PASI<50	PASI 50–74	PASI 14–74	PASI>=75
Użyteczności	0,660	0,861	0,761	0,892

W publikacji Woolacott 2006 [4] będącej analizą ekonomiczną dla porównania etanerceptu z efalizumabem u pacjentów z łuszczycą użyteczności stanów zdrowia mierzono za pomocą skali DLQI, które przeliczono na skale EQ-5D, korzystając z oszacowanej zależności pomiędzy skalami na podstawie bazy pacjentów z uzupełnionymi wartościami dla jednej i drugiej skali. W publikacji

zaprezentowano zmiany wartości użyteczności w skali EQ-5D w zależności od poprawy wskaźnika PASI, z podziałem na cztery stany: PASI<50, PASI 50–75, PASI 75–90, PASI≥90.

Tabela 18.
Wartości użyteczności stanów zdrowia w zależności od poprawy PASI – skala EQ-5D (Woolacott 2006)

Poprawa PASI (12 tygodni)	PASI<50	PASI 50–75	PASI 75–90	PASI≥90
Zmiana użyteczności	0,05	0,17	0,19	0,21

W publikacji Revicki 2008 [5] zaprezentowano badanie oceniające efektywność adalimumabu w porównaniu z placebo oraz metotreksatem u pacjentów z ciężką lub umiarkowaną łuszczycą plackowatą. W badaniu wzięło udział 271 pacjentów z 28 ośrodków z ośmiu europejskich krajów oraz Kanady. W badaniu użyteczności stanów zdrowia mierzono za pomocą skali DLQI. W publikacji zaprezentowano zmiany wartości użyteczności w zależności od poprawy wskaźnika PASI, z podziałem na cztery stany: PASI<25, PASI 25–50, PASI 50–75, PASI≥75.

Tabela 19.
Wartości użyteczności stanów zdrowia w zależności od poprawy PASI – skala DLQI (Revicki 2008)

Poprawa PASI (16 tygodni)	Użyteczność bazowa	PASI<25	PASI 25–50	PASI 50–75	PASI≥75
Zmiana użyteczności	10,96	-0,7	-4,2	-5,8	-9,5
Liczba pacjentów	249	49	25	44	131

Wyniki opisanych wyżej publikacji (Shikar 2006 [2], Knight 2012 [35], Revicki 2008 [5] oraz Woolacott 2006 [4]) uwzględniono w ramach rozważanych scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości (każda publikacja w ramach odrębnego scenariusza). W publikacjach Shikar 2006 [2], Knight 2012 [35] oraz Revicki 2008 [5] nie raportowano wartości dla stanu PASI>=90 oraz PASI 100, w związku z tym w obliczeniach przyjęto taką samą wartość, jak dla PASI>=75. W celu uzyskania stanu PASI<50, w publikacjach Shikar 2006 i Revicki 2008 wartości zmiany PASI<25 oraz PASI 25–50 zważono liczbą pacjentów. W publikacji Woolacott 2006 [4] nie raportowano wartości dla stanu PASI 100, w związku z tym w obliczeniach przyjęto taką samą wartość, jak dla PASI>=90.

Zależność między EQ-5D i DLQI oszacowano w oparciu o publikacje Currie 2007 [6], Norlin 2012 [7] oraz Woolacott 2006 [4]. Na podstawie zaprezentowanych w publikacjach równań regresji liniowej wyznaczono średnie wartości współczynników regresji, o które oparto dalszą analizę.

Poniżej zaprezentowano dane dotyczące omawianej zależności wraz z uśrednionymi wartościami współczynników (Tabela 20) oraz oszacowane wartości użyteczności w skali EQ-5D dla badania Revicki 2008 (Tabela 21).

Tabela 20.
Zależność liniowa między EQ-5D a DLQI

Publikacja	Współczynnik kierunkowy	Wyraz wolny
Currie 2007	-0,0255	0,9560
Norlin 2012	-0,0196	0,8777
Woolacott 2006	-0,0248	0,9560
Wartość średnia	-0,0223	0,9299

Tabela 21.
Wartości użyteczności stanów zdrowia w zależności od poprawy PASI – skala EQ-5D (Revicki 2008)

Poprawa PASI (16 tygodni)	Użyteczność bazowa	PASI<25	PASI 25–50	PASI 50–75	PASI>=75
Użyteczności	0,670	0,718	0,810	0,896	0,896

Poniżej przedstawiono zmiany wartości użyteczności w zależności od poprawy PASI uwzględnione w analizie wrażliwości (Tabela 22).

Tabela 22.
Zmiany wartości użyteczności w skali EQ-5D w zależności od poprawy PASI – analiza wrażliwości

Poprawa PASI	Revicki 2008 Scenariusz U-1a	Shikiar 2006 Scenariusz U-1b	Knight 2012 Scenariusz U-1c	Woolacott 2006 Scenariusz U-1d
PASI<50	0,044	0,036	0,000	0,050
PASI 50–75	0,135	0,200	0,201	0,170
PASI 75–90	0,221	0,250	0,232	0,190
PASI>=90	0,221	0,250	0,232	0,210
PASI 100	0,221	0,250	0,232	0,210

3.6.2. Użyteczności bazowe stanów zdrowia

W modelu choroby, którzy przerwali leczenie ze względu na brak odpowiedzi, podlegają leczeniu standardowemu. Przyjęto, że użyteczność ich stanu zdrowia odpowiada użyteczności bazowej w docelowej populacji. Bazowe wartości użyteczności otrzymano od Wnioskodawcy [49]. Dane określone zostały na podstawie danych surowych obejmujących pacjentów z badań 3 fazy przeprowadzonych dla iksekizumabu. W badaniu jakość życia mierzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L. W analizie podstawowej użyteczności oszacowano uwzględniając pacjentów z DLQI powyżej 10 przy uwzględnieniu norm brytyjskich, analogicznie jak w przypadku szacowania zmiany wartości użyteczności w zależności od poprawy PASI.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości wartości bazowe użyteczności wyznaczono w oparciu o przeprowadzony przegląd literatury. W publikacjach Shikiar 2006 [2] oraz Revicki 2008 [5] raportowano wartości użyteczności bazowych dla pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą. W

badaniu prezentowanym w publikacji Knight 2012 [3] nie podano początkowych wartości użyteczności, w związku z tym przyjęto użyteczność bazową na poziomie PASI<50. W publikacji Woolacott 2006 nie raportowano bazowej użyteczności, w związku z tym bazową wartość przyjęto na podstawie publikacji Knight 2012.

W publikacjach Shikiar 2006 oraz Knight 2012 raportowano użyteczności stanów zdrowia za pomocą skali EQ-5D, natomiast w publikacji Revicki 2008 w skali DLQI. Korzystając z wyznaczonej zależności liniowej między skalą EQ-5D a DLQI (Tabela 20), wartości prezentowane w publikacji Revicki 2008 przeliczono na wyniki EQ-5D.

Poniżej przedstawiono wartości użyteczności bazowej, uwzględnione w modelu (Tabela 23).

Tabela 23.
Użyteczności bazowe uwzględnione w modelu

Źródło	Scenariusz	Skala	Użyteczność bazowa
██████████	██████████	████	████
Revicki 2008	Scenariusz U-1a	EQ-5D	0,67
Shikiar 2006	Scenariusz U-1b	EQ-5D	0,66
Knight 2012	Scenariusz U-1c	EQ-5D	0,66
Woolacott 2006	Scenariusz U-1d	EQ-5D	0,66 ^a

a) założenie – wartość użyteczności taka sama jak w publikacji Knight 2006

3.7. Rozkład schematów dawkowania ETA

Schematy dawkowania IXE, UST, ADA, ETA, INF i SEC przyjęto zgodnie z zapisami obowiązującego oraz proponowanego programu lekowego.

W przypadku ETA, obowiązujące zapisy programu lekowego umożliwiają cztery różne schematy dawkowania:

- 50 mg 2x/tydzień przez 12 tygodni, następnie 50 mg 1x/tydzień,
- 50 mg 2x/tydzień przez 12 tygodni, następnie 25 mg 2x/tydzień,
- 50 mg 1x/tydzień,
- 25 mg 2x/tydzień.

W celu wyznaczenia udziałów poszczególnych schematów dawkowania ETA przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie zasobów Internetu. W wyniku prac odnaleziono 2 badania (Puig 2012 [52], Arcese 2010 [31]) w których stosowano trzy schematy dawkowania ETA:

- 50 mg 2x/tydzień,
- 50 mg 1x/tydzień,
- 25 mg 2x/tydzień.

Zbiorcze zestawienie liczby pacjentów stosujących poszczególne schematy dawkowania w badaniach Puig 2012 i Arcese 2010 zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 24).

Tabela 24.
Dawkowanie ETA w badaniach Puig 2012 i Arcese 2010

Schemat dawkowani	Liczba pacjentów
50 mg 2x/tydzień	380
50 mg 1x/tydzień	32
25 mg 2x/tydzień	117

W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy przyjęto, że odsetki pacjentów stosujących ETA w dawce 25 mg dwa razy w tygodniu oraz 50 mg raz w tygodniu będą równe odsetkom pacjentów stosujących dokładnie takie samo dawkowanie w ramach badań Puig 2012 [52] i Arcese 2010 [31]. Obowiązujący program lekowy nie umożliwia jednak ciągłego stosowania ETA w dawce 50 mg dwa razy w tygodniu, w związku z powyższym w niniejszej analizie założono, że odsetki pacjentów stosujących 50 mg dwa razy w tygodniu przez pierwsze 12 tygodni, a następnie przechodzących na dawkowanie 25 mg dwa razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu będą równe odsetkowi osób stosujących ETA w dawce 50 mg 2x/tydzień w powyższych badaniach ważone odpowiednio udziałami terapii 25 mg 2x/tydzień i 50 mg 1x/tydzień.

Tabela 25.
Udziały poszczególnych schematów dawkowanie ETA w scenariuszu podstawowym analizie

Schemat	Udział
50mg 2x/tydzień przez 12 tygodni, następnie 50 mg 1x/tydzień	15,43%
50mg 2x/tydzień przez 12 tygodni, następnie 25mg 2x/tydzień,	56,41%
50mg 1x/tydzień	6,05%
25 mg 2x/tydzień	22,12%

Dodatkowo, w celu przetestowania wpływu poszczególnych schematów dawkowania ETA na całkowite koszty leczenia pacjenta, w ramach analizy wrażliwości sprawdzono 4 skrajne przypadki, w których wszyscy pacjenci otrzymują jeden z wymienionych schematów dawkowania (scenariusze E-1a–E-1d).

3.8. Śmiertelność

Śmiertelność analizowanej populacji docelowej wyznaczona została w oparciu o dane publikowane przez Główny Urząd Statystyczny [25]dotyczące prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej osób powyżej 18. roku życia z podziałem na wiek i płeć (Tabela 26).

Tabela 26.
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji polskiej – dane GUS na rok 2015

Wiek (lata)	Płeć		Wiek (lata)	Płeć		Wiek (lata)	Płeć	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
18	0,0007	0,0002	46	0,0046	0,0017	74	0,04550	0,0225
19	0,0008	0,0002	47	0,0051	0,0019	75	0,04923	0,0251
20	0,0009	0,0002	48	0,0056	0,0021	76	0,05343	0,0282
21	0,0010	0,0002	49	0,0062	0,0023	77	0,05814	0,0318
22	0,0010	0,0002	50	0,0069	0,0026	78	0,06336	0,0359
23	0,0009	0,0002	51	0,0076	0,0029	79	0,06911	0,0407
24	0,0010	0,0002	52	0,0083	0,0032	80	0,07538	0,0461
25	0,0010	0,0002	53	0,0092	0,0035	81	0,08215	0,0522
26	0,0010	0,0002	54	0,0101	0,0039	82	0,08940	0,0589
27	0,0011	0,0002	55	0,0110	0,0043	83	0,09713	0,0662
28	0,0011	0,0003	56	0,0120	0,0048	84	0,10533	0,0743
29	0,0011	0,0003	57	0,0132	0,0053	85	0,11401	0,0829
30	0,0012	0,0003	58	0,0143	0,0058	86	0,12322	0,0923
31	0,0012	0,0003	59	0,0156	0,0064	87	0,13297	0,1023
32	0,0013	0,0004	60	0,0169	0,0070	88	0,14335	0,1132
33	0,0014	0,0004	61	0,0184	0,0077	89	0,15442	0,1249
34	0,0015	0,0004	62	0,0198	0,0083	90	0,16612	0,1373
35	0,0016	0,0005	63	0,0214	0,0091	91	0,17882	0,1509
36	0,0018	0,0005	64	0,0230	0,0098	92	0,19224	0,1653
37	0,0019	0,0006	65	0,0246	0,0106	93	0,20640	0,1807
38	0,0021	0,0007	66	0,0264	0,0115	94	0,22128	0,1970
39	0,0023	0,0008	67	0,0282	0,0124	95	0,23690	0,2142
40	0,0025	0,0008	68	0,0301	0,0134	96	0,25324	0,2324
41	0,0028	0,0009	69	0,0321	0,0144	97	0,27029	0,2514
42	0,0031	0,0011	70	0,0342	0,0156	98	0,28804	0,2713
43	0,0034	0,0012	71	0,0366	0,0170	99	0,30646	0,2920
44	0,0037	0,0013	72	0,0393	0,0185	100	0,32552	0,3135
45	0,0042	0,0015	73	0,0422	0,0204			

W ramach analizy uwzględniono zwiększone ryzyko zgonu wśród pacjentów z populacji docelowej. W celu zidentyfikowania doniesień naukowych raportujących dane na temat śmiertelności pacjentów z łuszczycą przeprowadzono systematyczne przeszukanie bazy Pubmed (w tym Medline). Szczegóły wyszukiwania tj. strategię QUORUM, kryteria włączenia i wyłączenia, schemat przeszukania i powody odrzucenia badań zamieszczono w rozdziale (patrz. rozdz. A.1.4). W wyniku przeszukania nie odnaleziono badań, w których badana populacja dokładnie odpowiadałaby populacji docelowej

niniejszej analizie, w związku z czym do analizy włączano badania przeprowadzone w populacji szerszej niż populacja uwzględniona w analizie. Przyjęto, że do analizy włączane będą jedynie te doniesienia, które raportują, lub umożliwiają oszacować współczynniki SMR (ang. *standardized mortality rate*), MR (ang. *mortality rate*) oraz współczynnik proporcjonalnego hazardu Cox'a HR (ang. *hazard ratio*).

Publikacja Svedbrom 2015 [32] to szwedzkie badanie oparte na rejestrach (VEGA, SHRC) mające na celu wyznaczenie czynników wpływających na ryzyko śmierci pacjentów z łuszczycą. Do badania włączonych zostało ponad 39 tys. osób z łuszczycą, których podzielono na dwie grupy w zależności od stadium choroby (łagodną i ciężką). Do grupy z ciężkim stadium łuszczycy umieszczano pacjentów wymagających leczenia szpitalnego spowodowanego w głównym stopniu łuszczycą, a także tych, którzy co najmniej raz leczyli się lekami na umiarkowaną lub ciężką postać łuszczycy. W ramach badania wyznaczono współczynniki HR dla ponad 10 przyczyn zgonów dla pacjentów z łuszczycą w zależności od stopnia nasilenia choroby. W przypadku grupy osób z ciężką postacią choroby, która w większym stopniu odpowiada populacji docelowej niniejszej analizie, wartość współczynnika HR względem populacji generalnej wyniosła 1,56.

Kolejnymi odnalezionymi badaniami, spełniającymi kryteria przyjęte w ramach przeszukania były badania Gelfand 2007 [53] i Abuabara 2010 [54]. Z racji, że oba z nich opisywały dane dotyczące chorych z tej samej brytyjskiej bazy GPRD, do dalszej analizy uwzględniono dane bardziej aktualne. W doniesieniu Abuabara 2010 włączonych zostało ponad 3500 pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, do której zaliczone tylko tych chorych, którzy otrzymali kiedykolwiek leki na ciężką postać łuszczycy (m.in. metotreksat, fototerapię, PUVA, cyklosporynę, doustne retinoidy czy azotiprynę). Na podstawie danych dotyczących śmiertelności powyższej grupy, grupy kontrolnej oraz średniego czasu obserwacji pacjentów w badaniu wyznaczono współczynnik MR na poziomie 1,49 określający, o ile razy zwiększona była roczna śmiertelność osób z ciężką łuszczycą względem populacji generalnej.

Następnym badaniem, spełniającym kryteria przeglądu systematycznego było doniesienie Stern 2011 [55]. Powyższa pozycja to prospektywne badanie kohortowe pacjentów chorych na łuszczycę otrzymujących terapię PUVA. Dane pacjentów pochodziły z 16 amerykańskich uniwersyteckich udziałów dermatologicznych. Badanie obejmowało informacje zbierane od 1977 do 2005 roku. Celem doniesienia Stern 2011 było potwierdzenie hipotezy o zwiększonej śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z łuszczycą w porównaniu z resztą populacji. W ramach badań wyznaczono również współczynniki SMR dla śmiertelności ogólnej chorych dla każdego kwartyli pacjentów włączonych do badania w zależności od odsetka powierzchni ciała pokrytego łuszczycą. Na podstawie doniesienia Henseler 2008 [56], w którym przedstawiono model liniowy przeliczający wartość powierzchni ciała pokrytego łuszczycą na skalę PASI wyznaczono roczny współczynnik MR. Roczny współczynnik śmiertelności dla 3 ostatnich kwartyli populacji z badania Stern 2011, tj. charakteryzującej się po przeliczeniu wartościami PASI > 11,82, a więc w dużym stopniu odpowiadającym populacji docelowej analizy, wyniósł 1,24. Jednakże z racji, że do wyznaczenia powyższego współczynnika MR posłużono się modelem o dodatkowej niepewności

oszacowań, zdecydowano się ostatecznie nie przyjmować oszacowanego parametru w niniejszej analizie.

Z uwagi na fakt, że badanie Svedbrom 2015 [32] opierało się na większej próbie osób niż badanie Abuabara 2010 oraz analizowana w nim populacja chorych w większym stopniu odpowiada populacji docelowej analizy, zdecydowano przyjąć wyniki badania szwedzkiego dotyczące zwiększonego ryzyka śmiertelności wśród pacjentów z łuszczycą w scenariuszu podstawowym niniejszej analizy. Ponadto, w celu sprawdzenia poprawności powyższego założenia, a także jego wpływu na finalne wyniki przeprowadzono dwa scenariusze analizy wrażliwości. W pierwszym z nich (scenariusz M-1), zwiększoną śmiertelność pacjentów z łuszczycą przyjęto na podstawie badania Abuabara 2010 [54], natomiast w drugim z nich (scenariusz M-2), śmiertelność pacjentów wyznaczono wyłącznie na podstawie tablic trwania życia z roku 2015 opublikowanych przez GUS [25].

Podsumowanie z wykorzystanymi w analizie parametrami modyfikującymi śmiertelność populacji generalnej przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 27).

Tabela 27.
Śmiertelność pacjentów z łuszczycą przyjęta w niniejszej analizie

Scenariusz analizy	Wskaźnik śmiertelności	Wartość	95% przedział ufności	Źródło
Scenariusz podstawowy	HR	1,56	1,36–1,76	Svedbrom 2015 [32]
Scenariusz M-1	MR	1,48	-	Abuabara 2010 [54]
Scenariusz M-2	Wyłącznie tablice trwania życia	1	-	GUS

3.9. Koszty

3.9.1. Koszty leków

Koszt iksekizumabu

[Redacted content]

Tabela 28.
Cena iksekizumabu uwzględniona w analizie

Koszty pozostałych leków biologicznych

Koszty infliksymabu, ustekinumabu, adalimumabu i etanerceptu uwzględnione w analizie ustalono na podstawie najnowszego obowiązującego obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca [38] zaczerpniętych z serwisu IKAR pro [39].

Podsumowanie z cenami leków biologicznych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 29).

Tabela 29.
Ceny komparatorów

Substancja czynna	EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania
Ustekinumab	5909997077505	Stelara, roztwór do wstrzykiwań, 45 mg	12 362,76 zł	12 980,90 zł	12 980,90 zł
Adalimumab	5909990005055	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	4 155,84 zł	4 363,63 zł	4 363,63 zł
	5713219479295	Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	2 997,00 zł	3 146,85 zł	3 146,85 zł
	5713219479288	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	2 997,00 zł	3 146,85 zł	3 146,85 zł
Etanercept	5909990618255	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	3 996,00 zł	4 195,80 zł	3 146,85 zł
	5909990712755	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	3 996,00 zł	4 195,80 zł	3 146,85 zł
	5909990777938	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 998,00 zł	2 097,90 zł	1 573,43 zł
Infliksymab	5909991086305	Remsima, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 436,40 zł	1 508,22 zł	1 508,22 zł

W opcji analizy bez uwzględnienia RSS ceny poszczególnych leków uwzględnionych w analizie przyjęto jako średnia cena hurtowa za opakowanie substancji ważona wielkością sprzedaży substancji w ramach poszczególnych opakowań. W obliczeniach uwzględniono roczną wielkość sprzedaży leków (na podstawie najbardziej aktualnych danych za okres 12.2015 – 11.2016), chyba, że w przeciągu ostatniego roku doszło do zmiany podstawy limitu – w takim przypadku do średniej uwzględniono jedynie okres po zmianie podstawy limitu. Szczegóły na temat danych odnośnie wielkości sprzedaży

oraz całkowitych kosztów refundacji analizowanych leków biologicznych przyjęto na podstawie informacji raportowanych w serwisie IKAR pro [39] i zamieszczono w aneksie (patrz. rozdz.A.4).

Dodatkowo, w ramach opcji z uwzględnieniem RSS oszacowano realne koszty, jakie ponosi NFZ za opakowanie poszczególnych leków biologicznych na podstawie całkowitych kwot refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań raportowanych w komunikatach DGL. Średnie koszty analizowanych leków (poza etanerceptem w dawce 50 mg i sekukinumabem) zostały wyznaczone w oparciu o najbardziej aktualne dane tj. za okres 12.2015 – 11.2016 (szczegóły w rozdz.A.4) jako iloraz całkowitej kwoty refundacji i łącznej sprzedaży liczby opakowań.

W przypadku etanerceptu w dawce 50 mg w lipcu 2016 roku na wykaz leków refundowanych wpisany został pierwszy odpowiednik dla leku oryginalnego – Benepali®. Pierwszą sprzedaż tego leku odnotowano w listopadzie 2016 roku (ostatni miesiąc, dla którego dostępne są dane NFZ dotyczące sprzedaży leków refundowanych). Ze względu na znaczące zajęcie udziałów w całkowitej sprzedaży etanerceptu w dawce 50 mg – w pierwszym miesiącu sprzedaży udział Benepali® wynosił prawie 7% - należy spodziewać się agresywnego przejmowania rynku etanerceptu przez Benepali®. W związku z tym w analizie w przypadku opcji z uwzględnieniem RSS uwzględniono konserwatywnie realny koszt płatnika ponoszony na preparat Benepali®, niższy od realnego kosztu preparatu oryginalnego etanerceptu (Enbrel®), przyjmując zatem 100% rozpowszechnienie preparatu Benepali® w sprzedaży etanerceptu w dawce 50 mg. Założenie to można poprzeć dodatkowo, analizując dane dotyczące zajmowania rynku przez odpowiedniki preparatu Remicade®, leku oryginalnego infliksymabu. Pomimo początkowo wolniejszego wchodzenia na rynek, po roku sprzedaży odpowiedniki preparatu Remicade® zajmowały 60% rynku. Po dwóch latach udziały odpowiedników wynosiły już ponad 98%, zaś aktualnie sprzedaż preparatu Remicade® jest znikoma, wskazując na 100% wyparcie preparatu oryginalnego infliksymabu.

Cenę za opakowanie dla sekukinumabu, który obecnie nie jest refundowany w Polsce ze środków publicznych w ramach leczenia w programie lekowym dla pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą, określona została na podstawie oficjalnej ceny leku za opakowanie obowiązującej na Słowacji, gdzie lek jest refundowany w analogicznym wskazaniu (dane z wykazu leków refundowanych w Słowacji [57]. Dodatkowo w analizie wrażliwości (scenariusz KS-1a) przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu danych z Czech [58]. Ceny zagraniczne wyznaczone w oparciu o kurs walut NBP z dnia 07.03.2017 [59].W przypadku ceny słowackiej prezentowana jest cena sprzedaży, natomiast w przypadku Czech cena zbytu netto oraz cena detaliczna. Aby dostosować ceny do warunków polskich, cenę czeską przeliczono na cenę urzędową przy uwzględnieniu polskiej stawki VAT i marży hurtowej. Poniżej zaprezentowano ceny zagraniczne sekukinumabu.

Tabela 30.
Ceny sekukinumabu – Czechy, Słowacja

Państwo	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Kurs walut	Koszt opakowania
Czechy	29 886,52 CZK	33 891,31 CZK ^a	0,1595	5 405,66 zł
Słowacja	-	1 212,39 EUR	4,3115	5 227,22 zł

a) przy uwzględnieniu polskiej stawki VAT i marży hurtowej

Podsumowanie z cenami leków biologicznych za opakownie przyjętymi w opcji bez uwzględnienia RSS (na podstawie wykazu leków refundowanych) oraz z uwzględnieniem RSS (na podstawie komunikatów DGL) przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 31).

Tabela 31.
Koszt leków biologicznych przyjęty w poniższej analizie

Substancja czynna	Koszt za opakowanie – wykaz leków refundowanych	Koszt za opakowanie na podstawie komunikatów DGL
Ustekinumab	12 980,90 zł	9 195,65 zł
Adalimumab	4 363,63 zł	3 548,17 zł
Etanercept 25mg	1 573,43 zł	1 573,43 zł
Etanercept 50mg	3 146,85 zł	2 650,14 zł
Inflixymab	1 508,22 zł	1 151,81 zł
Sekukinumab		5 227,22 zł
Sekukinumab – scenariusz KS-1a		5 405,66 zł

3.9.2. Koszty podania leków

W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy zgodnie z treścią odpowiednich ChPL w przypadku adalimumabu, etanerceptu i ustekinumabu przyjęto, że podanie IXE, ADA, ETA, UST i SEC następuje w trybie ambulatoryjnym [16, 17, 19, 23, 60] oraz finansowane będzie w ramach świadczenia - przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu lekowego (kod procedury: 5.08.07.0000004) [40]. Koszt podania leku zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 32).

Tabela 32.
Koszt podania IXE, ADA, ETA, UST

Świadczenie	Kod procedury	Wycena punktowa	Wartość punktu	Koszt
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	2	52,00 zł	104,00 zł

W przypadku INF, zgodnie z zapisami zawartymi w uwagach do analizy weryfikacyjnej dotyczącej refundacji preparatu Remsima [43], w niniejszej analizie założono, że 2/3 pacjentów otrzymywać będzie INF podczas hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu (kod procedury: 5.08.07.0000003) oraz 1/3 pacjentów w trybie ambulatoryjnym.

Dodatkowo, w analizie wrażliwości przetestowano dwa scenariusze, jeden w którym 100% podań IXE, ADA, ETA, SEC i UST wykonywanych będzie przez pacjenta we własnym zakresie (brak kosztów podania leku) oraz 100% podań INF będzie mieć miejsce w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonywaniem programu oraz drugi scenariusz, w którym 100% podan INF będzie mieć miejsce w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu.

Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ, powyższe świadczenie wyceniono na 9 punktów rozliczeniowych, co odpowiada 468,00 zł (przy cenie za punkt rozliczeniowy na poziomie 52 zł).

Tabela 33.
Koszt podania leku w ramach hospitalizacji

Świadczenie	Kod procedury	Wycena punktowa	Wartość punktu	Koszt
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	5.08.07.0000004	9	52,00 zł	468,00 zł

Podsumowanie przyjętych w niniejszej analizie kosztów podania poszczególnych leków zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 34).

Tabela 34.
Koszty podania leków biologicznych przyjęte w niniejszej analizie

Scenariusz analizy	Lek	Koszt podania leku [zł]	Sposób podania
Scenariusz podstawowy	IXE, UST, ADA, ETA, SEC	104,00	Ambulatorium
	INF	347,88	Ambulatorium/hospitalizacja ^a
Scenariusz K-1a	IXE, UST, ADA, ETA, SEC	0	W własnym zakresie
	INF	104	Ambulatorium
Scenariusz K-1b	IXE, UST, ADA, ETA, SEC	104,00	Ambulatorium
	INF	468,00	Hospitalizacja

a) Ambulatorium = 33,33%, Hospitalizacja = 66,67%

3.9.3. Koszty kwalifikacji do programu lekowego

W analizie ekonomicznej koszt kwalifikacji naliczany jest dla wszystkich zakwalifikowanych pacjentów (na początku leczenia oraz w momencie ponownej kwalifikacji po wystąpieniu nawrotu). Koszt kwalifikacji do terapii lekami biologicznymi uzyskano na podstawie Zarządzenie Nr 119/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [41]. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej (Tabela 35).

Tabela 35.
Koszty kwalifikacji do PL

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu	Koszt świadczenia
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	5.08.07.0000011	6,25	52,00 zł	325,00 zł

3.9.4. Koszty monitorowania leczenia w ramach PL

Zasady kwalifikacji do programu lekowego oraz monitorowania leczenia w projekcie programu lekowego dla iksekizumabu oraz dla sekukinamu są zbieżne z zasadami w aktualnie obowiązującym programie leczenia łuszczycy i w związku z tym ałożono takie same koszty, jak w aktualnym programie lekowym. Monitorowanie terapii lekami biologicznymi ADA, ETA, INF i UST opłacane jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego leczenia łuszczycy. Zgodnie z zarządzeniem Prezesa NFZ, roczny ryczałt za diagnostykę pacjenta wyceniony został na poziomie 14,4 punktów rozliczeniowych (kod procedury: 5.08.08.0000054) [41]. Przy wycenie 1 punktu rozliczeniowego na poziomie 52 zł, roczny ryczałt za diagnostykę pacjenta w ramach PL leczenia łuszczycy wynosi 748,80 zł. Koszt monitorowania pacjenta na 1 cykl analizy tj. 2 tygodnie (przy założeniu, że rok ma 365,25 dnia i składa się z 52 tygodni) oszacowano na poziomie 28,80 zł.

Tabela 36.
Koszt monitorowania leczenia w ramach PL

Świadczenie	Wycena punktowa	Wartość punktu [zł]	Koszt roczny [zł]	Koszt na cykl [zł]
Diagnostyka w programie leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	14,4	52,00	748,80	28,80

Zgodnie z zasadami rozliczania świadczeń w programach lekowych, w przypadku leków, dla których maksymalny czas trwania terapii w ramach programu lekowego jest krótszy niż rok, łączny koszt diagnostyki pacjenta poniesiony przez płatnika publicznego nie powinien być niższy niż wartość ryczałtu rocznego. W związku z powyższym koszt monitorowania pacjenta na 1 cykl analizy dla pacjentów stosujących UST, ADA i ETA będzie wyższy niż w przypadku IXE, INF i SEC. Podsumowanie z wyznaczonymi kosztami monitorowania leczenia przyjętymi w modelu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 37).

Tabela 37.
Koszt monitorowania przyjęty w niniejszej analizie

Interwencja	Maksymalny czas trwania leczenia w programie lekowym	Koszt monitorowania na cykl analizy
Iksekizumab	96 tygodni	28,80 zł
Ustekinumab	48 tygodni	31,31 zł
Adalimumab	48 tygodni	31,31 zł
Etanercept	24 tygodnie	62,61 zł

Interwencja	Maksymalny czas trwania leczenia w programie lekowym	Koszt monitorowania na cykl analizy
Infliksymab	96 tygodni	28,80 zł
Sekukinumab	96 tygodni	28,80 zł

3.9.5. Koszty opieki standardowej

W niniejszej analizie koszty opieki standardowej zostały podzielone i oszacowane w zależności od przyczyny przerwania terapii lekami biologicznymi na dwie różne grupy:

- koszt opieki standardowej pacjentów w remisji choroby, rozumianej jako przekroczenie dopuszczalnego czasu leczenia w PL,
- koszt opieki standardowej pacjentów, u których wystąpiło przerwanie terapii spowodowane brakiem i/lub utratą odpowiedzi na leczenie.

Z uwagi na brak dokładnych wytycznych mówiących o sposobie postępowania z pacjentami z łuszczycą po zakończeniu terapii lekami biologicznymi z powodu braku lub utraty odpowiedzi na leczenie, w niniejszej analizie zdecydowano oszacować koszty opieki standardowej na podstawie dotąd opublikowanych analiz weryfikacyjnych AOTMiT innych analiz ekonomicznych dotyczących leczenia łuszczycy lekami biologicznymi. W ramach przeszukania bazy AOTMiT odnaleziono 3 wnioski refundacyjne wraz z analizami weryfikacyjnymi [14, 42, 43, 61, 62], których tekst umożliwił odtworzenie i oszacowanie sposobu wyznaczenia kosztów leczenia standardowego w zależności od powodu przerwania terapii. W niniejszej analizie koszty leczenia standardowego w przypadku remisji oraz przerwania terapii przyjęto na podstawie średniej arytmetycznej najniższej i najwyższej wartości kosztów, obliczonych w oparciu o metodykę zawartą w odnalezionych analizach weryfikacyjnych dla łuszczycy o umiarkowanym do ciężkiego nasileniu choroby.

Tabela 38.
Rodzaje kosztów w poprzednich analizach ekonomicznych dla łuszczycy plackowatej

Analiza weryfikacyjna	Rodzaj kosztu opieki standardowej
Remsima [43, 62]	Dla pacjentów w remisji choroby
	Dla pacjentów po nieskutecznym leczeniu
Cosentyx [14, 61]	Dla pacjentów w remisji choroby
	Dla pacjentów po nieskutecznym leczeniu (brak odpowiedzi / po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego)
Stelara [42]	Ogólny – bez wyszczególnienia remisji i braku skuteczności leczenia

W analizie przyjęto, że koszt opieki standardowej dla pacjentów w remisji choroby oszacowany zostanie na podstawie założeń wykorzystanych do oszacowania kosztów opieki standardowej dla pacjentów w remisji z analizy przeprowadzonej dla Remsimy [43, 62] i Cosentyxu [14, 61], natomiast koszt leczenia pacjentów w przypadku nieskuteczności terapii lekami biologicznymi na podstawie pozostałych odnalezionych kosztów opieki standardowej.

Wyznaczenie kosztów opieki standardowej dla pacjentów w remisji i po niepowodzeniu terapii przebiegało w kilku krokach. W pierwszym z nich oszacowano wszystkie wymienione w powyższej tabeli rodzaje kosztów w przypadku leczenia łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej, zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie weryfikacyjnej Stelara 2015 [42] (zwiększona częstotliwość świadczeń specjalistycznych, hospitalizacji oraz dawek leków). Następnie dla uzyskanych w ten sposób danych wyznaczono najmniejsze i największe wartości kosztów leczenia standardowego w przypadku pacjentów w remisji i po niepowodzeniu terapii. Ostatecznie, finalnie przyjęte koszty leczenia wyznaczono jako średnie arytmetyczne z najmniejszych i największych wyznaczonych wartości. Podsumowanie z wyznaczonymi kosztami zaprezentowano w poniższych tabelach (Tabela 39 – Tabela 40).

Tabela 39.
Oszacowany koszt opieki standardowej zgodnie z metodyką w odnalezionych analizach weryfikacyjnych z perspektywy płatnika publicznego

Rodzaj kosztu opieki standardowej	AWA	Łuszczycza umiarkowana	Łuszczycza ciężka	Średnia ^a
dla pacjentów w remisji	Remisima	759,94 zł	854,36 zł	662,47 zł
	Costentyx	470,58 zł	504,30 zł	
dla pacjentów po nieskutecznym leczeniu	Remsima	1 162,18 zł	1 246,48 zł	5 047,92 zł
	Cosentyx	8 899,94 zł	8 933,66 zł	
	Stelara	5 403,07 zł	8 278,26 zł	

a) średnia arytmetyczna z wartości najmniejszej i największej dla każdego z rodzaju kosztów opieki standardowej

Tabela 40.
Oszacowany koszt opieki standardowej zgodnie z metodyką w odnalezionych analizach weryfikacyjnych z perspektywy NFZ+pacjent

Rodzaj kosztu opieki standardowej	AWA	Łuszczycza umiarkowana	Łuszczycza ciężka	Średnia ^a
dla pacjentów w remisji	Remisima	782,88 zł	883,69 zł	678,84 zł
	Costentyx	474,00 zł	524,81 zł	
dla pacjentów po nieskutecznym leczeniu	Remsima	1 201,91 zł	1 291,92 zł	5 078,04 zł
	Cosentyx	8 903,36 zł	8 954,16 zł	
	Stelara	5 660,00 zł	8 558,00 zł	

a) średnia arytmetyczna z wartości najmniejszej i największej dla każdego z rodzaju kosztów opieki standardowej

W niniejszej analizie uzyskane w ten sposób wartości średnie przyjęto w scenariuszu podstawowym, natomiast wartości skrajne w scenariuszach analizy wrażliwości. Podsumowanie z przyjętymi kosztami opieki standardowej w niniejszej analizie zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 41)

Tabela 41.
Koszty opieki standardowej przyjęte w niniejszej analizie

Scenariusz	Rodzaj kosztu opieki standardowej	Perspektywa analizy	
		NFZ	NFZ+pacjent
Podstawowy	dla pacjentów w remisji	662,47 zł	678,84 zł
	dla pacjentów po nieskutecznym leczeniu	5 047,92 zł	5 078,04 zł

Scenariusz	Rodzaj kosztu opieki standardowej	Perspektywa analizy	
		NFZ	NFZ+pacjent
Scenariusz B-1a	dla pacjentów w remisji	470,58 zł	474,00 zł
	dla pacjentów po nieskutecznym leczeniu	1 162,18 zł	1 201,91 zł
Scenariusz B-1a	dla pacjentów w remisji	854,36 zł	883,69 zł
	dla pacjentów po nieskutecznym leczeniu	8 933,66 zł	8 954,16 zł

3.9.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W celu oszacowania częstości występowania oraz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem leków biologicznych zaczerpnięto dane z badań wykorzystanych przez autorów oryginalnego modelu [33] oraz charakterystyk produktów leczniczych [16, 19, 23, 26, 27].

W niniejszej analizie założono, że leczenie występujących zdarzeń niepożądanych odbywać się będzie w ramach leczenia szpitalnego. W celu oszacowania kosztów uwzględnionych zdarzeń niepożądanych wykorzystano najaktualniejsze dane (z 2015) roku dotyczące średniego kosztu hospitalizacji w ramach jednorodnych grup pacjentów (JGP) umożliwiających rozliczenie leczenia danego zdarzenia niepożądanego. Ponadto w przypadku możliwości rozliczenia hospitalizacji spowodowanej wystąpieniem zdarzenia niepożądanego w więcej niż jednej grupie JGP, wartość hospitalizacji obliczono jako średnią ważoną liczbą wystąpień danej grupie JGP.

W ramach analizy uwzględniono następujące zdarzenie niepożądane podzielone na trzy kategorie:

- nieczerniakowy rak skóry,
- zmiany złośliwe inne niż nieczerniakowy rak skóry:
 - czerniak,
 - chłoniak,
- ciężkie infekcje:
 - sepsa,
 - gruźlica,
 - zapalenie płuc,
 - zakażenia skóry i tkanek miękkich,
 - zakażenia kości i stawów,
 - zakażenia dróg moczowych.

Podsumowanie z oszacowanymi na podstawie statystyk JGP średnimi kosztami hospitalizacji dla wymienionych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 42).

Tabela 42.
Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w niniejszej analizie

Kategoria	Zdarzenie niepożądane	Grupa rozliczeniowa JGP	Średni koszt hospitalizacji w 2015 roku [zł]	Liczba hospitalizacji w 2015 roku	Średni koszt hospitalizacji [zł]
Nieczerniakowy rak skóry		J33 - Średnie zabiegi skórne	963,09 zł	38 982	1 020,71
		J47 - Duże guzy skóry	1 899,49 zł	2 556	
Zmiany złośliwe inne niż nieczerniakowy rak skóry	Chłoniak	J33 - Średnie zabiegi skórne	963,09 zł	38 982	1 309,68
		J39 - Duże choroby dermatologiczne	1 705,48 zł	30 326	
		J47 - Duże guzy skóry	1 899,49 zł	2 556	
	Czerniak			1 309,68 ^a	
	Sepsa	S56 - Posocznica o ciężkim przebiegu	9408,34	14 015	9408,34
	Gruźlica	D20 - Gruźlica	1850,99	1 465	1850,99
	Zapalenie płuc	D18 - Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe	4443,62	44 126	4443,62
Ciężkie infekcje	Zakażenia skóry i tkanek miękkich	J38 - Ciężkie choroby dermatologiczne	4208,5	7 244	1846,60
		J39 - Duże choroby dermatologiczne	1705,48	30 326	
		J46 - Duże choroby infekcyjne skóry	2270,04	11 376	
		J49 - Łagodne choroby dermatologiczne	1085,36	23 182	
	Zakażenia kości i stawów	H88 - Choroby infekcyjne kości i stawów	3529,62	3 359	3529,62
	Zakażenie dróg moczowych	L07 - Zakażenia nerek lub dróg moczowych	1397,1	18 800	1397,10

a) średni koszt hospitalizacji równy średniemu kosztowi hospitalizacji dla chłoniaka - założenie

Finalnie dla uwzględnionych zdarzeń niepożądanych wyznaczono średnią arytmetyczną z wyznaczonych wyżej kosztów jednostkowych hospitalizacji. Podsumowanie z ostatecznymi kosztami leczenia zdarzeń niepożądanych przyjętymi w niniejszej analizie przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 43).

Tabela 43.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęty w niniejszej analizie

Zdarzenie niepożądane	Średni koszt hospitalizacji [zł]
Nieczerniakowy rak skóry	1 020,71
Zmiany złośliwe inne niż nieczerniakowy rak skóry	1 309,68
Ciężkie infekcje	3746,05

4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

4.1. Założenia

Modelowanie przebiegu analizowanej jednostki chorobowej oparto na następujących założeniach:

- długość cyklu wynosi 2 tygodnie,
- uwzględniono dożywni horyzont czasowy analizy,
- sposób postępowania z pacjentami oparto na treści obowiązującego programu lekowego w przypadku terapii UST, ADA, ETA i INF, na zapisach projektu programu lekowego dla IXE oraz na zapisach projektu programu lekowego dla SEC zaprezentowanego w analizie weryfikacyjnej AOTiM dotyczącej refundacji leku Cosentyx (sekukinumab),
- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie wyznaczono w oparciu o dane dotyczące redukcji PASI o co najmniej 75%,
- pacjenci, u których stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie lekiem biologicznym, przechodzą na terapię standardową,
- pacjenci wyłączeni z programu lekowego z powodu braku skuteczności terapii, wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub rezygnujący z leczenia z innych powodów pozostają na terapii standardowej do końca horyzontu czasowego modelu,
- pacjenci, którzy w momencie zakończenia leczenia w ramach programu lekowego uzyskali remisję, zostają ponownie włączeni do programu lekowego, jeśli podczas wizyty kontrolnej stwierdzono u nich nawrót choroby,
- efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej,
- założono, że efektywność terapii standardowej jest zerowa ze względu na definicję populacji docelowej analizy,
- efektywność terapii dla pacjentów włączonych do udziału w programie lekowym z powodu nawrotu choroby przyjęto na poziomie efektywności dla pacjentów włączonych po raz pierwszy do programu lekowego,
- użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie danych otrzymanych od Wnioskodawcy z badania rejestracyjnego dla iksekizumabu,
- uwzględniono dyskontowanie kosztów oraz efektów zdrowotnych odpowiednio na poziomie 5% oraz 3,5 %,
- koszty iksekizumabu i sekukinumabu określono na podstawie danych otrzymanych od Wnioskodawcy,
- koszt pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie określono w oparciu o wykaz leków refundowanych w przypadku analizy bez uwzględnienia RSS oraz o realną wartość refundacji raportowaną przez NFZ w przypadku opcji z uwzględnieniem RSS,

- koszt obsługi programu lekowego ustalono w oparciu o aktualną wycenę świadczeń stosowanych w ramach programu lekowego dotyczącego leków biologicznych stosowanych w łuszczycy,
- koszty opieki standardowej określono w oparciu o aktualny wykaz leków refundowanych przy zastosowaniu zużycia zasobów cytowanego w analizach weryfikacyjnych dotyczących leków biologicznych stosowanych w łuszczycy.

4.2. Zasada działania

W ramach przeprowadzanej analizy opracowano model Markowa z dożywotnim horyzontem czasowym oraz długością cyklu równą 2 tygodnie.

W modelu wyróżniono następujące stany:

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

Do modelu zostaje wprowadzona kohorta pacjentów, której przypisane zostają uśrednione wartości charakterystyk wejściowych, wpływających na dalsze modelowanie przebiegu choroby (rozdz. 3.1). Na początku wszyscy pacjenci zostają przypisani do stanu „aktywne leczenie biologiczne”, w którym kwalifikują się do terapii z zastosowaniem jednego z analizowanych leków biologicznych. W wyniku podjętego leczenia pacjenci mogą uzyskać odpowiedź na leczenie, leczenie może okazać się nieskuteczne (brak odpowiedzi na leczenie), bądź też mogą wejść w stan niskiej aktywności choroby lub remisji.

Punkty czasowe, w których podejmowana jest decyzja dotycząca dalszej terapii pacjenta, określono na podstawie wskazań rejestracyjnych poszczególnych leków oraz zapisów projektu programu lekowego dla leków biologicznych w łuszczycy i następują po:

- 16. tygodniach terapii w przypadku iksekizumabu,
- 16. oraz 28. tygodniach terapii w przypadku adalimumabu,
- 12. tygodniach terapii w przypadku etanerceptu,
- 14. tygodniach terapii w przypadku infliksymabu,
- 28. oraz 40. tygodniach terapii w przypadku ustekinumabu,
- 16., 28. oraz 40. tygodniach terapii w przypadku sekukinumabu.

W modelu uwzględniono jedynie moment pierwszego sprawdzania odpowiedzi na leczenie, ze względu na brak szczegółowych danych, które pozwoliłyby przeprowadzić obliczenia uwzględniające drugi oraz trzeci (w przypadku sekukinumabu) moment sprawdzania odpowiedzi na leczenie oraz ze względu na strukturę modelu. W wyniku sprawdzenia odpowiedzi na leczenie pacjent może przejść do stanu remisji, być dalej leczony lub do stanu brak/utrata odpowiedzi na leczenie biologiczne. Przejście

do stanu brak/utrata odpowiedzi na leczenie biologiczne wiąże się z przerwaniem terapii lekiem biologicznym. W kolejnych punktach czasowych analizy brano pod uwagę miesięczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia. Powodem braku kontynuacji leczenia może być również utrata odpowiedzi na leczenie biologiczne w co najmniej drugim momencie sprawdzania odpowiedzi na leczenie.

W przypadku uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie, określonej jako PASI75, pacjent kontynuuje terapię lekiem biologicznym, co wiąże się z pozostaniem w stanie „aktywne leczenie biologiczne”, aż do momentu utraty odpowiedzi na leczenie lub osiągnięcia maksymalnego czasu trwania leczenia.

W przypadku pacjentów, u których wystąpi brak odpowiedzi na leczenie (w momencie pierwszej oceny efektywności terapii), bądź też jej utraty (w późniejszych cyklach w modelu), terapia lekiem biologicznym jest przerywana. W pozostałych cyklach w modelu stosowane jest u nich leczenie standardowe.

Program lekowy dotyczący leków biologicznych uwzględnia możliwość zmiany leku biologicznego na inny jedynie w przypadkach szczególnych (wystąpienie nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze, wystąpienie istotnych działań niepożądanych, których uniknięcie jest możliwe przy zastosowaniu innej substancji lub stwierdzenie innych przeciwwskazań do podawania substancji czynnej) i dodatkowo umożliwia zastosowanie maksymalnie dwóch substancji czynnych w ramach programu. W związku z tym, że progresja choroby nie jest powodem umożliwiającym zmianę terapii biologicznej na inną, założenie o braku sekwencyjnego stosowania leków biologicznych jest zgodne z zapisami programu lekowego.

Przyjęte podejście, w którym pacjenci po niepowodzeniu leku biologicznego przechodzą na leczenie standardowe wydaje się zasadne, biorąc pod uwagę fakt, że celem analizy ekonomicznej jest ocena efektywności IXE względem komparatorów, a nie sekwencji leków biologicznych, jak również, że przedstawiony sposób modelowania jest spójny z pozostałymi analizami ekonomicznymi przedstawionymi w analizowanej jednostce chorobowej [14, 42, 43, 63, 64]. Dodatkowo, należy mieć na uwadze, że wyniki uzyskane w przypadku uwzględniania leczenia sekwencyjnego wiążą się z większą niepewnością niż w przypadku porównania standardowego. Mimo to, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji, zdecydowano się przetestować w analizie wrażliwości (scenariusz TS), w którym pacjenci nieuzyskujący adekwatnej odpowiedzi w 16 tygodniu leczenia IXE, otrzymywać będą następny lek biologiczny (porównanie sekwencyjne IXE – komparator – BSC vs komparator – BSC). Pacjenci, u których nastąpi zmiana terapii na inny lek biologiczny modelowani są w analogiczny sposób jak pacjenci w scenariuszu podstawowym analizy (w przypadku powtórnego braku odpowiedzi na leczenie stosowane jest u nich leczenie standardowe).

U pacjentów, u których wystąpiła remisja choroby lub którzy zakończyli terapię po osiągnięciu maksymalnego czasu trwania leczenia, możliwe jest wystąpienie nawrotu. W analizie czas do wystąpienia nawrotu modelowano zgodnie z odnalezionymi danymi dotyczącymi czasu trwania

remisji. Założono, że w przypadku wystąpienia remisji u pacjentów nie jest podejmowane żadne leczenie. W przypadku wystąpienia nawrotu choroby po uzyskaniu remisji, pacjenci rozpoczynają kolejny cykl terapii lekiem, w wyniku stosowania którego wystąpiła remisja choroby.

Z każdego stanu, w jakim znajduje się pacjent, możliwe jest przejście do stanu „zgon”.

4.3. 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. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 44).

Tabela 44.
Opis arkuszy pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
Intro	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat analizy.
Main	Arkusz główny umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu.
CE Results	Zestawienie wyników analizy deterministycznej.
CE Results – Sequence Trt^a	Zestawienie wyników analizy deterministycznej w przypadku wybrania opcji analizy wrażliwości dotyczącej leczenia sekwencyjnego (scenariusz TS)
Detailed Model Structure	Prezentacja graficzna struktury modelu Markowa zaimplementowanego w analizie.
CE Results Graphs	Zestawienie wyników kosztowych dla analizowanych interwencji w postaci graficznej.
FullyIncrementalAnalysis	Zestawienie wyników inkrementalnych analizy pozwalające na rozszerzoną analizę opłacalności.
Input data	Zestawienie danych wejściowych dotyczących odpowiedzi PASI, dyskontynuacji leczenia, dawkowania, użyteczności oraz sekwencji leczenia.
Input data default	Zestawienie domyślnych ustawień analizy dotyczących odpowiedzi PASI, dyskontynuacji leczenia, dawkowania, użyteczności oraz sekwencji leczenia.
Mortality	Zestawienie danych dotyczących śmiertelności.
Trt Costs	Zestawienie danych dotyczących kosztów analizowanych interwencji oraz częstości podania mierzonej w liczbie dawek.
Admin Costs	Zestawienie kosztów podania analizowanych interwencji oraz częstości podania mierzonej w liczbie podań.
Monitoring and Qual Costs	Zestawienie kosztów kwalifikacji i monitorowania terapii.
AEs	Zestawienie danych dotyczących częstości występowania i kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.
Remission	Zestawienie danych dotyczących kosztów remisji.
BSC	Zestawienie danych dotyczących kosztów BSC.

Arkusz	Charakterystyka
Sequence Trt – data^a	Arkusz pomocniczy wykorzystywany w oszacowaniach dla leczenia sekwencyjnego
PSA Inputs	Zestawienie parametrów i zakresów zmienności stosowanych w analizie PSA.
PSA Scatterplot	Wyniki analizy PSA.
PSA_CEAC	Prezentacja graficzna krzywych akceptowalności.
CODA	Zestawienie wyników CODA stosowanych w analizie probabilistycznej dotyczących efektywności analizowanych interwencji.
Parameters^a	Zestawienie zbiorcze parametrów analizy.
Utility data^a	Zbiorczy arkusz pomocniczy z obliczeniami oraz odnalezionymi danymi dotyczącymi użyteczności stanów zdrowia
Dane – charakterystyka populacji^a	Zbiorczy arkusz pomocniczy z obliczeniami oraz danymi dotyczącymi masy ciała, odsetka kobiet oraz średniego wieku pacjentów z łuszczycą
Dawkowanie ETA^a	Zbiorczy arkusz pomocniczy z obliczeniami oraz danymi dotyczącymi dawkowania ETA
Śmiertelność - dane^a	Zbiorczy arkusz z obliczeniami oraz danymi dotyczącymi zwiększonego ryzyka zgonu wśród pacjentów z łuszczycą

a) Arkusz dodane przez HTA Consulting w odpowiedzi na minimalne wymagania

5. WYNIKI

5.1. Wyniki kliniczne

[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]

5.2. Wyniki analizy podstawowej dla porównania IXE vs UST

5.2.1. Perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 46.
Wyniki analizy podstawowej – IXE vs UST, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

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

	I	I	

5.2.2. Perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 47.
Wyniki analizy podstawowej – IXE vs UST, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

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

5.2.3. Perspektywa NFZ+pacjent – z uwzględnieniem RSS

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

Tabela 48.
Wyniki analizy podstawowej – IXE vs UST, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

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

5.2.4. Perspektywa NFZ+pacjent – bez uwzględnienia RSS

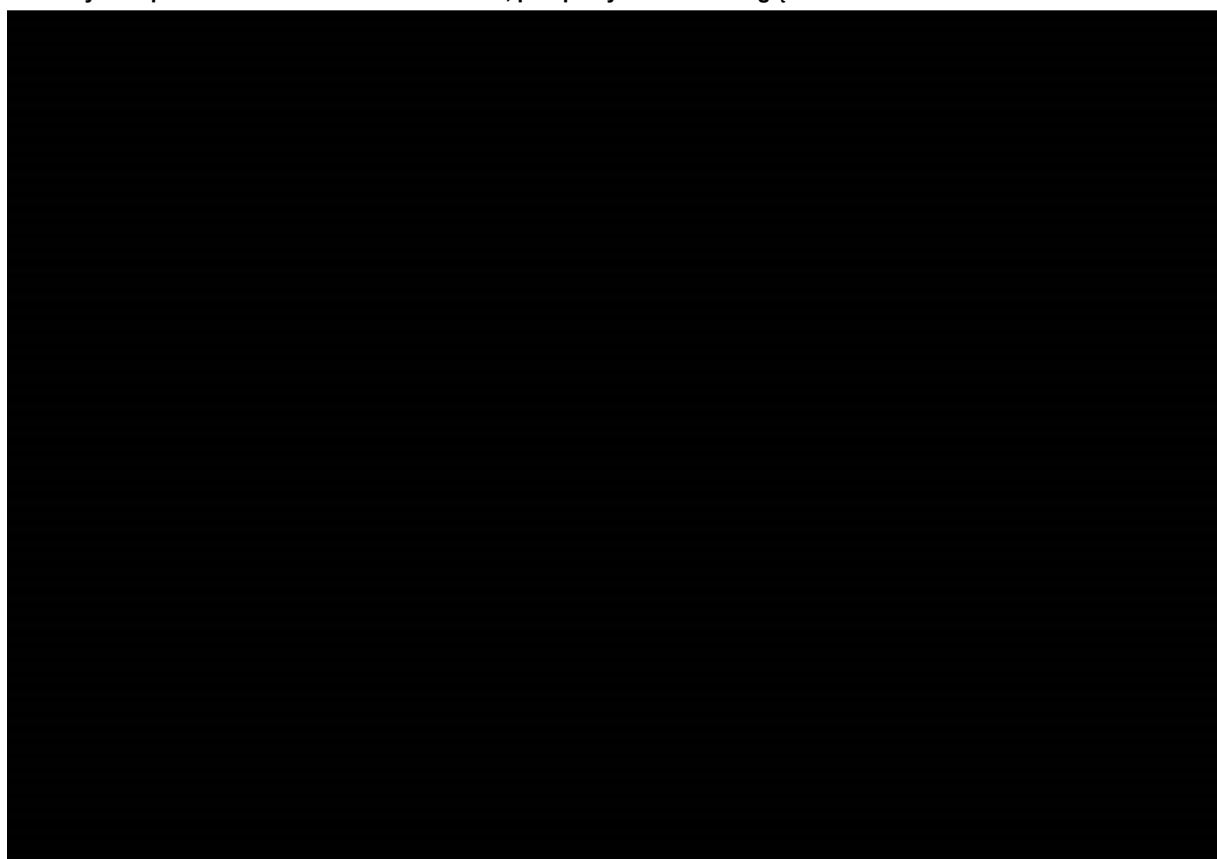
[Redacted text]

5.3. Analiza probabilistyczna dla porównania IXE vs UST

5.3.1. Perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS



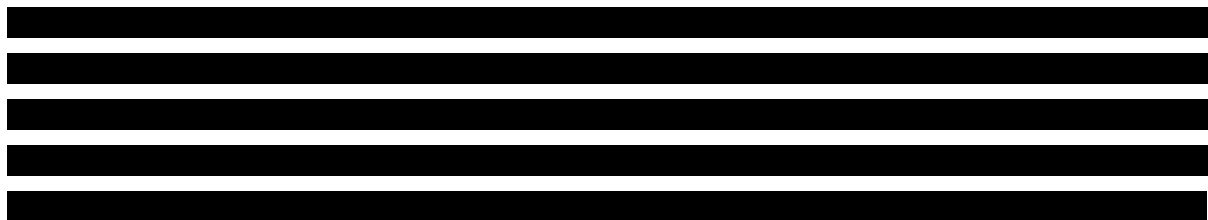
Wykres 1.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs UST, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS



W tabeli poniżej zestawiono rozkład wyników PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 50.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs UST, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

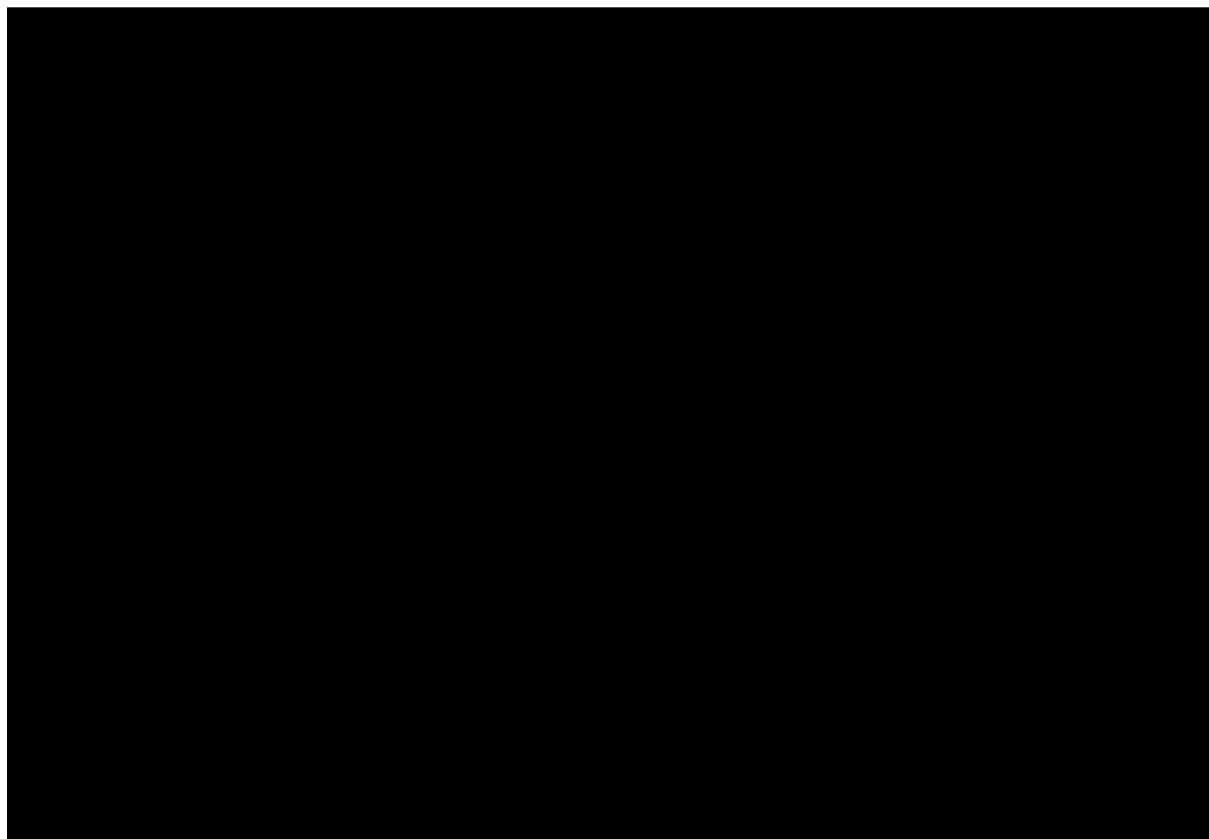
Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania IXE i UST.



5.3.2. Perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS



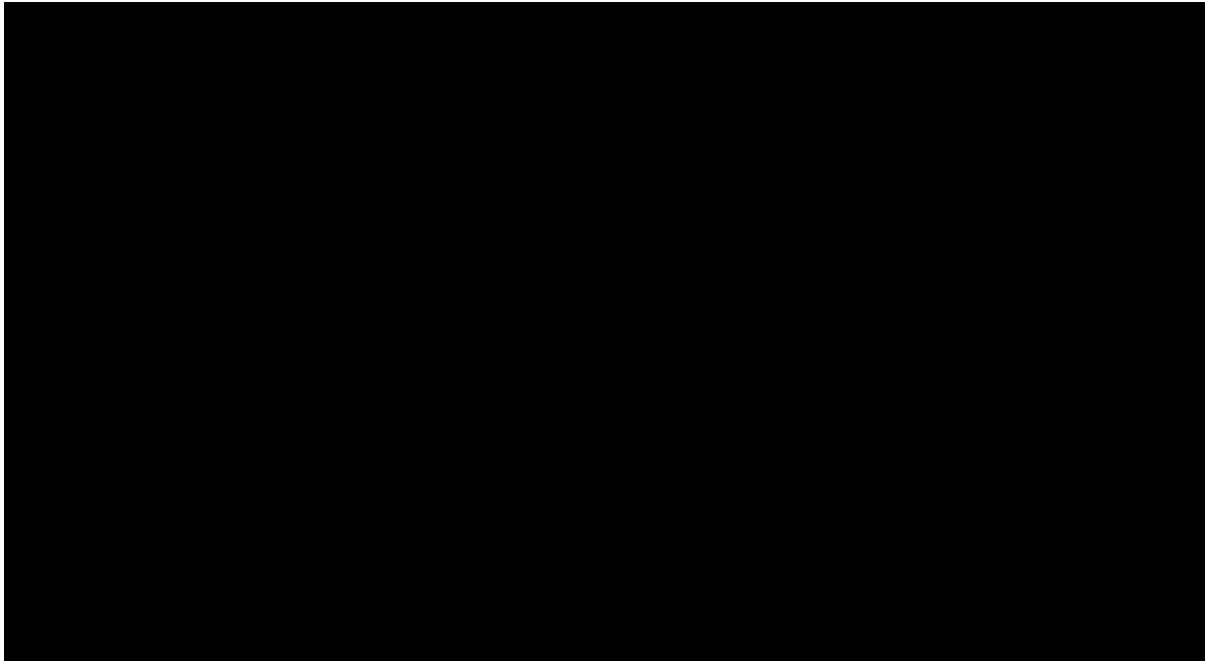
Wykres 3.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs UST, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



W tabeli poniżej zestawiono rozkład wyników PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 51.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs UST, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

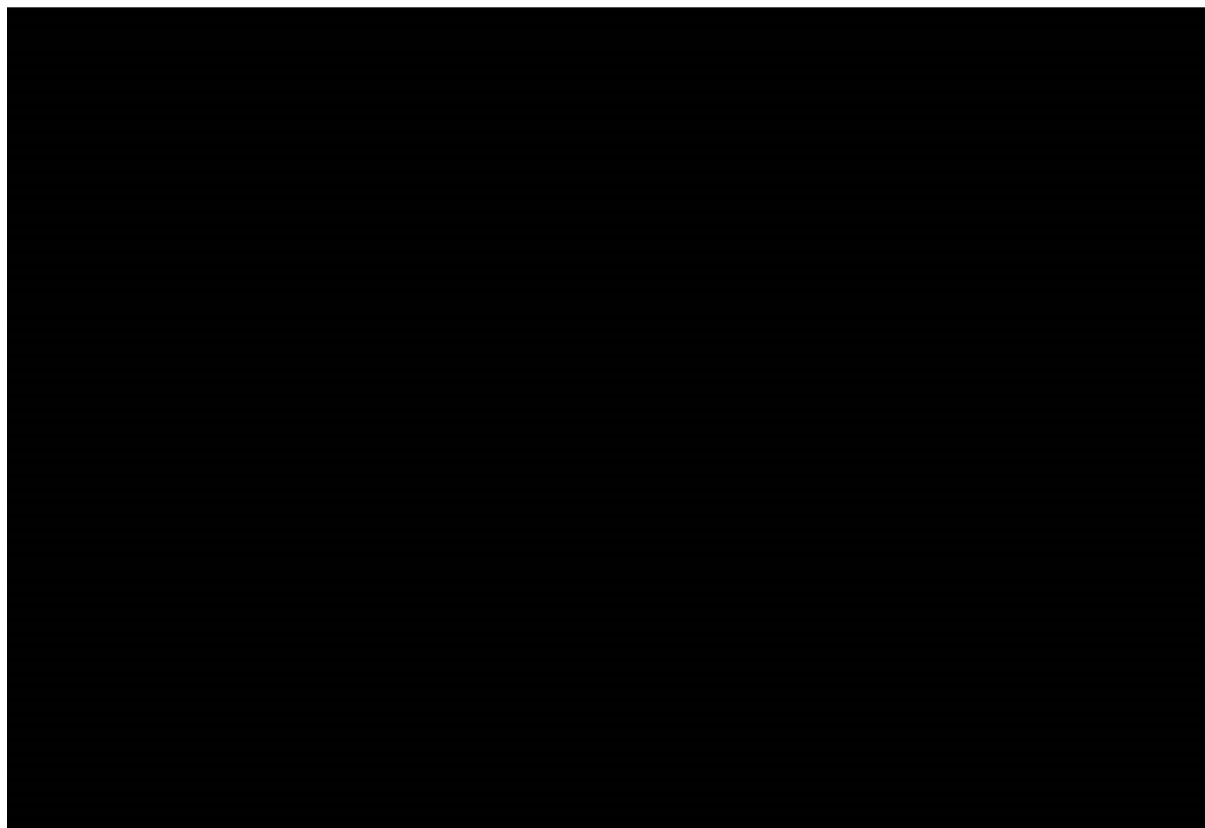
Wykres 4.
Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs UST, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



5.3.3. Perspektywa NFZ+pacjent – z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block consisting of several horizontal black bars]

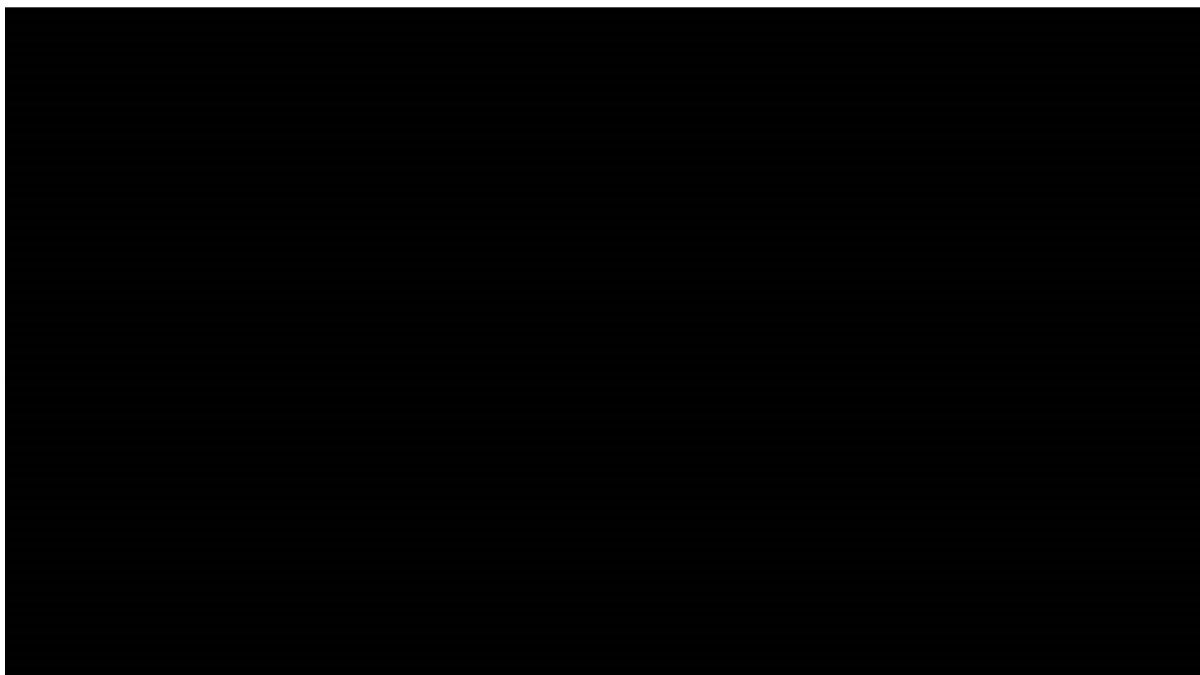
Wykres 5.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs UST, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS



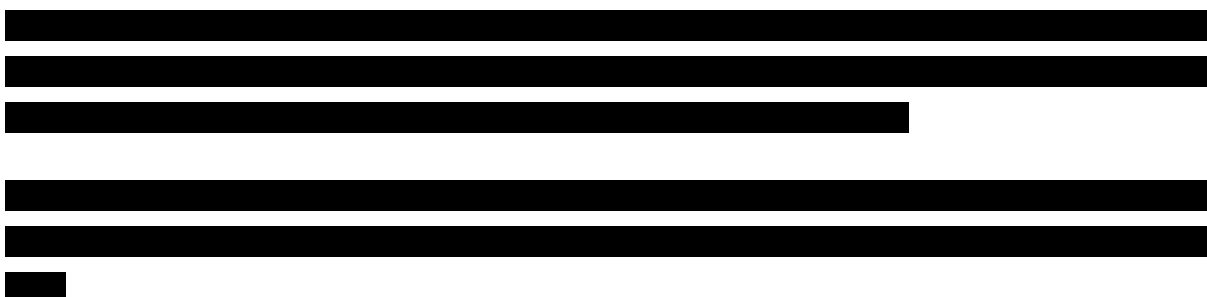
W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 52.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

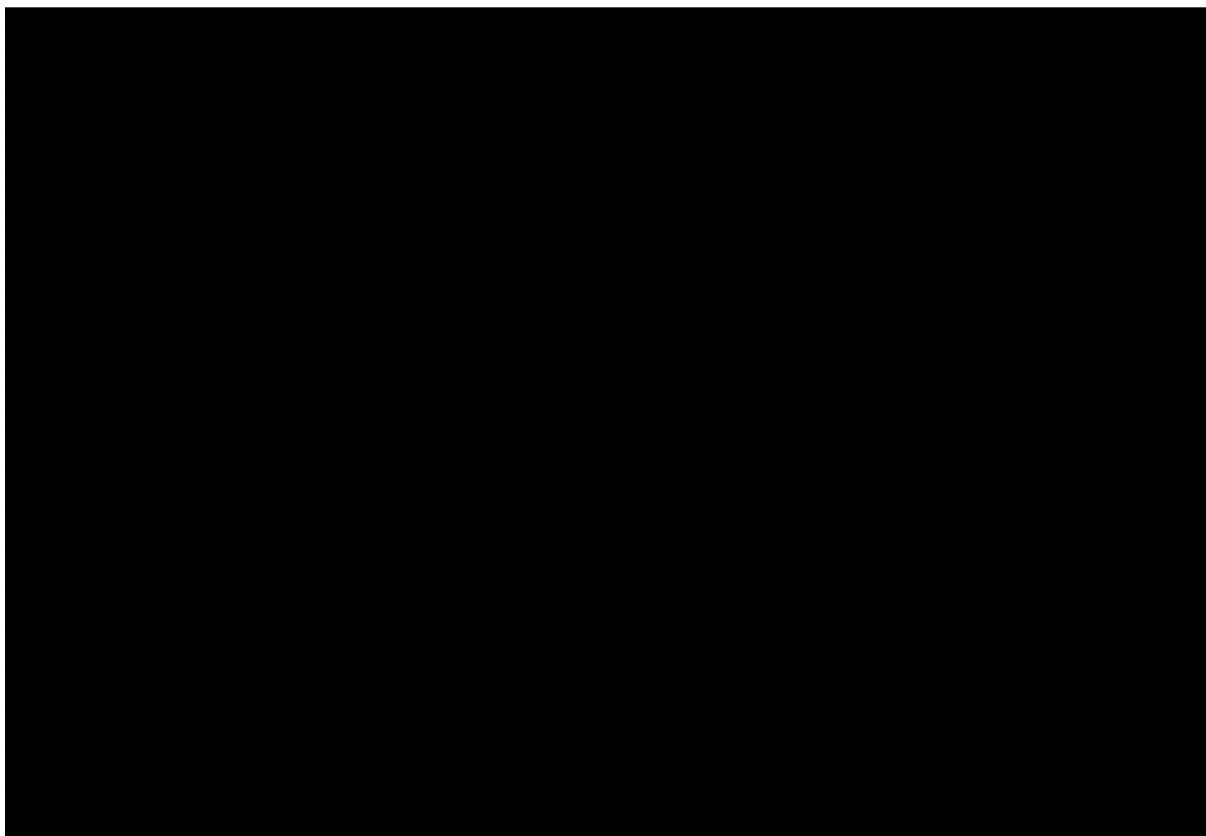
Wykres 6.
Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs UST, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS



5.3.4. Perspektywa NFZ+pacjent – bez uwzględnienia RSS



Wykres 7.
Płaszczyzna opłacalności względem QALY – IXE vs UST, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS

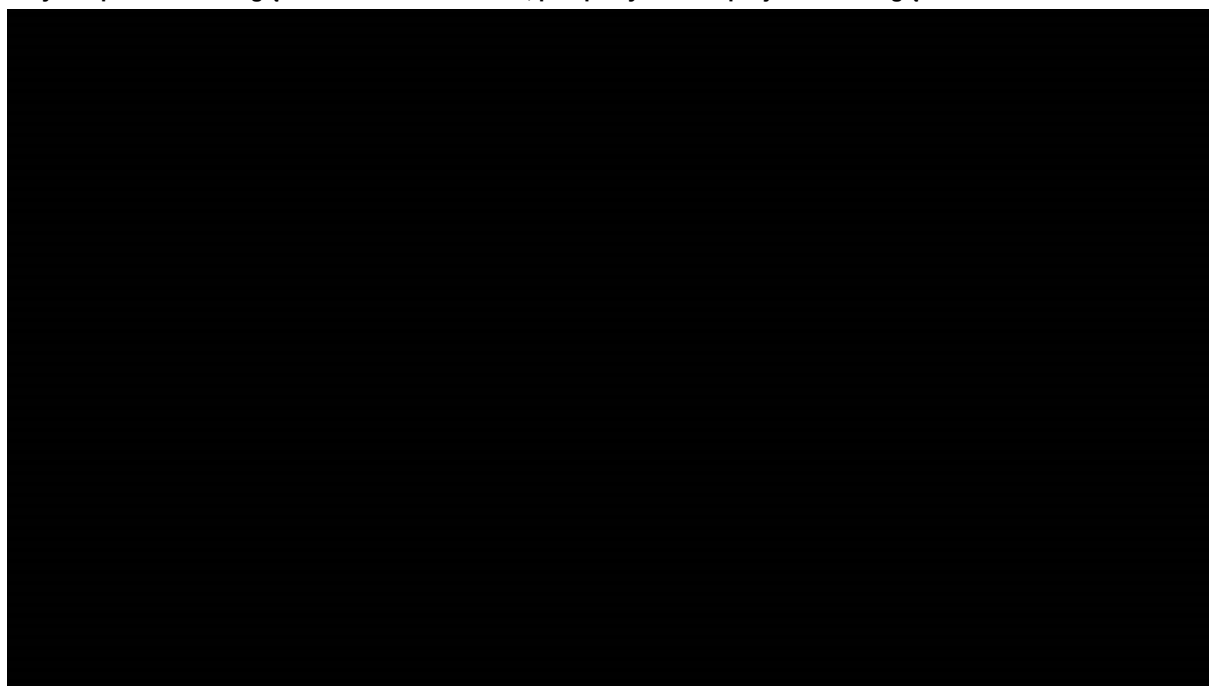


W tabeli poniżej zestawiono rozkład rezultatów PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 53.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs UST, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS

Wykres 8.

Krzywa opłacalności względem QALY – IXE vs UST, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS



6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono scenariusze jednokierunkowych analiz wrażliwości przeprowadzonych w ramach niniejszego opracowania.

Tabela 54.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości
H-1a	Horyzont czasowy (dożywni)	10 lat
H-1b		96 tygodni
D-1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych
EF-1	Efektywność IXE i UST na podstawie metaanalizy sieciowej	Efektywność IXE i UST na podstawie doniesienia Reich 2017
M-1	Zwiększone ryzyko zgonu wśród pacjentów z łuszczycą o HR z badania Svedbrom 2015	Śmiertelność pacjentów zmodyfikowana MR na podstawie Abuabara 2010
M-2		Śmiertelność pacjentów na podstawie tablic trwania życia GUS
R-1a	Definicja remisji i adekwatnej odpowiedzi (PASI75)	PASI50
R-1b		PASI90
DL-1	Roczne prawdopodobieństwo przerwania terapii (na podstawie Warren 2015)	Na podstawie Gniadecki 2015
N-1a	Roczne prawdopodobieństwo nawrotu choroby (81,98%)	50,00 %
N-1b		75,00 %
N-1c		90,00 %
ToT-1a	Maksymalny czas trwania leczenia IXE (96 tygodni)	48 tygodni
U-1a	Użyteczność stanów zdrowia na podstawie badań klinicznych dla IXE	Na podstawie Revicki 2008
U-1b		Na podstawie Shikar 2006
U-1c		Na podstawie Knight 2012
U-1d		Na podstawie Woolacott 2006
U-2a	Użyteczności w fazie indukcji – wzrost liniowy	Brak wzrostu użyteczności w fazie indukcji
U-2b		Natychmiastowy wzrost użyteczności w fazie indukcji
E-1a	Odsetki schematów dawkowania ETA na podstawie badań Arcese 2010 i Puig 2012	100% pacjentów - 25mg 2x/tydzień
E-1b		100% pacjentów - 50mg 1x/tydzień
E-1c		100% pacjentów - 50mg 2x/tydzień przez 12 tygodni, a następnie 25mg 2x/tydzień
E-1d		100% pacjentów - 50mg 2x/tydzień przez 12 tygodni, a następnie 50mg 1x/tydzień

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości
K-1a	Odsetek podań IXE, ADA, ETA, SEC, UST wykonanych przez lekarza w trybie ambulatoryjnym(100%) / Odsetek podań INF w ramach hospitalizacji (66,7%)	0% / 0%
K-1b		100% / 100%
KS-1a	Koszt SEC (na podstawie danych ze Słowacji)	Na podstawie danych z Czech
B-1a	Miesięczny koszt opieki standardowej dla pacjentów w remisji (662,47 zł; 678,84 zł) / miesięczny koszt opieki standardowej dla pacjentów po niepowodzeniu leczenia (5 047,92 zł; 5 078,04 zł) – odpowiednio dla perspektywy NFZ i NFZ +pacjent	(470,54 zł; 474,00 zł) / (1 162,18 zł; 1 201,91 zł)
B-1b		(854,36 zł; 883,69 zł) / (8 933,66 zł; 8 954,16 zł)
N-1	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (uwzględnione)	Nieuwzględnione
TS	Brak II leku biologicznego po braku adekwatnej odpowiedzi w przypadku leczenia IXE	Leczenie sekwencyjne w przypadku nieuzyskania adekwatnej odpowiedzi w przypadku leczenia IXE

6.2. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania IXE vs UST

6.2.1. Perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS

[Redacted content]

Tabela 55.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs UST, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

	Złoty standard		Złoty standard		Złoty standard		Złoty standard		Złoty standard		Złoty standard	
	Wzrost	Wiek	Waga	Wzrost	Wiek	Waga	Wzrost	Wiek	Waga	Wzrost	Wiek	Waga
Wzrost												
Wiek												
Waga												
Wzrost												
Wiek												
Waga												
Wzrost												
Wiek												
Waga												
Wzrost												
Wiek												
Waga												
Wzrost												
Wiek												
Waga												
Wzrost												
Wiek												
Waga												
Wzrost												
Wiek												
Waga												
Wzrost												
Wiek												
Waga												
Wzrost												
Wiek												
Waga												
Wzrost												
Wiek												
Waga												
Wzrost												
Wiek												
Waga												
Wzrost												
Wiek												
Waga												
Wzrost												
Wiek												
Waga												

6.2.2. Perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Tabela 56.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs UST, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

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

6.2.3. Perspektywa NFZ+pacjent – z uwzględnieniem RSS

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

Tabela 57.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs UST, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs UST, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS		Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs UST, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS				Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs UST, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS				Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs UST, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS		

6.2.4. Perspektywa NFZ+pacjent – bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

7. WALIDACJA

7.1. 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.

7.2. Walidacja konwergencji

W ramach przeszukania analiz ekonomicznych nie odnaleziono analiz uwzględniających stosowanie iksekizumabu, które pozwoliłyby na przeprowadzenie walidacji konwergencji. Walidacje konwergencji przeprowadzono w oparciu o wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych dotyczących stosowania leków biologicznych w leczeniu łuszczycy, przeprowadzonych w warunkach polskich.

W ramach przeszukania strony internetowej AOTMiT odnaleziono 4 analizy dla leków biologicznych stosowanych w leczeniu łuszczycy w warunkach polskich, w których wyniki zaprezentowane są w postaci jawnej. Poniżej przedstawiono zestawienie wyników odnalezionych analiz ekonomicznych w zakresie efektów zdrowotnych.

Tabela 59.
Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych przeprowadzonych w warunkach polskich

Dokument	IXE	UST	ADA	ETA	INF	SEC	Horyzont czasowy
██████████	████	████	████	████	████	████	████
Analiza Remsima [43, 62]	x	12,9554	12,8919	12,6949	12,9134	x	Dożywotni
██████████	████	████	████	████	████	████	████
Analiza Stelara 2015 [42]	x	9,902	x	x	9,7281	x	Dożywotni
Analiza Cosentyx [14, 61]	x	3,4040	3,3806	2,9657	3,4896	3,4520	5 lat
██████████	████	████	████	████	████	████	████
Analiza Humira 2015 [64, 65]	x	5,4480	5,3097	5,1315– 5,1657	6,0958	x	10 lat
██████████	████	████	████	████	████	████	████

CUA IXE_R: Wyniki przy zastosowaniu zestawu użyteczności z analiz dla leku Remsima

CUA IXE_C: Wyniki przy zastosowaniu zestawu użyteczności i horyzontu czasowego z analiz dla leku Cosentyx

CUA IXE_H: Wyniki przy zastosowaniu zestawu użyteczności i horyzontu czasowego z analiz dla leku Humira

W odnalezionych analizach przeprowadzonych w warunkach polskich wnioskowanie jest zbieżne w zakresie efektywności etanerceptu i adalimumabu – we wszystkich analizach, w których oceniano te

leki, stosowanie etanerceptu wiązało się z najniższą liczbą QALY u pacjenta, zaś drugą z kolei najniższą wartość otrzymywano dla adalimumabu. Kolejnymi lekami były ustekinumab i infliksymab, przy czym w dwóch analizach wykazano wyższość ustekinumabu nad infliksymabem, zaś w dwóch wyższość infliksymabu nad ustekinumabem. W jedynej analizie, w której uwzględniono sekukinumab, okazał się on interwencją generującą wyższą liczbę QALY, niż ustekinumab i niższą niż infliksymab. Różnice w QALY we wszystkich analizach były nieznaczne.

[Redacted text block]

W przypadku analiz dla Cosentyxu (sekukinumab) i Humiry (adalimumab) możliwe było dostosowanie analizy dla iksekizumabu zarówno do wartości użyteczności, jak i do horyzontu czasowego. [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach analizy nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej opracowanego modelu. Aktualnie nie są dostępne wyniki długoterminowych badań klinicznych, w których ujęte byłoby stosowanie iksekizumabu. Dodatkowo, warunki polskie znacząco odbiegają od praktyki klinicznej w innych państwach europejskich, w których nie jest definiowany maksymalny czas trwania terapii biologicznej, jak ma to miejsce w Polsce.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowanie oceny ekonomicznej przy uwzględnieniu RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowanie oceny ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. OGRANICZENIA

- Analizę ekonomiczną w warunkach polskich przeprowadzono w oparciu o model oryginalny dla iksekizumabu dostosowany do zapisów polskiego programu lekowego, przy uwzględnieniu polskich danych dotyczących kosztów i zużycia zasobów. Wszelkie ograniczenia modelu oryginalnego stanowią ograniczenia niniejszej analizy.
- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej w ramach analizy klinicznej. W związku z tym wszelkie ograniczenia analizy klinicznej oraz przeprowadzonej metaanalizy sieciowej stanowią ograniczenia niniejszej analizy.
- Efektywność interwencji określono w oparciu o metaanalizę sieciową, która z definicji (porównanie pośrednie) daje wyniki mniej pewne niż wyniki porównania bezpośredniego.
- Efektywność kolejnego rzutu terapii biologicznej po nawrocie choroby określono na tym samym poziomie, co efektywność pierwszego rzutu terapii.
- Częstość występowania zdarzeń niepożądanych określono w oparciu o zapisy charakterystyk produktu leczniczego oraz dodatkowych doniesień naukowych. Wyniki analizy klinicznej w zakresie bezpieczeństwa nie pozwoliły na ustalenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych zgodnych ze strukturą modelu oryginalnego.
- Punkty czasowe, na podstawie których określono odsetki pacjentów z poszczególnymi rodzajami odpowiedzi, nie odpowiadają dokładnie punktom czasowym sprawdzenia odpowiedzi na leczenie poszczególnymi lekami biologicznymi zdefiniowanym w programie lekowym. Dodatkowo, dla części leków biologicznych w programie lekowym zdefiniowano więcej niż jeden moment sprawdzenia odpowiedzi na leczenie. W analizie uwzględniono pierwszy moment sprawdzenia odpowiedzi na leczenie, zaś kolejne ujęto pośrednio poprzez modelowanie przerwania leczenia biologicznego.
- Odpowiedź na leczenie zdefiniowana w programie lekowym obejmuje poprawę PASI o minimum 75% lub poprawę PASI o minimum 50% wraz z jednoczesną poprawą jakości życia o przynajmniej 5 punktów w skali DLQI. W badaniach klinicznych nie analizowano tak zdefiniowanego złożonego punktu końcowego. Odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie modelowano zgodnie z odsetkiem pacjentów z odpowiedzią PASI75.
- Użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o dane z badania rejestracyjnego iksekizumabu dotyczące wyniku EQ-5D. Użyteczności określono na podstawie wyniku EQ-5D przy zastosowaniu norm brytyjskich.
- Po pierwszym sprawdzeniu odpowiedzi na leczenie, użyteczność stanu zdrowia pacjenta określana jest na poziomie użyteczności w momencie sprawdzenia odpowiedzi na leczenie przez cały czas trwania leczenia biologicznego. W rzeczywistości możliwe, że w czasie pomiędzy sprawdzeniem

odpowiedzi na leczenie a przerwaniem terapii biologicznej następuje stopniowy spadek lub dodatkowy wzrost użyteczności.

- Czas trwania terapii biologicznej modelowano zgodnie z danymi z rejestrów zagranicznych przy uwzględnieniu krzywych zdigitalizowanych, przy założeniu rozkładu wykładniczego. Dodatkowo czas leczenia biologicznego zmodyfikowano, uwzględniając maksymalny czas trwania leczenia zdefiniowany w programie lekowym.
- Czas trwania terapii iksekizumabem modelowano w oparciu o dane dotyczące ustekinumabu ze względu na brak danych dla iksekizumabu. Z przeprowadzonej analizy klinicznej wynika, że iksekizumab charakteryzuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do pozostałych interwencji uwzględnionych w opracowaniu.
- Prawdopodobieństwo nawrotu choroby modelowane jest na podstawie danych dotyczących stosowania etanerceptu, gdyż tylko dla tej terapii odnaleziono dane literaturowe w tym zakresie.
- Do oceny kosztów komparatorów w opcji w uwzględnieniem RSS zastosowano dane sprzedażowe raportowane przez NFZ. Sposób raportowania danych przez NFZ nie pozwala na wyodrębnienie sprzedaży leków w ramach konkretnego programu lekowego. W związku z tym oszacowane udziały leków biologicznych w leczeniu łuszczycy służące do wyznaczenia kosztów rzeczywistych leków stanowią udziały w sprzedaży we wszystkich programach lekowych, w których dostępne są leki biologiczne i może nie odzwierciedlać w pełni sytuacji rynku leków biologicznych stosowanych w łuszczycy. Dodatkowo, konkretne zapisy dotyczące umów podziału ryzyka dla komparatorów uwzględnionych w analizie nie są znane.
- Koszty opieki standardowej określono w oparciu o zużycie zasobów raportowane w analizach weryfikacyjnych AOTMiT przeprowadzonych dla leków biologicznych stosowanych w łuszczycy.
- Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych szacowane są na podstawie historycznej wyceny grup JGP (Statystyki JGP). Nie odnaleziono danych jednoznacznie definiujących sposób leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych, w związku z tym uznano, iż przyjęte założenia pozwalają na najdokładniejsze oszacowanie kosztów w tym zakresie.

10. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności iksekizumabu w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. W analizie założono finansowanie iksekizumabu w leczeniu łuszczycy w ramach programu lekowego, analogicznie jak ma to miejsce w przypadku leków biologicznych stosowanych w łuszczycy finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Obecnie w Polsce zarejestrowane i refundowane są 4 leki biologiczne: adalimumab, etanercept i ustekinumab (populacja z ciężkim nasileniem łuszczycy, tj. PASI >18) oraz infliksymab (populacja z nasileniem łuszczycy umiarkowanym do ciężkiego tj. PASI >10). Ponadto sekukinumab, lek biologiczny, inhibitor interleukiny 17A, był niedawno oceniany przez AOTMiT w populacji z nasileniem łuszczycy umiarkowanym do ciężkiego tj. PASI >10. W oparciu o dane odnośnie do sposobu podania, mechanizmu działania, a także rozpowszechnienia w Polsce jako komparator główny dla iksekizumabu wskazano ustekinumab, inhibitor interleukiny-12 oraz interleukiny-23, podawany podskórnie, często stosowany w Polsce. Jako komparatory dodatkowe wskazano natomiast wszystkie pozostałe refundowane leki, charakteryzujące się wspólnym mechanizmem działania – grupa inhibitorów TNF α , w tym stosowane podskórnie adalimumab oraz etanercept, a także infliksymab, którego forma podania jest bardziej uciążliwa, tj. podanie dożylnie. Jako komparator dodatkowy wskazano także nierefundowany w Polsce sekukinumab, który jest lekiem o tym samym mechanizmie działania i sposobie podania co iksekizumab (inhibitory IL-17A podawane podskórnie).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11. BIBLIOGRAFIA

1. Wielowieyska-Szybińska D, Wojas-Pelc A. (2012) Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej. *Postępy Dermatologii i Alergologii* XXIX(2):123–127.
2. Onkologia. online. Łuszczycza [psoriasis] Klasyfikacja ICD-10. Dostęp: [http://onkologia-online.pl/icd10/index/4638,łuszczycza_\[psoriasis\]](http://onkologia-online.pl/icd10/index/4638,łuszczycza_[psoriasis]) (2.1.2017).
3. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Iksekizumab (Taltz®) w terapii dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. HTA Consulting 2017.
4. Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. (2014) Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycza umiarkowana do ciężkiej. *Przegląd Dermatologiczny/Dermatology Review* 6(101):455–472.
5. Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. (2012) Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycza łagodna, łuszczycza wieku dziecięcego. *Przegląd Dermatologiczny/Dermatology Review* 2(99):83–96.
6. Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, Gliński W, Kaszuba A, Placek W, Rudnicka L, Reich A. (2010) Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). *Przegląd Dermatologiczny/Dermatology Review* 1(97):1–13.
7. Program lekowy B.47. Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0). Dostęp: http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/11/B.47.-nowy_od_07_2015.docx.
8. Charakterystyka produktu leczniczego. Iksekizumab (Taltz). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003943/WC500205804.pdf.
9. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
10. ██████████ Analiza kliniczna. Iksekizumab (Taltz®) w terapii dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. HTA Consulting 2017.
11. 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. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388>.
12. Woolacott N, Hawkins N, Mason A, Kainth A, Khadjesari Z, Vergel YB, Misso K, Light K, Chalmers R, Sculpher M, Riemsma R. (2006) Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess* 10(46):1–233, i–iv.
13. Projekt programu lekowego dla iksekizumabu. Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (ICD-10 L 40.0).
14. Analiza weryfikacyjna - Wniosek dotyczący refundacji leku Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniu: leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/068/AWA/068_AW_OT_4351_7_Cosentyx_łuszczyc

- a_AWA_2016.04.15.pdf (10.1.2017).
15. ChPL Benepali (etanercept). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004007/WC500200378.pdf (20.1.2017).
 16. ChPL Cosentyx (sekukinumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf (20.1.2017).
 17. ChPL Enbrel (etanercept). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf (20.1.2017).
 18. ChPL Flixabi (infliksymab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004020/WC500208356.pdf (20.1.2017).
 19. ChPL Humira (adalimumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf (20.1.2017).
 20. ChPL Inflectra (infliksymab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf (20.1.2017).
 21. ChPL Remicade (infliksymab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf (20.1.2017).
 22. ChPL Remsima (infliksymab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf (20.1.2017).
 23. ChPL Stelara (ustekinumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf (20.1.2017).
 24. ChPL Trudexa (adalimumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000482/WC500058950.pdf (20.1.2017).
 25. Główny Urząd Statystyczny / Obszary tematyczne / Ludność / Trwanie życia / Trwanie życia w 2015 r. Dostęp: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2015-r-,2,10.html> (22.2.2017).
 26. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DPM, British Society for Rheumatology Biologics Register. (2006) Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 54(8):2368–2376.
 27. Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, Thaci D, Rustenbach SJ, Spehr C, Augustin M. (2015) Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res* 307(10):875–883.
 28. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, Ashcroft DM, Barker JNWN, Burden AD, Lunt M, McElhone K, Ormerod AD, Owen CM, Reynolds NJ, Griffiths CEM, BADBIR Study Group. (2015) Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J. Invest. Dermatol.* 135(11):2632–2640.
 29. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. (2015) Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *British Journal of Dermatology* 172(1):244–252.
 30. Barrera MV, Habicheyn S, Mendiola MV, Herrera Ceballos E. (2008) Etanercept in the treatment and retreatment of psoriasis in daily clinical practice. *Eur J Dermatol* 18(6):683–687.
 31. Arcese A, Aste N, Bettacchi A, Camplone G, Cantoresi F, Caproni M, D'Amico D, Fabbri P, Filosa G, Galluccio A, Hansel K, Lisi P, Micali G, Musumeci ML, Nicolini M, i in. (2010) Treating Psoriasis with Etanercept in Italian Clinical Practice: Prescribing Practices and Duration of Remission following

- | | | | | |
|------------------|-----------------|-------------|----------------------|----------------|
| Discontinuation. | <i>Clinical</i> | <i>Drug</i> | <i>Investigation</i> | 30(8):507–516. |
|------------------|-----------------|-------------|----------------------|----------------|
32. Svedbom A, Dalén J, Mamolo C, Cappelleri JC, Mallbris L, Petersson IF, Ståhle M. (2015) Increased cause-specific mortality in patients with mild and severe psoriasis: a population-based Swedish register study. *Acta Derm. Venereol.* 95(7):809–815.
 33. Ixekizumab Technical Report Poland. Mapi submitted to Lilly.
 34. Shikhar R, Willian MK, Okun MM, Thompson CS, Revicki DA. (2006) The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study. *Health Qual Life Outcomes* 4:71.
 35. Knight C, Mauskopf J, Ekelund M, Singh A, Yang S, Boggs R. (2012) Cost-effectiveness of treatment with etanercept for psoriasis in Sweden. *The European Journal of Health Economics* 13(2):145–156.
 36. Revicki D, Willian MK, Saurat J-H, Papp KA, Ortonne J-P, Sexton C, Camez A. (2007) Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Patient-reported outcomes of adalimumab in psoriasis. *British Journal of Dermatology* 158(3):549–557.
 37. Programy lekowe | Ministerstwo Zdrowia. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/> (1.3.2017).
 38. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2017/17/> (2.3.2017).
 39. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/> (2.3.2017).
 40. Zarządzenie nr 100/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 września 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1002016dgl,6529.html> (27.2.2017).
 41. Zarządzenie nr 119/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 grudnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1192016dgl,6543.html> (27.2.2017).
 42. Analiza weryfikacyjna -Wniosek o objęcie refundacją leku Stelara (ustekinumab) we wskazaniach zgodnych z kryteriami włączenia do programu lekowego „leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/100/AWA/100_AWA_OT_4351_29_Stelara_luszczyc_a_2015.09.25.pdf (2.3.2017).
 43. Analiza weryfikacyjna - Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/009/AWA/009_AWA_OT-4351-4_REMSIMA_luszczycy_plackowata_2015.03.13.pdf (2.3.2017).
 44. Narodowy Fundusz Zdrowia. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (2.3.2017).
 45. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014. Dostęp: <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-2011-2013-na-pozymie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,2.html>.
 46. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, Cameron GS, Erickson J, Zhang L, Secrest RJ, Ball S, Braun DK, Osuntokun OO, Heffernan MP, Nickoloff BJ, i in. (2015) Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3):

- results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 386(9993):541–551.
47. Reich K, Pinter A, Lacour JP, Ferrandiz C, Micali G, French LE, Lomaga M, Dutronc Y, Hennesges C, Wilhelm S, Hartz S, Paul C, on behalf of the IXORA-S investigators. (2017) Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *British Journal of Dermatology*.
 48. Secukinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. NICE 2014 Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta350/resources/secukinumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-82602661589701>.
 49. (2016) Ixe Ps Utilities - Technical Report.
 50. Currie, Conway. EVALUATION OF THE ASSOCIATION BETWEEN EQ5D UTILITY AND DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX (DLQI) SCORE IN PATIENTS WITH PSORIASIS.
 51. Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. (2012) Analysis of three outcome measures in moderate to severe psoriasis: a registry-based study of 2450 patients. *Br. J. Dermatol.* 166(4):797–802.
 52. Puig L, Camacho Martínez FM, Gimeno Carpio E, López-Ávila A, García-Calvo C. (2012) Efficacy and safety of clinical use of etanercept for the treatment of moderate-to-severe psoriasis in Spain: results of a multicentric prospective study at 12 months follow-up. *Dermatology (Basel)* 225(3):220–230.
 53. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Strom BL. (2007) The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 143(12):1493–1499.
 54. Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. (2010) Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br. J. Dermatol.* 163(3):586–592.
 55. Stern RS, Huibregtse A. (2011) Very severe psoriasis is associated with increased noncardiovascular mortality but not with increased cardiovascular risk. *J. Invest. Dermatol.* 131(5):1159–1166.
 56. Henseler T, Schmitt-Rau K. (2008) A comparison between BSA, PASI, PLASI and SAPASI as measures of disease severity and improvement by therapy in patients with psoriasis. *Int. J. Dermatol.* 47(10):1019–1023.
 57. Zoznam kategorizovaných liekov 1.4.2017 – 30.4.2017 – INFORMATÍVNY MATERIÁL. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky Dostęp: http://www.health.gov.sk/Zdroje/?Sources/kategorizacia/zkl/201704/lieky/cast_A_zoznam_liekov_k_01_04_2_017.xls (11.3.2017).
 58. COSENTYX, 150MG INJ SOL PEP 2X1ML, State Institute for Drug Control. Dostęp: <http://www.sukl.eu/modules/medication/detail.php?code=0210317&tab=prices> (11.3.2017).
 59. Narodowy Bank Polski - Internetowy Serwis Informacyjny. Dostęp: <http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html> (11.3.2017).
 60. ChPL Taltz (iksekizumab). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003943/WC500205804.pdf (20.1.2017).
 61. Analiza ekonomiczna - Wniosek dotyczący refundacji leku Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniu: leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/068/AW/068_AW_OT_4351_7_Cosentyx_luszczycy_AE_2016.04.15.pdf (15.3.2017).
 62. Analiza ekonomiczna - Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. Dostęp: http://bip.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/assets/files/hta/zlecenia/2015/009/AW/009_AW_3_OT-4351-4_Remsima_luszczycy_2015.03.09.pdf (15.3.2017).

63. Analiza weryfikacyjna - Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) we wskazaniu zgodnym z kryteriami włączenia do programu lekowego: „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 I.40)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/099/AW/099_AW_2_OT-4351_30_Humira_luszczycza_2015.09.17.pdf (15.3.2017).
64. (2015) Analiza weryfikacyjna - Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) we wskazaniu zgodnym z kryteriami włączenia do programu lekowego "leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0). AOTMiT Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/099/AWA/099_AWA_OT-4351_30_Humira_luszczycza_2015.09.18.pdf (10.3.2017).
65. Analiza ekonomiczna - Wniosek o objęcie refundacją leku Humira (adalimumab) we wskazaniu zgodnym z kryteriami włączenia do programu lekowego: „Leczenie adalimumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 I.40)”. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/099/AW/099_AW_2_OT-4351_30_Humira_luszczycza_2015.09.17.pdf (15.3.2017).
66. Home - PubMed - NCBI. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (16.9.2016).
67. ISPOR Scientific Presentations Database. Dostęp: http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp (16.9.2016).
68. NICE Evidence Search. Dostęp: <https://www.evidence.nhs.uk/> (16.9.2016).
69. NIHR Centre for Reviews and Dissemination - CRD Database. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/> (28.2.2017).
70. Scottish Medicines Consortium Home. Dostęp: <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (28.2.2017).
71. Nowości. Dostęp: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/> (28.2.2017).
72. CEA Registry Website > Home - Blog. Dostęp: <http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/Home.aspx> (16.9.2016).
73. Wu JJ, Guérin A, Gauthier G, Sundaram M. (2016) Healthcare resource utilization, healthcare costs and dose escalation in psoriasis patients initiated on ustekinumab versus adalimumab: a retrospective claim study. *J Dermatol Treat* 1–9.
74. Garattini L, Ghislandi F, Padula A. (2016) Older anti-TNF- α agents: why not group them for common indications in the EU? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 16(1):1–4.
75. Armstrong AW, Betts KA, Sundaram M, Thomason D, Signorovitch JE. (2016) Comparative efficacy and incremental cost per responder of methotrexate versus apremilast for methotrexate-naïve patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*.
76. Pichardo-Piña CA, Sánchez-Casillas JL, Pozos-Espíndola JC. (2015) Cost-Minimization Analyses of Adalimumab Compared with Selective Immunosuppressive Cytokines Blockers and Inhibitors of Tumor Necrosis Factor Alpha Indicated for the Treatment of Rheumatoid Arthritis, Psoriasis and Crohn's Disease in the Private Market in Mexico. *Value Health* 18(7):A843.
77. Rouse NC, Farhangian ME, Wehausen B, Feldman SR. (2015) The cost-effectiveness of ustekinumab for moderate-to-severe psoriasis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 15(6):877–884.
78. Polistena B, Calzavara-Pinton P, Altomare G, Berardesca E, Girolomoni G, Martini P, Peserico A, Puglisi Guerra A, Spandonaro F, Vena Gino A, Chimenti S, Ayala F. (2015) The impact of biologic therapy in chronic plaque psoriasis from a societal perspective: an analysis based on Italian actual clinical practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29(12):2411–2416.
79. Souza LS D', Payette MJ. (2015) Estimated cost efficacy of systemic treatments that are approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 72(4):589–598.

80. Larsen CG, Andersen PH, Lorentzen H, Zachariae C, Huldt-Nystrøm T, Dotterud LK, Lindkvist R-M, Qvitzau S. (2013) Clinical and economic impact of etanercept in real-life: a prospective, non-interventional study of etanercept in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis in private dermatologist settings (ESTHER). *Eur J Dermatol* 23(6):774–781.
81. Ruano J, Isla-Tejera B, Jiménez-Puya R, Rodríguez-Martin A, Cárdenas M, Gómez F, Vélez AA, Del Prado-Llargo JR, Moreno-Giménez JC. (2013) Long-Term Cost-Effectiveness Analysis of Etanercept and Adalimumab for Plaque Psoriasis not Associated with Arthritis. *Dermatol Ther (Heidelb)* 3(2):131–142.
82. Segaert S, Ghislain P-D, Boone C. (2016) An observational study of the real-life management of psoriasis patients treated with etanercept according to the new reimbursement criteria (in Belgium). *J Dermatolog Treat* 27(2):103–109.
83. Wang S-H, Chi C-C, Hu S. (2014) Cost-efficacy of biologic therapies for moderate to severe psoriasis from the perspective of the Taiwanese healthcare system. *Int. J. Dermatol.* 53(9):1151–1156.
84. Puig L, López-Ferrer A, Vilarrasa E, García I, Fernández-del Olmo R. (2016) Model for assessing the efficiency of biologic drugs in the treatment of moderate to severe psoriasis for one year in clinical practice in Spain. *Actas Dermosifiliogr* 107(1):34–43.
85. Staidle JP, Dabade TS, Feldman SR. (2011) A pharmacoeconomic analysis of severe psoriasis therapy: a review of treatment choices and cost efficiency. *Expert Opin Pharmacother* 12(13):2041–2054.
86. Ferrándiz C, García A, Blasco AJ, Lázaro P. (2012) Cost-efficacy of adalimumab, etanercept, infliximab and ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26(6):768–777.
87. Igarashi A, Kuwabara H, Fahrbach K, Schenkel B. (2013) Cost-efficacy comparison of biological therapies for patients with moderate to severe psoriasis in Japan. *J Dermatolog Treat* 24(5):351–355.
88. Liu Y, Wu EQ, Bensimon AG, Fan C-PS, Bao Y, Ganguli A, Yang M, Cifaldi M, Mulani P. (2012) Cost per responder associated with biologic therapies for Crohn's disease, psoriasis, and rheumatoid arthritis. *Adv Ther* 29(7):620–634.
89. Puig L. (2014) Methotrexate: new therapeutic approaches. *Actas Dermosifiliogr* 105(6):583–589.
90. Ahn CS, Gustafson CJ, Sandoval LF, Davis SA, Feldman SR. (2013) Cost effectiveness of biologic therapies for plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 14(4):315–326.
91. Küster D, Nast A, Gerdes S, Weberschock T, Wozel G, Gutknecht M, Schmitt J. (2016) Cost-effectiveness of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in the German health care setting. *Arch. Dermatol. Res.* 308(4):249–261.
92. Ausilio A D', Aiello A, Daniel F, Graham C, Roccia A, Toumi M. (2015) A Cost-Effectiveness Analysis of Secukinumab 300 Mg Vs Current Therapies for The Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis In Italy. *Value Health* 18(7):A424.
93. Väättäin S, Soini EJ, Valgardsson VS, Mälkönen T. (2015) Cost-Effectiveness of Ustekinumab In The Treatment of Psoriasis In Finland. *Value Health* 18(7):A670.
94. Costa-Scharplatz M, Lang A, Gustavsson A, Fasth A. (2015) Cost-Effectiveness of Secukinumab Compared to Ustekinumab In Patients With Psoriasis From A Swedish Health Care Perspective. *Value Health* 18(7):A422.
95. Chi C-C, Wang S-H. (2014) Efficacy and cost-efficacy of biologic therapies for moderate to severe psoriasis: a meta-analysis and cost-efficacy analysis using the intention-to-treat principle. *Biomed Res Int* 2014:862851.
96. Nelson AA, Pearce DJ, Fleischer AB, Balkrishnan R, Feldman SR. (2005) Infliximab for inpatient psoriasis management—is there a role? *J Dermatolog Treat* 16(5-6):314–318.
97. Nelson AA, Pearce DJ, Fleischer AB, Balkrishnan R, Feldman SR. (2008) Cost-effectiveness of biologic treatments for psoriasis based on subjective and objective efficacy measures assessed over a 12-week

- treatment period. *J. Am. Acad. Dermatol.* 58(1):125–135.
98. Greiner R-A, Braathen LR. (2009) Cost-effectiveness of biologics for moderate-to-severe psoriasis from the perspective of the Swiss healthcare system. *Eur J Dermatol* 19(5):494–499.
 99. Schmitt-Rau K, Rosenbach T, Radtke MA, Augustin M. (2010) Cost-effectiveness of biological therapy in remission induction of moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology (Basel)* 221(3):236–242.
 100. Poulin Y, Langley RG, Teixeira HD, Martel M-J, Cheung S. (2009) Biologics in the treatment of psoriasis: clinical and economic overview. *J Cutan Med Surg* 13 Suppl 2:S49–57.
 101. Martin S, Feldman SR, Augustin M, Szapary P, Schenkel B. (2011) Cost per responder analysis of ustekinumab and etanercept for moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat* 22(3):138–143.
 102. Gospodarevskaya E, Picot J, Cooper K, Loveman E, Takeda A. (2009) Ustekinumab for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Health Technol Assess* 13 Suppl 3:61–66.
 103. Loveman E, Turner D, Hartwell D, Cooper K, Clegg A. (2009) Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. *Health Technol Assess* 13 Suppl 1:55–60.
 104. Turner D, Picot J, Cooper K, Loveman E. (2009) Adalimumab for the treatment of psoriasis. *Health Technol Assess* 13 Suppl 2:49–54.
 105. de Portu S, Del Giglio M, Altomare G, Arcangeli F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Pinton PC, Lotti T, Martini P, Peserico A, Simonacci M, Vena GA, Girolomoni G. (2010) Cost-effectiveness analysis of TNF-alpha blockers for the treatment of chronic plaque psoriasis in the perspective of the Italian health-care system. *Dermatol Ther* 23 Suppl 1:S7–13.
 106. Puig L, Morales-Múnera C-E. (2013) Implementing therapeutic goals in maintenance treatment of psoriasis with biologics: adalimumab can be more cost-effective than infliximab or ustekinumab in real life. *Eur J Dermatol* 23(3):407–408.
 107. Ruiz-Villaverde R, Galán-Gutierrez M, Barabash-Neila R, Rodriguez-Fernandez-Freire L, Conejo-Mir J. (2016) Efficacy and cost of etanercept in long-term psoriasis: Rational use in clinical practice. *J Dermatolog Treat* 27(1):37–42.
 108. Wong IT, Shojania K, Dutz J, Tsao NW. (2016) Clinical and economic review of secukinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 16(2):153–166.
 109. Lee A, Gregory V, Gu Q, Becker D, Barbeau M. Cost-Effectiveness of secukinumab compared to current treatments for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in Canada. *ISPOR 20th Annual International Meeting*; maj 2015; Philadelphia, PA, USA.
 110. Gutknecht M, Krensel M, Augustin M. (2016) Health economic analyses of psoriasis management: a systematic literature search. *Arch. Dermatol. Res.*
 111. Weisenseel P, Reich K, Griemberg W, Merten K, Gröschel C, Gomez NN, Taipale K, Bräu B, Zschocke I. (2017) Efficacy and safety of fumaric acid esters in combination with phototherapy in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (FAST). *J Dtsch Dermatol Ges* 15(2):180–186.
 112. Norlin JM, Calara PS, Persson U, Schmitt-Egenolf M. (2017) Real-world outcomes in 2,646 psoriasis patients: One in five has PASI \geq 10 and/or DLQI \geq 10 under ongoing systemic therapy. *J Dermatolog Treat* 1–20.
 113. Balieva F, Kupfer J, Lien L, Gieler U, Finlay AY, Tomas-Aragonés L, Poot F, Misery L, Sampogna F, van Middendorp H, Halvorsen JA, Szepietowski JC, Lvov A, Marrón SE, Salek MS, i in. (2016) The Burden of Common Skin Diseases Assessed with the EQ5D: a European Multi-centre Study in 13 Countries. *Br. J. Dermatol.*
 114. Blauvelt A, Reich K, Tsai T-F, Tying S, Vanaclocha F, Kingo K, Ziv M, Pinter A, Vender R, Hugot S, You R, Milutinovic M, Thaçi D. (2017) Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J. Am. Acad. Dermatol.*

- 76(1):60–69.e9.
115. Korman NJ, Zhao Y, Pike J, Roberts J, Sullivan E, Kemhus M. (2016) Satisfaction with current psoriasis treatment: misalignment between physician and patient perceptions. *Dermatol. Online J.* 22(7.):
 116. Korman NJ, Zhao Y, Roberts J, Pike J, Sullivan E, Tsang Y, Karagiannis T. (2016) Impact of psoriasis flare and remission on quality of life and work productivity: a real-world study in the USA. *Dermatol. Online J.* 22(7.):
 117. Pickard AS, Gooderham M, Hartz D-VS, Nicolay C. (2016) EQ-5D health utilities: Exploring ways to improve upon responsiveness in psoriasis. *J Med Econ* 1–31.
 118. Thaçi D, Kimball A, Foley P, Poulin Y, Levi E, Chen R, Feldman SR. (2016) Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, improves patient-reported outcomes in the treatment of moderate to severe psoriasis: Results of two phase III randomized, controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*
 119. Augustin M, Blome C, Paul C, Puig L, Luger T, Lambert J, Chimenti S, Girolomoni G, Kragballe K, Naessens D, Bergmans P, Smirnov P, Barker J, Reich K. (2016) Quality of life and patient benefit following transition from methotrexate to ustekinumab in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*
 120. Radtke MA, Langenbruch A, Jacobi A, Schaarschmidt M-L, Augustin M. (2016) Patient benefits in the treatment of psoriasis: long-term outcomes in German routine care 2007-2014. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*
 121. Luger T, Schopf RE, Schwanke A, Langhammer S, Meng T, Löschmann PA. (2016) An observational study to evaluate the long-term outcomes of treatment with etanercept in patients with plaque-type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*
 122. Ali FM, Cueva AC, Vyas J, Atwan AA, Salek MS, Finlay AY, Piguet V. (2016) A systematic review of the use of quality of life instruments in randomised controlled trials of psoriasis. *Br. J. Dermatol.*
 123. Korman NJ, Zhao Y, Pike J, Roberts J. (2016) Relationship between psoriasis severity, clinical symptoms, quality of life and work productivity among patients in the USA. *Clin. Exp. Dermatol.* 41(5):514–521.
 124. Hinde S, Wade R, Palmer S, Woolacott N, Spackman E. (2016) Apremilast for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Critique of the Evidence. *Pharmacoeconomics* 34(6):587–596.
 125. Larsen MH, Wahl AK, Krogstad A-L, Aas E. (2016) Cost-utility Analysis of Supported Self-management with Motivational Interviewing for Patients with Psoriasis. *Acta Derm. Venereol.* 96(5):664–668.
 126. Norlin JM, Carlsson KS, Persson U, Schmitt-Egenolf M. (2015) Register-Based Evaluation of Relative Effectiveness of New Therapies: Biologics Versus Conventional Agents in Treatment of Psoriasis in Sweden. *BioDrugs* 29(6):389–398.
 127. Korman NJ, Zhao Y, Pike J, Roberts J, Sullivan E. (2015) Increased severity of itching, pain, and scaling in psoriasis patients is associated with increased disease severity, reduced quality of life, and reduced work productivity. *Dermatol. Online J.* 21(10.):
 128. Carrascosa JM, Vanaclocha F, Caloto T, Echave M, Oyagüez I, Tencer T. (2015) Cost-Utility Analysis of Apremilast for The Treatment of Moderate to Severe Psoriasis In Spain. *Value Health* 18(7):A420.
 129. Barbieri M, Capri S, Oskar B. (2015) Cost-Utility Analysis of Apremilast for The Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis In The Italian Setting. *Value Health* 18(7):A419–420.
 130. Strober B, Zhao Y, Tran MH, Gnanasakthy A, Nyirady J, Papavassilis C, Nelson LM, McLeod LD, Mordin M, Gottlieb AB, Elewski BE, Lebwohl M. (2016) Psychometric validation of the Psoriasis Symptom Diary using Phase III study data from patients with chronic plaque psoriasis. *Int. J. Dermatol.* 55(3):e147–155.
 131. Atakan N, Yazici AC, Özarmağan G, İnalöz HS, Gürer MA, Sabuncu İ, Kıremiççi Ü, Alper S, Aytekin S, Arican Ö, Polat M, Doğan S, Aldınc E. (2016) TUR-PSO: A cross-sectional, study investigating quality of life and treatment status of psoriasis patients in Turkey. *J. Dermatol.* 43(3):298–304.

132. Møller AH, Erntoft S, Vinding GR, Jemec GB. (2015) A systematic literature review to compare quality of life in psoriasis with other chronic diseases using EQ-5D-derived utility values. *Patient Relat Outcome Meas* 6:167–177.
133. Moradi M, Rencz F, Brodsky V, Moradi A, Balogh O, Gulácsi L. (2015) Health status and quality of life in patients with psoriasis: an Iranian cross-sectional survey. *Arch Iran Med* 18(3):153–159.
134. Spandonaro F, Ayala F, Berardesca E, Chimenti S, Girolomoni G, Martini P, Peserico A, Polistena B, Guerra AP, Vena GA, Altomare G, Pinton PC. (2015) Reply to Scalone and Cortesi: „Cost-utility analysis of biologic therapies to treat chronic plaque psoriasis in Italy: the importance of using updated and adequate social tariffs to calculate QALYs”. *BioDrugs* 29(1):71–72.
135. Scalone L, Cortesi PA. (2015) Cost-utility analysis of biologic therapies to treat chronic plaque psoriasis in Italy: the importance of using updated and adequate social tariffs to calculate quality-adjusted life-years. *BioDrugs* 29(1):69.
136. Rencz F, Holló P, Kárpáti S, Péntek M, Remenyik É, Szegedi A, Balogh O, Herédi E, Herszényi K, Jókai H, Brodsky V, Gulácsi L. (2015) Moderate to severe psoriasis patients' subjective future expectations regarding health-related quality of life and longevity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29(7):1398–1405.
137. Zhang W, Islam N, Ma C, Anis AH. (2015) Systematic review of cost-effectiveness analyses of treatments for psoriasis. *Pharmacoeconomics* 33(4):327–340.
138. Mrowietz U, Chouela EN, Mallbris L, Stefanidis D, Marino V, Pedersen R, Boggs RL. (2015) Pruritus and quality of life in moderate-to-severe plaque psoriasis: post hoc explorative analysis from the PRISTINE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29(6):1114–1120.
139. Yang Y, Brazier J, Longworth L. (2015) EQ-5D in skin conditions: an assessment of validity and responsiveness. *Eur J Health Econ* 16(9):927–939.
140. Balogh O, Brodsky V, Gulácsi L, Herédi E, Herszényi K, Jókai H, Kárpáti S, Baji P, Remenyik É, Szegedi A, Holló P. (2014) Cost-of-illness in patients with moderate to severe psoriasis: a cross-sectional survey in Hungarian dermatological centres. *Eur J Health Econ* 15 Suppl 1:S101–109.
141. Herédi E, Rencz F, Balogh O, Gulácsi L, Herszényi K, Holló P, Jókai H, Kárpáti S, Péntek M, Remenyik É, Szegedi A, Brodsky V. (2014) Exploring the relationship between EQ-5D, DLQI and PASI, and mapping EQ-5D utilities: a cross-sectional study in psoriasis from Hungary. *Eur J Health Econ* 15 Suppl 1:S111–119.
142. Blome C, Beikert FC, Rustenbach SJ, Augustin M. (2013) Mapping DLQI on EQ-5D in psoriasis: transformation of skin-specific health-related quality of life into utilities. *Arch. Dermatol. Res.* 305(3):197–204.
143. Swinburn P, Lloyd A, Boye KS, Edson-Heredia E, Bowman L, Janssen B. (2013) Development of a disease-specific version of the EQ-5D-5L for use in patients suffering from psoriasis: lessons learned from a feasibility study in the UK. *Value Health* 16(8):1156–1162.
144. Villacorta R, Hay JW, Messali A. (2013) Cost effectiveness of moderate to severe psoriasis therapy with etanercept and ustekinumab in the United States. *Pharmacoeconomics* 31(9):823–839.
145. Sojević Timotijević Z, Janković S, Trajković G, Majcan P, Perišić S, Dostanić N, Janićijević Hudomal S, Janković J. (2013) Identification of psoriatic patients at risk of high quality of life impairment. *J. Dermatol.* 40(10):797–804.
146. Daudén E, Pujol RM, Sánchez-Carazo JL, Toribio J, Vanaclocha F, Puig L, Yébenes M, Sabater E, Casado MA, Caloto MT, Aragón B, VACAP Study Investigators. (2013) Demographic characteristics and health-related quality of life of patients with moderate-to-severe psoriasis: The VACAP study. *Actas Dermosifiliogr* 104(9):807–814.
147. Baker CS, Foley PA, Braue A. (2013) Psoriasis uncovered--measuring burden of disease impact in a survey of Australians with psoriasis. *Australas. J. Dermatol.* 54 Suppl 1:1–6.
148. Norlin JM, Steen Carlsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M. (2012) Switch to biological agent in psoriasis significantly improved clinical and patient-reported outcomes in real-world practice. *Dermatology (Basel)*

225(4):326–332.

149. Vender R, Lynde C, Gilbert M, Ho V, Sapra S, Poulin-Costello M. (2012) Etanercept improves quality of life outcomes and treatment satisfaction in patients with moderate to severe plaque psoriasis in clinical practice. *J Cutan Med Surg* 16(6):407–416.
150. Kalb RE, Blauvelt A, Sofen HL, Chevrier M, Amato D, Calabro S, Wang J, Schenkel B, Gottlieb AB. (2013) Effect of infliximab on health-related quality of life and disease activity by body region in patients with moderate-to-severe psoriasis and inadequate response to etanercept: results from the PSUNRISE trial. *J Drugs Dermatol* 12(8):874–880.
151. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Griffiths CEM, Gu Y, Wang Y, Rozzo SJ. (2013) An assessment of adalimumab efficacy in three Phase III clinical trials using the European Consensus Programme criteria for psoriasis treatment goals. *Br J Dermatol* 168(2):374–380.
152. Lambert J, Dowlatshahi EA, la Brassinne M de, Nijsten T. (2012) A descriptive study of psoriasis characteristics, severity and impact among 3,269 patients: results of a Belgian cross sectional study (BELPSO). *Eur J Dermatol* 22(2):231–237.
153. Sawyer LM, Wonderling D, Jackson K, Murphy R, Samarasekera EJ, Smith CH. (2015) Biological therapies for the treatment of severe psoriasis in patients with previous exposure to biological therapy: a cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics* 33(2):163–177.
154. Strand V, Sharp V, Koenig AS, Park G, Shi Y, Wang B, Zack DJ, Fiorentino D. (2012) Comparison of health-related quality of life in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis and effects of etanercept treatment. *Ann Rheum Dis* 71(7):1143–1150.
155. Gniadecki R, Robertson D, Molta CT, Freundlich B, Pedersen R, Li W, Boggs R, Zbrozek AS. (2012) Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis randomized to two etanercept regimens. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26(11):1436–1443.
156. Affleck AG, Bottomley JM, Auland M, Jackson P, Rytto J. (2011) Cost effectiveness of the two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate gel in the treatment of scalp psoriasis in Scotland. *Curr Med Res Opin* 27(1):269–284.
157. Pan F, Brazier NC, Shear NH, Jivraj F, Schenkel B, Brown R. (2011) Cost utility analysis based on a head-to-head Phase 3 trial comparing ustekinumab and etanercept in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a Canadian perspective. *Value Health* 14(5):652–656.
158. Langham S, Langham J, Goertz H-P, Ratcliffe M. (2011) Large-scale, prospective, observational studies in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic and critical review. *BMC Med Res Methodol* 11:32.
159. Tadros A, Vergou T, Stratigos AJ, Tzavara C, Hletsos M, Katsambas A, Antoniou C. (2011) Psoriasis: is it the tip of the iceberg for the quality of life of patients and their families? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25(11):1282–1287.
160. Barker J, Horn EJ, Lebwohl M, Warren RB, Nast A, Rosenberg W, Smith C, International Psoriasis Council. (2011) Assessment and management of methotrexate hepatotoxicity in psoriasis patients: report from a consensus conference to evaluate current practice and identify key questions toward optimizing methotrexate use in the clinic. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25(7):758–764.
161. Koek MBG, Sigurdsson V, van Weelden H, Steegmans PHA, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Buskens E. (2010) Cost effectiveness of home ultraviolet B phototherapy for psoriasis: economic evaluation of a randomised controlled trial (PLUTO study). *BMJ* 340:c1490.
162. Reich K, Segaert S, Van de Kerkhof P, Durian C, Boussuge MP, Paolozzi L, Wajdula J, Boggs R. (2009) Once-weekly administration of etanercept 50 mg improves patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Dermatology (Basel)* 219(3):239–249.
163. Daudén E, Griffiths CEM, Ortonne J-P, Kragballe K, Molta CT, Robertson D, Pedersen R, Estojak J, Boggs R. (2009) Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study. *J Eur Acad Dermatol*

- Venereol* 23(12):1374–1382.
164. Luger TA, Barker J, Lambert J, Yang S, Robertson D, Foehl J, Molta CT, Boggs R. (2009) Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 23(8):896–904.
 165. Sizzo S, Bansback N, Feldman SR, Willian MK, Anis AH. (2009) Economic evaluation of systemic therapies for moderate to severe psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 160(6):1264–1272.
 166. Colombo GL, Di Matteo S, Peris K, Fargnoli MC, Esposito M, Mazzotta A, Chimenti S. (2009) A cost-utility analysis of etanercept for the treatment of moderate-to-severe psoriasis in Italy. *Clinicoecon Outcomes Res* 1:53–59.
 167. Williams B, Vanags D, Hall S, McCormack C, Foley P, Weiss J, Johnson B, Latz E, Feeney D. (2008) Efficacy and safety of chaperonin 10 in patients with moderate to severe plaque psoriasis: evidence of utility beyond a single indication. *Arch Dermatol* 144(5):683–685.
 168. Weiss SC, Rehmus W, Kimball AB. (2006) An assessment of the cost-utility of therapy for psoriasis. *Ther Clin Risk Manag* 2(3):325–328.
 169. Schmitt J, Meurer M, Klön M, Frick KD. (2008) Assessment of health state utilities of controlled and uncontrolled psoriasis and atopic eczema: a population-based study. *Br. J. Dermatol.* 158(2):351–359.
 170. Heinen-Kammerer T, Daniel D, Stratmann L, Rychlik R, Boehncke W-H. (2007) Cost-effectiveness of psoriasis therapy with etanercept in Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 5(9):762–768.
 171. Bottomley JM, Auland ME, Morais J, Boyd G, Douglas WS. (2007) Cost-effectiveness of the two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate compared with commonly used topical treatments in the management of moderately severe plaque psoriasis in Scotland. *Curr Med Res Opin* 23(8):1887–1901.
 172. Shikiar R, Heffernan M, Langley RG, William MK, Okun MM, Revicki DA. (2007) Adalimumab treatment is associated with improvement in health-related quality of life in psoriasis: patient-reported outcomes from a phase II randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat* 18(1):25–31.
 173. van de Kerkhof PCM. (2004) The impact of a two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate (Daivobet/ Dovobet) on the quality of life in patients with psoriasis vulgaris: a randomized controlled trial. *Br. J. Dermatol.* 151(3):663–668.
 174. Bergstrom KG, Arambula K, Kimball AB. (2003) Medication formulation affects quality of life: a randomized single-blind study of clobetasol propionate foam 0.05% compared with a combined program of clobetasol cream 0.05% and solution 0.05% for the treatment of psoriasis. *Cutis* 72(5):407–411.
 175. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Gerstenhauer M, Hofstädter F, Landthaler M, Stolz W. (2003) Willingness to pay and time trade-off: sensitive to changes of quality of life in psoriasis patients? *Br. J. Dermatol.* 148(6):1153–1160.
 176. Weiss SC, Kimball AB, Liewehr DJ, Blauvelt A, Turner ML, Emanuel EJ. (2002) Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. *J. Am. Acad. Dermatol.* 47(4):512–518.
 177. Ellis CN, Reiter KL, Bandekar RR, Fendrick AM. (2002) Cost-effectiveness comparison of therapy for psoriasis with a methotrexate-based regimen versus a rotation regimen of modified cyclosporine and methotrexate. *J. Am. Acad. Dermatol.* 46(2):242–250.
 178. Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, Hermansson C, Lindberg M. (1999) Quality of life, health-state utilities and willingness to pay in patients with psoriasis and atopic eczema. *Br. J. Dermatol.* 141(6):1067–1075.
 179. Chen S, Shaheen A, Garber A. (1998) Cost-effectiveness and cost-benefit analysis of using methotrexate vs Goeckerman therapy for psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol* 134(12):1602–1608.
 180. Zug KA, Littenberg B, Baughman RD, Kneeland T, Nease RF, Sumner W, O'Connor GT, Jones R, Morrison E, Cimisi R. (1995) Assessing the preferences of patients with psoriasis. A quantitative, utility approach. *Arch*

181. Esposito M, Gisondi P, Conti A, Giunta A, Del Giglio M, Di Mercurio M, Veneziano L, Ferrucci G, Bianchi L, Chimenti S, Girolomoni G. (2017) Dose adjustment of biologic therapies for psoriasis in dermatological practice: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*
182. Hansel K, Bianchi L, Lanza F, Bini V, Stingeni L. (2016) Adalimumab Dose Tapering in Psoriasis: Predictive Factors for Maintenance of Complete Clearance. *Acta Derm. Venereol.*
183. Brown JR, Ghia P, Jones JA, Pettitt A, Sharman JP, Ysebaert L, Stilgenbauer S, Kim Y, Newcomb T, Yao N-S, Furman RR. (2016) Outcomes of patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) who discontinue idelalisib treatment. *J. Clin. Oncol.* 34(suppl; abstr 7531.):
184. Dávila-Seijo P, Dauden E, Descalzo MA, Carretero G, Carrascosa J-M, Vanaclocha F, Gómez-García F-J, la Cueva-Dobao P De, Herrera-Ceballos E, Belinchón I, López-Estebanz J-L, Alsina M, Sánchez-Carazo J-L, Ferrán M, Torrado R, i in. (2017) Infections in Moderate to Severe Psoriasis Patients Treated with Biological Drugs Compared to Classic Systemic Drugs: Findings from the BIOBADADERM Registry. *J. Invest. Dermatol.* 137(2):313–321.
185. Zweegers J, Groenewoud JMM, van den Reek JMPA, Otero ME, van de Kerkhof PCM, Driessen RJB, van Lümig PPM, Njoo MD, Ossenkoppele PM, Mommers JM, Koetsier MIA, Arnold WP, Andriessen MPM, Kuijpers ALA, Berends M a. M, i in. (2016) Comparison of the one and 5-years effectiveness of adalimumab, etanercept and ustekinumab in psoriasis patients in daily clinical practice: Results from the prospective BioCAPTURE registry. *Br. J. Dermatol.*
186. Calzavara-Pinton PG, Sala R, Arisi M, Rossi MT, Venturini M, Ortel B. (2013) Synergism between narrowband ultraviolet B phototherapy and etanercept for the treatment of plaque-type psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 169(1):130–136.
187. Schmidt E, Wetter DA, Ferguson SB, Pittelkow MR. (2012) Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor- α inhibitors: the Mayo Clinic experience, 1998 to 2010. *J. Am. Acad. Dermatol.* 67(5):e179–185.
188. Dávila-Seijo P, Dauden E, Carretero G, Ferrandiz C, Vanaclocha F, Gómez-García F-J, Herrera-Ceballos E, la Cueva-Dobao P De, Belinchón I, Sánchez-Carazo J-L, Alsina M, López-Estebanz J-L, Ferrán M, Torrado R, Carrascosa J-M, i in. (2016) Survival of classic and biological systemic drugs in psoriasis: results of the BIOBADADERM registry and critical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*
189. Mazzotta A, Esposito M, Costanzo A, Chimenti S. (2009) Efficacy and safety of etanercept in psoriasis after switching from other treatments: an observational study. *Am J Clin Dermatol* 10(5):319–324.
190. Driessen RJB, Boezeman JB, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ. (2009) Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome. *Br. J. Dermatol.* 160(3):670–675.
191. García-Doval I, Pérez-Zafrilla B, Ferrandiz C, Carretero G, Daudén E, la Cueva P de, Gómez-García FJ, Herrera-Ceballos E, Belinchón-Romero I, Sánchez-Carazo JL, López-Estebanz J-L, Alsina M, Ferrán M, Torrado R, Carrascosa J-M, i in. (2016) Development of clinical prediction models for good or bad response to classic systemic drugs, anti-TNFs, and ustekinumab in psoriasis, based on the BIOBADADERM cohort. *J Dermatolog Treat* 27(3):203–209.
192. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Ioannides D. (2012) Adalimumab for psoriasis in Greece: clinical experience in a tertiary referral centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 26(10):1298–1303.
193. Ahmad K, Rogers S. (2007) Two years of experience with etanercept in recalcitrant psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 156(5):1010–1014.
194. Vena G, Loconsole F, Mastrandrea V, Buquicchio R, Cassano N. (2010) Therapeutic hotline: Re-induction may be useful to manage psoriasis relapse during long-term maintenance treatment with infliximab: a retrospective analysis. *Dermatol Ther* 23(2):199–202.
195. de Vries ACQ, Thio HB, de Kort WJA, Opmeer BC, van der Stok HM, de Jong EMGJ, Horvath B, Busschbach JJV, Nijsten TEC, Spuls PI. (2016) A prospective randomised controlled trial comparing

- infliximab and etanercept in patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis Psoriasis Influximab versus Etanercept Comparison Evaluation, the PIECE study. *Br. J. Dermatol.*
196. Menter A, Thaçi D, Papp KA, Wu JJ, Bereswill M, Teixeira HD, Rubant S, Williams DA. (2015) Five-year analysis from the ESPRIT 10-year postmarketing surveillance registry of adalimumab treatment for moderate to severe psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 73(3):410–419.e6.
 197. Salahadeen E, Torp-Pedersen C, Gislason G, Hansen PR, Ahlehoff O. (2015) Nationwide population-based study of cause-specific death rates in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29(5):1002–1005.
 198. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Gniadecki R, Iversen L, Bryld LE, Lasthein S, Lindhardsen J, Kristensen SL, Torp-Pedersen C, Hansen PR. (2015) Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29(6):1128–1134.
 199. Torres T, Bettencourt N. (2014) Psoriasis: the visible killer. *Rev Port Cardiol* 33(2):95–99.
 200. Ogdie A, Haynes K, Troxel AB, Love TJ, Hennessy S, Choi H, Gelfand JM. (2014) Risk of mortality in patients with psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis: a longitudinal cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 73(1):149–153.
 201. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, Barnetche T, Misery L, Cribier B, Jullien D, Aractingi S, Aubin F, Joly P, Le Maître M, Ortonne J-P, Paul C, Richard M-A. (2013) Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 27 Suppl 3:12–29.
 202. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. (2013) Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc* 2(2):e000062.
 203. Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, Parnham J, Smith CH. (2013) Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J. Invest. Dermatol.* 133(10):2340–2346.
 204. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Lindhardsen J, Kristensen SL, Iversen L, Lasthein S, Gniadecki R, Dam TN, Torp-Pedersen C, Hansen PR. (2013) Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *J. Intern. Med.* 273(2):197–204.
 205. Papp KA, Griffiths CEM, Gordon K, Lebwohl M, Szapary PO, Wasfi Y, Chan D, Hsu M-C, Ho V, Ghislain PD, Strober B, Reich K, PHOENIX 1 Investigators, PHOENIX 2 Investigators, ACCEPT Investigators. (2013) Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br. J. Dermatol.* 168(4):844–854.
 206. Puig L. (2012) Cardiovascular risk and psoriasis: the role of biologic therapy. *Actas Dermosifiliogr* 103(10):853–862.
 207. Ahlehoff O, Lindhardsen J, Gislason GH, Olesen JB, Charlot M, Skov L, Torp-Pedersen C, Hansen PR. (2012) Prognosis after percutaneous coronary intervention in patients with psoriasis: a cohort study using Danish nationwide registries. *BMC Cardiovasc Disord* 12:79.
 208. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlot M, Jørgensen CH, Lindhardsen J, Olesen JB, Abildstrøm SZ, Skov L, Torp-Pedersen C, Hansen PR. (2011) Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J. Intern. Med.* 270(2):147–157.
 209. Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, Krishnamoorthy P, Shin DB, Troxel AB, Gelfand JM. (2011) Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am. J. Med.* 124(8):775.e1–6.
 210. Shu X, Ji J, Sundquist J, Sundquist K, Hemminki K. (2011) Survival in cancer patients hospitalized for psoriasis: a population-based cohort study in Sweden. *Br. J. Dermatol.* 165(1):129–136.
 211. Reich K, Langley RG, Lebwohl M, Szapary P, Guzzo C, Yeilding N, Li S, Hsu M-C, Griffiths CEM. (2011) Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated

- analyses of data from phase II and III clinical studies. *Br. J. Dermatol.* 164(4):862–872.
212. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. (2010) Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur. Heart J.* 31(8):1000–1006.
213. Feldman SR. (2010) Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 163(3):449.
214. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BDM, Schentag CT, Farewell VT. (2009) Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 68(7):1131–1135.
215. Leman J, Burden A. (2008) Treatment of severe psoriasis with infliximab. *Ther Clin Risk Manag* 4(6):1165–1176.
216. Menter A, Reich K, Gottlieb AB, Bala M, Li S, Hsu M-C, Guzzo C, Diels J, Gelfand JM. (2008) Adverse drug events in infliximab-treated patients compared with the general and psoriasis populations. *J Drugs Dermatol* 7(12):1137–1146.
217. Pearce DJ, Lucas J, Wood B, Chen J, Balkrishnan R, Feldman SR. (2006) Death from psoriasis: representative US data. *J Dermatolog Treat* 17(5):302–303.
218. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekbom A, Ståhle-Bäckdahl M. (2004) Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur. J. Epidemiol.* 19(3):225–230.
219. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. (1999) Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 135(12):1490–1493.
220. Klimes J, Mollon P, Graham C, Rajnoch J, Dostal F, Skalicky D, Jordan P, Depta J. (2015) Cost-Effectiveness Analysis of Secukinumab Compared to Ustekinumab In The Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis In The Czech Republic. *Value Health* 18(7):A424.
221. Obando CA, Desanvicente-Celis Z, Herrera JA, Moreira M, De CJ. (2014) Cost-Effectiveness Analysis of Ustekinumab Compared With Etanercept for the Treatment of Moderate to Severe Psoriasis in Costa Rica. *Value Health* 17(7):A607.
222. Tangwongsiri D, Leartsakulpanitch J. (2014) Cost Utility Analysis of Ustekinumab for the Treatment of Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis in Thailand. *Value Health* 17(7):A782–783.
223. Lloyd A, Reeves P, Conway P, Reynolds A, Baxter G. (2009) Economic evaluation of etanercept in the management of chronic plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 160(2):380–386.
224. Anis AH, Bansback N, Sizto S, Gupta SR, Willian MK, Feldman SR. (2011) Economic evaluation of biologic therapies for the treatment of moderate to severe psoriasis in the United States. *J Dermatolog Treat* 22(2):65–74.
225. (2009) Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta180/resources/ustekinumab-for-the-treatment-of-adults-with-moderate-to-severe-psoriasis-82598489423557> (10.3.2017).
226. (2008) Infliximab for the treatment of adults with psoriasis. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta134/resources/infliximab-for-the-treatment-of-adults-with-psoriasis-82598193811141> (10.3.2017).

12. SPIS TABEL I RYSUNKÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Schematy dawkowania leków uwzględnionych w analizie.....	26
Tabela 2.	Rozkład pacjentów stosujących poszczególne schematy terapeutyczne etanerceptu	27
Tabela 3.	Podsumowanie źródeł danych o efektach zdrowotnych	29
Tabela 4.	Podsumowanie źródeł danych kosztowych	30
Tabela 5.	Charakterystyki początkowe pacjentów z badań klinicznych UNCOVER-2 i UNCOVER-3	34
Tabela 6.	Charakterystyki początkowe kohorty wejściowej uwzględnione w niniejszej analizie	35
Tabela 7.	Efektywność interwencji – odpowiedź na leczenie	35
Tabela 8.	Prawdopodobieństwo przerwania terapii w okresie maksymalnego czasu leczenia dla leków biologicznych w Polsce	38
Tabela 9.	Roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia oszacowane dla poszczególnych leków biologicznych	38
Tabela 10.	Prawdopodobieństwo przerwania terapii dla poszczególnych interwencji przyjęte w niniejszej analizie	39
Tabela 11.	Mediana czasu remisji choroby po zakończeniu leczenia ETA	40
Tabela 12.	Roczne prawdopodobieństwo nawrotu łuszczycy	41
Tabela 13.	Roczna częstość występowania zdarzeń niepożądanych – wartości uwzględnione w analizie	41
Tabela 14.	Zmiany użyteczności stanów zdrowia w zależności od poprawy PASI w skali EQ-5D-5L – scenariusz podstawowy	42
Tabela 15.	Zmiany wartości użyteczności stanów zdrowia w zależności od poprawy PASI – skala EQ-5D (Shikiar 2006)	43
Tabela 16.	Wartości użyteczności stanów zdrowia w zależności od poprawy PASI – skala EQ-5D (Knight 2012).....	43
Tabela 17.	Wartości użyteczności stanów zdrowia w zależności od poprawy PASI – skala DLQI (Woolacott 2006).....	44
Tabela 18.	Wartości użyteczności stanów zdrowia w zależności od poprawy PASI – skala DLQI.....	44
Tabela 19.	Zależność liniowa między EQ-5D a DLQI.....	45
Tabela 20.	Zmiany wartości użyteczności w zależności od poprawy PASI – analiza wrażliwości.....	45
Tabela 21.	Użyteczności bazowe uwzględnione w modelu.....	46
Tabela 22.	Dawkowanie ETA w badaniach Puig 2012 i Arcese 2010	47
Tabela 23.	Udziały poszczególnych schematów dawkowania ETA w scenariuszu podstawowym analizy	47
Tabela 24.	Prawdopodobieństwo zgonu w populacji polskiej – dane GUS na rok 2015	48
Tabela 25.	Śmiertelność pacjentów z łuszczycą przyjęta w niniejszej analizie	50
 		
Tabela 27.	Ceny komparatorów	51
Tabela 28.	Ceny sekukinumabu – Czechy, Słowacja.....	53
Tabela 29.	Koszt leków biologicznych przyjęty w poniższej analizie	53
Tabela 30.	Koszt podania IXE, ADA, ETA, UST	53
Tabela 31.	Koszt podania leku w ramach hospitalizacji	54
Tabela 32.	Koszty podania leków biologicznych przyjęte w niniejszej analizie	54
Tabela 33.	Koszty kwalifikacji do PL	55
Tabela 34.	Koszt monitorowania leczenia w ramach PL	55
Tabela 35.	Koszt monitorowania przyjęty w niniejszej analizie	55
Tabela 36.	Rodzaje kosztów w poprzednich analizach ekonomicznych dla łuszczycy plackowatej.....	56
Tabela 37.	Oszacowany koszt opieki standardowej zgodnie z metodyką w odnalezionych analizach weryfikacyjnych z perspektywy płatnika publicznego	57

Tabela 38.	Oszacowany koszt opieki standardowej zgodnie z metodyką w odnalezionych analizach weryfikacyjnych z perspektywy NFZ+pacjent.....	57
Tabela 39.	Koszty opieki standardowej przyjęte w niniejszej analizie	57
Tabela 40.	Podsumowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w niniejsze analizie	59
Tabela 41.	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych przyjęty w niniejszej analizie.....	59
Tabela 42.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy.....	63
Tabela 43.	Wyniki oceny klinicznej – IXE vs UST	65
Tabela 44.	Wyniki analizy podstawowej – IXE vs UST, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	66
Tabela 45.	Wyniki analizy podstawowej – IXE vs UST, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS.....	67
Tabela 46.	Wyniki analizy podstawowej – IXE vs UST, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS.....	69
Tabela 47.	Wyniki analizy podstawowej – IXE vs UST, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS.....	70
Tabela 48.	Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs UST, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS	71
Tabela 49.	Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs UST, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	73
Tabela 50.	Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS	75
Tabela 51.	Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs UST, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS.....	77
Tabela 52.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości	79
Tabela 53.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs UST, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS	81
Tabela 54.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs UST, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	84
Tabela 55.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs UST, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS.....	87
Tabela 56.	Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs UST, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS.....	90
Tabela 57.	Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych przeprowadzonych w warunkach polskich	92
Tabela 58.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	119
Tabela 59.	Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji	122
Tabela 60.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla badanej interwencji w bazie PubMed	122
Tabela 61.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla badanej interwencji w pozostałych bazach medycznych.....	123
Tabela 62.	Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące komparatorów	123
Tabela 63.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla komparatorów w bazie PubMed	123
Tabela 64.	Odrzucone publikacje w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych wraz z powodem ich odrzucenia.....	125
Tabela 65.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia do analizy	126
Tabela 66.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności dla badanej interwencji w bazie PubMed.....	126
Tabela 67.	Odrzucone publikacje na etapie analizy pełnych tekstów wraz z powodem ich odrzucenia.....	127
Tabela 68.	Charakterystyka publikacji raportujących zmiany użyteczności stanów zdrowia w zależności od poprawy PASI włączonych do analizy	129
Tabela 69.	Charakterystyka publikacji raportujących zależność między EQ-5D SF-36 oraz DLQI włączonych do analizy	130
Tabela 70.	Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących nawrotów choroby.....	132
Tabela 71.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących nawrotu choroby w bazie PubMed (w tym Medline)	132
Tabela 72.	Publikacje odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów w trakcie przeglądu systematycznego dotyczącego nawrotu choroby po skutecznym leczeniu biologicznym	133

Tabela 73. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących przeżycia pacjentów z łuszczycą w bazie PubMed (w tym Medline).....	134
Tabela 74. Strategia wyszukiwania badań dotyczących przeżycia pacjentów z łuszczycą w bazie PubMed (w tym Medline).....	134
Tabela 75. Publikacje odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów w trakcie przeglądu systematycznego dotyczącego przeżycia pacjentów z łuszczycą.....	136
Tabela 76. Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego.....	138
Tabela 77. Sprzedaż opakowań oraz łączna kwota refundacji poszczególnych leków biologicznych uwzględnionych w analizie.....	145
Tabela 78. Wyniki oceny klinicznej dla porównania z komparatorami dodatkowymi.....	146
Tabela 79. Wyniki analizy podstawowej – IXE vs ADA, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	147
Tabela 80. Wyniki analizy podstawowej – IXE vs ETA, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	149
Tabela 81. Wyniki analizy podstawowej – IXE vs INF, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	150
Tabela 82. Wyniki analizy podstawowej – IXE vs SEC, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	151
Tabela 83. Wyniki analizy podstawowej – IXE vs ADA, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS.....	152
Tabela 84. Wyniki analizy podstawowej – IXE vs ETA, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS.....	154
Tabela 85. Wyniki analizy podstawowej – IXE vs INF, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS.....	155
Tabela 86. Wyniki analizy podstawowej – IXE vs SEC, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS.....	156
Tabela 87. Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs ADA, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	169
Tabela 88. Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs ETA, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	170
Tabela 89. Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs INF, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	172
Tabela 90. Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs SEC, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	174
Tabela 91. Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs ADA, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS.....	176
Tabela 92. Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs ETA, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS.....	178
Tabela 93. Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs INF, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS.....	180
Tabela 94. Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs SEC, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS.....	182
Tabela 95. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs ADA, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	201
Tabela 96. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs ETA, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	202
Tabela 97. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs INF, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	204
Tabela 98. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs SEC, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	205
Tabela 99. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs ADA, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS.....	207
Tabela 100. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs ETA, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS.....	209
Tabela 101. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs INF, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS.....	210
Tabela 102. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs SEC, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS.....	212
Tabela 103. Wyniki ICUR dla porównania komparatorów między sobą – perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	230

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat struktury modelu.....	21
--	----

Rysunek 2. Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne dla interwencji oraz komparatorów	124
Rysunek 3. Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego bazy informacji medycznej PubMed	131
Rysunek 4. Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących nawrotu choroby po skutecznym leczeniu biologicznym	133
Rysunek 5. Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących przeżycia pacjentów z łuszczycą.....	136

Spis wykresów

Wykres 1. Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs UST, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	71
Wykres 2. Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs UST, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS	72
Wykres 3. Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs UST, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS.....	73
Wykres 4. Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs UST, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	74
Wykres 5. Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs UST, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS.....	75
Wykres 6. Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs UST, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS.....	76
Wykres 7. Płaszczyzna opłacalności względem QALY – IXE vs UST, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS	77
Wykres 8. Krzywa opłacalności względem QALY – IXE vs UST, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS	78
Wykres 9. Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs ADA, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	168
Wykres 10. Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs ADA, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS	169
Wykres 11. Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs ETA, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	170
Wykres 12. Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs ETA, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	171
Wykres 13. Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs INF, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	172
Wykres 14. Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs INF, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	173
Wykres 15. Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs SEC, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS.....	174
Wykres 16. Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs SEC, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS	175
Wykres 17. Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs ADA, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS.....	176
Wykres 18. Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs ADA, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	177
Wykres 19. Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs ETA, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS.....	178
Wykres 20. Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs ETA, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS.....	179
Wykres 21. Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs INF, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS.....	180
Wykres 22. Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs INF, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS.....	181
Wykres 23. Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs SEC, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS.....	182
Wykres 24. Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs SEC, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS	183

13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 60.

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.	Rozdział 3 (str. 34)
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdział 5 (str. 65)
2. analizę wrażliwości	Rozdział 6 (str. 79)
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdział A.1.1 (str. 122)
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdział 5.2.1 (str. 65) Rozdział 5.2.2 (str. 67) Rozdział 5.2.3 (str. 68) Rozdział 5.2.4 (str. 69)
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdział 5.2.1 (str. 65) Rozdział 5.2.2 (str. 67) Rozdział 5.2.3 (str. 68) Rozdział 5.2.4 (str. 69)
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;	Nie dotyczy
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 progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 5.2.1 (str. 65) Rozdział 5.2.2 (str. 67) Rozdział 5.2.3 (str. 68) Rozdział 5.2.4 (str. 69)
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 5–Tabela 43
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdział 4.1 (str. 60)
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	TAK
§ 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 (...)	Nie dotyczy
§ 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.	Nie dotyczy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	
1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdział 5.2.1 (str. 65) Rozdział 5.2.2 (str. 67)
2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdział 5.2.3 (str. 68) Rozdział 5.2.4 (str. 69)
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
1. 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	Rozdział 5.2.1 (str. 65) Rozdział 5.2.2 (str. 67)
2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	Rozdział 5.2.3 (str. 68) Rozdział 5.2.4 (str. 69)
3. 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.	Rozdział 2.6 (str. 27)
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdział A.1.2 (str. 126)
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdział 6.1 (str. 79)
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Rozdział 6.1 (str. 79)
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdział 6.2 (str. 80)
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdział 2.5 (str. 27) Rozdział 5.2.1 (str. 65) Rozdział 5.2.2 (str. 67)
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdział 2.5 (str. 27) Rozdział 5.2.3 (str. 68) Rozdział 5.2.4 (str. 69)
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.6 (str. 27)

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.	Rozdział A.1.1 (str. 122) Rozdział A.3 (str. 138)
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdział 11 (str. 101)
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdział 11 (str. 101)

ANEKS A.

A.1. Strategie wyszukiwania

A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia doniesień naukowych dotyczących analiz ekonomicznych odpowiadających analizowanemu problemowi zdrowotnemu wykonano przeszukania systematyczne poniższych baz danych medycznych:

- PubMed (w tym Medline) [66],
- ISPOR [67],
- NICE [68],
- CRD [69],
- SMC [70],
- AOTMiT [71],
- CEA Registry [72].

Kryteria włączenia i wyłączenia oraz strategie wyszukiwania wykorzystane w przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych zamieszczono w poniższych tabelach (Tabela 61–Tabela 63).

Tabela 61.
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Analizy ekonomiczne • Interwencja – iksekizumab • Populacja ze zdiagnozowaną łuszczycą • Raportowane wie kości efektów zdrowotnych (QALY) 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych • Interwencja inna niż iksekizumab • Dane dotyczące wyłącznie kosztów • Postery, opisy itp.

Tabela 62.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla badanej interwencji w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#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 minimization OR cost minimization OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR cost effectiveness OR cost-utility OR cost utility OR cost analysis	898 774
#2	markov OR DES OR "decision tree" OR "discrete event simulation"	214 322
#3	psoriasis OR psoriatic	43 939
#4	ixekizumab OR taltz	139
#5	(#1 OR #2) AND #3 AND #4	4
Data przeszukania: 20 lutego 2017		

Tabela 63.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla badanej interwencji w pozostałych bazach medycznych

Zapytanie / słowo klucz	Wynik					
	ISPOR	NICE	CRD	SMC	AOTMiT	CEAR
iksekizumab	1	1	1	0	0	0
Data przeszukania: 21 lutego 2017						

W wyniku przeszukania bazy Medline pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących badanej interwencji odnaleziono 4 pozycje, w których nie raportowano poszukiwanych danych. W ramach przeszukania pozostałych baz medycznych odnaleziono 4 publikacje: w dwóch z nich (zamieszczonych w bazach CRD oraz CADTH) przedstawiono wyłącznie dane dotyczące kosztów. W pozostałych dwóch pozycjach raportowano dane dotyczące kosztów i efektów zdrowotnych dla iksekizumabu podawanego w ramach leczenia sekwencyjnego. Publikacje te zostały odrzucone z uwagi na brak możliwości porównania prezentowanych w nich danych z wynikami otrzymanymi w ramach niniejszej analizy.

W związku z powyższym przeprowadzono dodatkowo przeszukanie systematyczne mające na celu odnalezienie analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową komparatorów. Kryteria włączenia i wyłączenia oraz nową strategię wyszukiwania zamieszczono w poniższych tabelach (Tabela 64–Tabela 65).

Tabela 64.
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące komparatorów

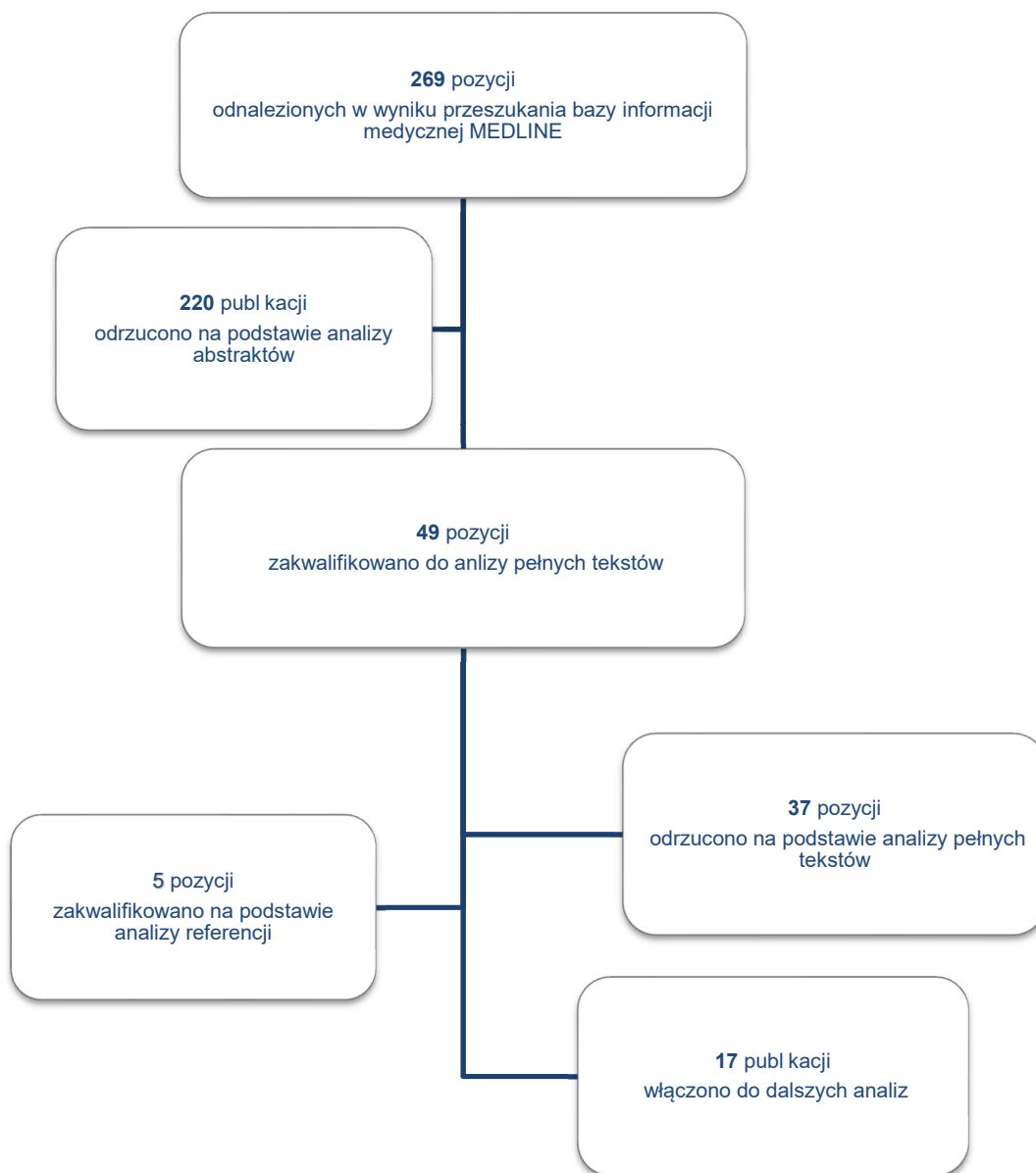
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> Analizy ekonomiczne Interwencja – iksekizumab lub komparatory (adalimumab, etanercept, sekukinumab, infliksymab, ustekinumab) Populacja ze zdiagnozowaną łuszczycą Raportowane wielkości efektów zdrowotnych (QALY) 	<ul style="list-style-type: none"> Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych Interwencja inna niż iksekizumab lub komparatory (adalimumab, etanercept, sekukinumab, infliksymab, ustekinumab) Dane dotyczące wyłącznie kosztów Postery, opisy itp.

Tabela 65.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla komparatorów w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#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 minimization OR cost minimization OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR cost effectiveness OR cost-utility OR cost utility OR cost analysis	898 774
#2	markov OR DES OR "decision tree" OR "discrete event simulation"	214 322
#3	psoriasis OR psoriatic	43 939
#4	iksekizumab OR taltz OR adalimumab OR humira OR etanercept OR enbrel OR benepali OR infliximab OR remicade OR remsima OR inflectra OR ustekinumab OR stelara OR secukinumab OR cosentyx	18 484
#5	(#1 OR #2) AND #3 AND #4	269

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
Data przeszukania: 20 lutego 2017		

Rysunek 2.
Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne dla interwencji oraz komparatorów



W ramach przeszukania systematycznego odnaleziono 269 pozycji spełniających założone kryteria włączenia i wyłączenia (Tabela 64). W ramach analizy wyłącznie tytułów i abstraktów odrzucono 220 z nich. Do pozostałych 49 pozycji włączonych do analizy pełnych tekstów dołączono w późniejszym okresie 5 publikacji zakwalifikowanych na podstawie analizy referencji. Ostatecznie w procesie weryfikacji odrzucono 37 pozycji, z kolei do analizy włączonych zostało 17 pozycji (Rysunek 2). Charakterystyki odnalezionych analiz ekonomicznych oraz raportowane w nich uzyskane wartości

QALY dla poszczególnych komparatorów przedstawiono w rozdziale A.3. Powody odrzucenia poszczególnych doniesień naukowych zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 66).

Tabela 66.
Odrzucone publikacje w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych wraz z powodem ich odrzucenia

L.p.	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Wu 2016 [73]	Brak danych na temat efektywności (QALY)
2	Garantini 2016 [74]	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – wykorzystany do analizy referencji
3	Armstrong 2016 [75]	Brak możliwości wykorzystania w analizie konwergencji (niezgodność interwencji)
4	Pichardo-Pina 2015 [76]	Analiza minimalizacji kosztów – brak danych na temat efektywności ocenianych interwencji (QALY)
5	Rouse 2015 [77]	Brak danych na temat efektywności (QALY)
6	Polistena 2015 [78]	Brak możliwości wykorzystania w analizie konwergencji (niezgodność interwencji)
7	D'Souza 2015 [79]	Badanie raportujące wyłącznie koszty terapii
8	Larsen 2013 [80]	Brak modelowania matematycznego
9	Ruano 2013 [81]	Brak modelowania matematycznego
10	Segaert 2016 [82]	Badanie obserwacyjne
11	Wang 2014 [83]	Metaanaliza analiz ekonomicznych porównująca efektywność w jednostkach PASI75
12	Puig 2016 [84]	Brak danych na temat efektywności (QALY)
13	Staidle 2011 [85]	Brak danych na temat efektywności (QALY)
14	Ferrandiz 2012 [86]	Brak danych na temat efektywności (QALY)
15	Igarashi 2013 [87]	Brak danych na temat efektywności (QALY)
16	Liu 2012 [88]	Brak danych na temat efektywności (QALY)
17	Puig 2014 [89]	Brak danych na temat efektywności (QALY)
18	Ahn 2013 [90]	Brak danych na temat efektywności (QALY)
19	Kuster 2016 [91]	Brak danych na temat efektywności (QALY)
20	Ausillo 2015 [92]	Brak danych na temat efektywności (QALY)
21	Väättäinen 2015 [93]	Dane odnośnie efektywności (QALY) jedynie dla leczenia sekwencyjnego
22	Costa-Scharplatz 2015 [94]	Brak danych na temat efektywności (QALY)
23	Chi 2014 [95]	Brak danych na temat efektywności (QALY)
24	Nelson 2005 [96]	Badanie raportujące wyłącznie koszty terapii
25	Nelson 2008 [97]	Brak danych na temat efektywności (QALY)
26	Greiner 2009 [98]	Brak danych na temat efektywności (QALY)
27	Schmitt-Rau 2010 [99]	Brak danych na temat efektywności (QALY), badanie kosztowe
28	Poulin 2009 [100]	Brak danych na temat efektywności (QALY)
29	Martin 2011 [101]	Brak danych na temat efektywności (QALY)
30	Gospodarevskaya 2009 [102]	Brak danych na temat efektywności (QALY)
31	Loveman 2009 [103]	Brak danych na temat efektywności (QALY)
32	Turner 2009 [104]	Brak danych na temat efektywności (QALY)

L.p.	Publikacja	Powód odrzucenia
33	De Portu 2010 [105]	Brak danych na temat efektywności (QALY)
34	Puig 2013 [106]	Brak danych na temat efektywności (QALY)
35	Ruiz-Villaverde 2016 [107]	Brak danych na temat efektywności (QALY)
36	Wong 2016 [108]	Wyniki odnośnie QALY zaczerpnięte z analizy Lee 2015 [109]
37	Gutknecht 2016 [110]	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych – wykorzystany do analizy referencji

Dodatkowo dla komparatorów przeprowadzono przeszukanie strony AOTMiT w zakresie wniosków refundacyjnych wraz z analizami weryfikacyjnymi dla leków stosowanych w łuszczycy. Przeszukanie przeprowadzono osobno dla każdej z uwzględnionych w analizie substancji czynnych: ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliksymab, sekukinumab. Finalnie odnaleziono 7 opublikowanych analiz dotyczących leków biologicznych stosowanych w łuszczycy. W 4 spośród odnalezionych analiz wyniki zaprezentowano w postaci jawnej, zaś w pozostałych wyniki zostały zakryte.

A.1.2. Użyteczności

W celu odnalezienia badań raportujących użyteczności stanów zdrowia pacjentów z łuszczycą plackowatą dokonano systematycznego przeszukania baz informacji medycznej. W tym celu przeszukano bazę PubMed (w tym Medline). W strategii przeszukiwania bazy PubMed uwzględniono terminy ograniczające populację do chorych łuszczycę oraz terminy pozwalające zawęzić poszukiwanie do badań oceniających jakość życia chorych. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy oraz strategię wyszukiwania badań zamieszczono w tabelach poniżej (Tabela 67, Tabela 68).

Tabela 67.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia do analizy

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja chorych na łuszczycę • Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu • Ocena jakości życia na skali EQ-5D • Zależność EQ-5D a DLQI • Badanie przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię 	<ul style="list-style-type: none"> • Populacja pacjentów niekwalifikujących się do leczenia biologicznego • Populacja pacjentów, którzy nie podlegali dotychczas leczeniu standardowemu • Brak wystarczających informacji koniecznych do implementacji danych w modelu

Tabela 68.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności dla badanej interwencji w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#1	psoriasis	42 098
#2	SG OR Standard Gamble OR HUI OR health utility index OR Time trade off OR TTO OR EQ 5D OR EQ-5D OR EQ5D OR Euroqol OR utility OR utilities	204 234
#3	#1 AND #2	374
Data przeszukania: 20 lutego 2017		

W wyniku zastosowania powyższej strategii w bazie PubMed odnaleziono 374 publikacje, z których po pierwszym etapie weryfikacji do dalszej analizy włączono 77 pełnych tekstów. Na podstawie analizy referencji włączono 5 kolejnych publikacji. Spośród publikacji zakwalifikowanych do analizy pełnych tekstów odrzucono 76 pozycji. Spis wykluczonych doniesień wraz z powodem odrzucenia zestawiono poniżej w formie tabelarycznej (Tabela 78).

Tabela 69.
Odrzucone publikacje na etapie analizy pełnych tekstów wraz z powodem ich odrzucenia

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Weisenseel 2017 [111]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
2	Norlin 2017 [112]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
3	Balieva 2016 [113]	Użyteczności dla powszechnych chorób dermatologicznych
4	Blauvelt 2017 [114]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
5	Korman 2016 [115]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
6	Korman 2016 [116]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
7	Pickard 2016 [117]	Dane na podstawie badania RCT dla iksekizumabu
8	Thaci 2016 [118]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
9	Augustin 2016 [119]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
10	Radtke 2016 [120]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
11	Gutknecht 2016 [110]	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych
12	Luger 2016 [121]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
13	Ali 2016 [122]	Przegląd systematyczny użyteczności
14	Korman 2015 [123]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
15	Hinde 2016 [124]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
16	Larsen 2016 [125]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
17	Wong 2016 [108]	Przegląd analiz klinicznych oraz ekonomicznych
18	Norlin 2015 [126]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
19	Korman 2015 [127]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
20	Carrascosa 2015 [128]	Abstrakt analizy ekonomicznej
21	Barbieri 2015 [129]	Abstrakt analizy ekonomicznej
22	Strober 2016 [130]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
23	Polistena 2015[78]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
24	Atakan 2016 [131]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
25	Moller 2015 [132]	Przegląd systematyczny użyteczności
26	Moradi 2015 [133]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
27	Spandonaro 2015 [134]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
28	Scalone 2015 [135]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
29	Rencz 2015 [136]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
30	Zhang 2015 [137]	Przegląd systematyczny modeli ekonomicznych

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
31	Mrowietz 2015 [138]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
32	Yang 2015 [139]	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych
33	Balogh 2014 [140]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
34	Heredi 2014 [141]	Zależność między EQ-5D a DLQI, bardzo niski współczynnik dopasowania
35	Blome 2013 [142]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
36	Swinburn 2013 [143]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
37	Villacorta 2013 [144]	Analiza ekonomiczna
38	Sojevic Timotijevic 2013 [145]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
39	Dauden 2013 [146]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
40	Baker 2013 [147]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
41	Norlin 2012 [148]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
42	Vender 2012 [149]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
43	Kalb 2013 [150]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
44	Mrowietz 2013 [151]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
45	Lambert 2012 [152]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
46	Sawyer 2013 [153]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
47	Strand 2012 [154]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
48	Gniadecki 2012 [155]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
49	Affleck 2011 [156]	Analiza kosztów-użyteczności
50	Pan 2011 [157]	Analiza ekonomiczna
51	Langham 2011 [158]	Przegląd systematyczny prospektywnych badań obserwacyjnych pacjentów z łuszczycą oraz z łuszczycowym zapaleniem stawów
52	Tadros 2011 [159]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
53	Barker 2011 [160]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
54	Gospodarevskaya 2009 [102]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
55	Koek 2010 [161]	Analiza ekonomiczna
56	Turner 2009 [104]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
57	Reich 2009 [162]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
58	Loveman 2009 [103]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
59	Dauden 2009 [163]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
60	Luger 2009 [164]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
61	Sizto 2009 [165]	Analiza ekonomiczna
62	Colombo 2009 [166]	Analiza ekonomiczna
63	Williams 2008 [167]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
64	Weiss 2006 [168]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
65	Schmitt 2008 [169]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
66	Heinen-Kammerer 2007 [170]	Analiza ekonomiczna
67	Bottomley 2007 [171]	Analiza ekonomiczna
68	Shikiar 2007 [172]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
69	van de Kerkhof 2004 [173]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
70	Bergstrom 2003 [174]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
71	Schiffner 2003 [175]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
72	Weiss 2002 [176]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
73	Ellis 2002 [177]	Analiza ekonomiczna
74	Lundberg 1999 [178]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu
75	Chen 1998 [179]	Analiza ekonomiczna
76	Zug 1995 [180]	Brak danych możliwych do wykorzystania w modelu

Charakterystykę włączonych publikacji zamieszczono w poniższych tabelach (Tabela 70, Tabela 71).

Tabela 70.

Charakterystyka publikacji raportujących zmiany użyteczności stanów zdrowia w zależności od poprawy PASI włączonych do analizy

Publikacja	Badana populacja	Zastosowana interwencja	Skala pomiaru użyteczności	Punkty końcowe
Shikiar 2006 [34]	Pacjenci powyżej 18. roku życia z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą; BSA \geq 5%	Adalimumab vs placebo	EQ-5D, SF-36, DLQI	<ul style="list-style-type: none"> • Wartości początkowe współczynników EQ-5D, SF-36, DLQI oraz PASI, • Zmiany w wartościach EQ-5D, SF-36 i DLQI • Zależność poprawy PASI vs EQ-5D, SF-36 oraz DLQI
Knight 2012 [35]	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	Adalimumab vs etanercept	EQ-5D, DLQI	<ul style="list-style-type: none"> • Uzyskane wartości użyteczności na podstawie wartości DLQI przeliczone wg formuły (model Wyeth)
Revicki 2008 [36]	Pacjenci powyżej 18. roku życia z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	Adalimumab vs methotrexat vs placebo	DLQI	<ul style="list-style-type: none"> • Wartości początkowe współczynników PASI, DLQI, SF-36 • Zmiany w DLQI, EQ-5D i SF-36 w trakcie leczenia • Zależności pomiędzy zmianą DLQI i zmianą SF-36 a odpowiedzią PASI
Woolacott 2006 [12]	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	Etanercept vs efilizumab	EQ-5D, DLQI	<ul style="list-style-type: none"> • Wartości początkowe współczynników DLQI oraz PASI • Uzyskane wartości użyteczności na podstawie wartości DLQI przeliczone wg formuły

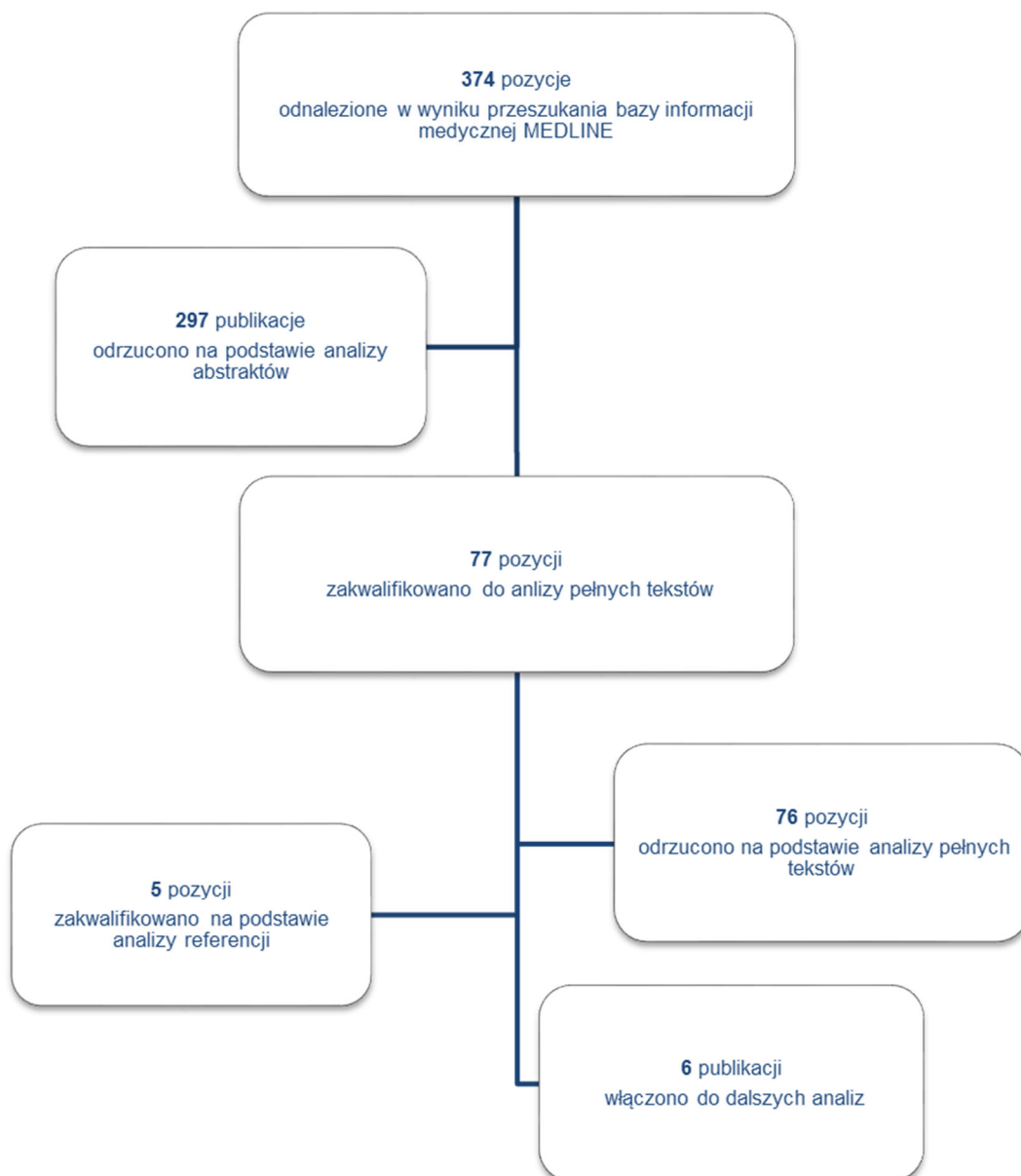
Tabela 71.
Charakterystyka publikacji raportujących zależność między EQ-5D SF-36 oraz DLQI włączonych do analizy

Publikacja	Liczba obserwacji	Jednostka chorobowa	Algorytm	Stopień dopasowania R ²
Norlin 2012 [51]	2 450	Łuszczyca	EQ-5D=0,8777-0,0196*DLQI	0,32
Currie 2007 [50]	94	Łuszczyca	EQ-5D=0,9560-0,0255*DLQI	0,27
Heredi 2014 [141]	200	Łuszczyca	EQ-5D=0,8000-0,0200*DLQI	0,16
Woolacott 2006 [12]	-	Łuszczyca	EQ-5D=0,9560-0,0248*DLQI	-

Raportowaną zależność między skalami w publikacji Heredi 2014 odrzucono ze względu na bardzo niski stopień dopasowania ($R^2=0,169$).

Poniżej w formie diagramu przedstawiono proces selekcji badań z wyszczególnieniem liczby opracowań wykluczonych na poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia odnalezionych w ramach przeszukania systematycznego bazy informacji medycznej PubMed



A.1.3. Nawroty choroby

W celu odnalezienia danych dotyczących utraty odpowiedzi na leczenie oraz nawrotów choroby wśród pacjentów ze zdiagnozowaną umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy stosujących leki biologiczne, dokonano systematycznego przeszukania w bazie Pubmed (w tym Medline). Kryteria włączenia i wykluczenia badań do niniejszej analizy oraz strategię wyszukiwania badań przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 72, Tabela 73).

Tabela 72.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących nawrotów choroby

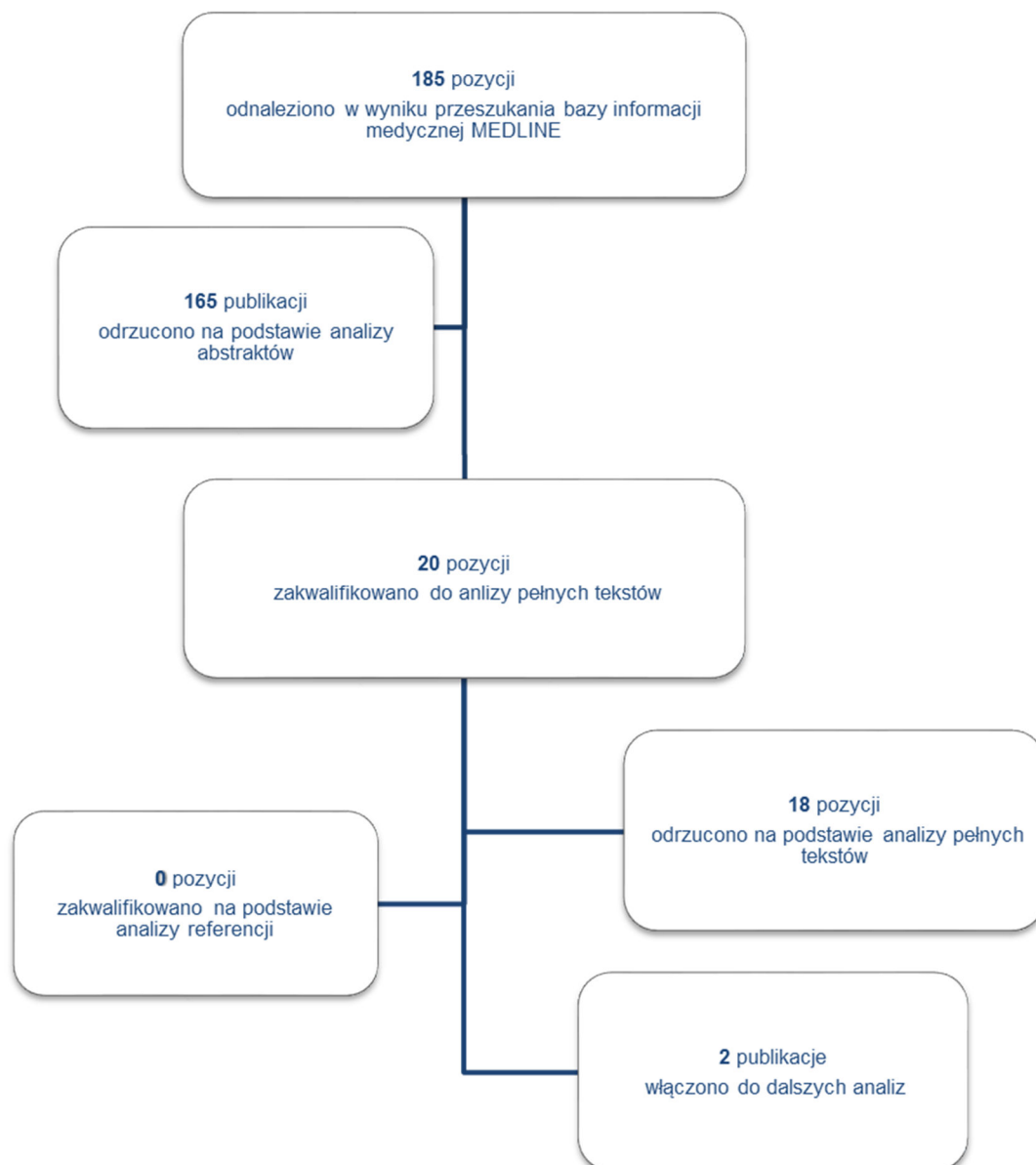
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja chorych z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą • Remisja choroby na skutek leczenia biologicznego • Badanie przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących czasu trwania remisji lub prawdopodobieństwa nawrotu choroby • Populacja rasy innej niż kaukaska • Populacja nieleczona lekami biologicznymi • Brak wystarczających informacji koniecznych do implementacji danych w modelu

Tabela 73.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących nawrotu choroby w bazie PubMed (w tym Medline)

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	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	3 737 812
#2	relapse OR relaps* OR worsening OR return OR deterioration OR weakening OR remission OR recurrence OR retreatment OR course OR "course of the" OR "course of the disease" OR "course of"	1 226 103
#3	ixekizumab OR taltz OR secukinumab OR cosentyx OR adalimumab OR humira OR etanercept OR enbrel OR infliximab OR remicade OR ustekinumab OR stelara OR anti-TNF OR "biologic agent" OR "biologic drug" Or "biologic drugs" OR "biologic agents"	26 332
#4	psoriasis	42 111
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	185
Data przeszukania: 22 lutego 2017		

W wyniku przeszukania bazy informacji PubMed odnalezionych zostało 185 doniesień naukowe spełniających ustaloną strategię wyszukiwania (Tabela 73). Po początkowej selekcji publikacji na podstawie analizy tytułów i abstraktów do analizy pełnych tekstów wybrano 20 publikacji. Dodatkowo na tym etapie przeprowadzono również analizę referencji odnalezionych publikacji. Ostatecznie do analizy włączone zostały 2 publikacje. Proces weryfikacji badań, w tym liczbę doniesień naukowych wykluczonych w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono na poniższym diagramie (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących nawrotu choroby po skutecznym leczeniu biologicznym



Z publikacji włączonych do analizy pełnych tekstów odrzucono 18 pozycji. Zestawienie doniesień wykluczonych w trakcie przeszukania systematycznego wraz z powodem odrzucenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 74).

Tabela 74.
Publikacje odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów w trakcie przeglądu systematycznego dotyczącego nawrotu choroby po skutecznym leczeniu biologicznym

L.p.	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Esposito 2017 [181]	Brak danych umożliwiających zaimplementowanie do modelu
2	Hansel 2016 [182]	Raportowane dane odnośnie czasu remisji dotyczyły pacjentów z nawrotem choroby po zmniejszeniu otrzymywanej dawki adalimumabu

L.p.	Publikacja	Powód odrzucenia
3	Brown 2017 [183]	Brak danych umożliwiających zaimplementowanie do modelu
4	Davila-Seijo 2017 [184]	Brak danych umożliwiających zaimplementowanie do modelu
5	Zweegers 2016 [185]	Brak danych umożliwiających zaimplementowanie do modelu
6	Luger 2016 [121]	Brak jednoznacznej definicji nawrotu choroby
7	Calzavara-Pinton 2013 [186]	Niezgodność stosowanej interwencji
8	Shmidt 2012 [187]	Brak danych umożliwiających zaimplementowanie do modelu
9	Davila-Seijo 2016 [188]	Brak danych umożliwiających zaimplementowanie do modelu
10	Mazotta 2009 [189]	Brak danych umożliwiających zaimplementowanie do modelu
11	Heinen-Kammerer 2007 [170]	Brak danych umożliwiających zaimplementowanie do modelu
12	Driessen 2009[190]	Brak danych umożliwiających zaimplementowanie do modelu
13	Garcia-Doval 2016 [191]	Brak danych umożliwiających zaimplementowanie do modelu
14	Fotiduou 2011 [192]	Niezgodność populacji – duży odsetek osób z łuszczycowym zapaleniem stawów
15	Ahmad 2007 [193]	Raportowane dane odnośnie czasu remisji dotyczyły wyłącznie podgrupy pacjentów z nawrotem choroby
16	Puig 2012 [52]	Raportowane dane odnośnie czasu remisji dotyczyły wyłącznie podgrupy pacjentów z nawrotem choroby
17	Vena 2010 [194]	Raportowane dane odnośnie czasu remisji dotyczyły wyłącznie podgrupy pacjentów z nawrotem choroby
18	de Vries 2016 [195]	Badanie randomizowane, niewielka próbka pacjentów

A.1.4. Śmiertelność pacjentów z łuszczycą

W celu odnalezienia danych dotyczących przeżycia wśród pacjentów ze zdiagnozowaną umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy stosujących leki biologiczne, dokonano systematycznego przeszukania w bazie PubMed (w tym Medline). Kryteria włączenia i wykluczenia badań do niniejszej analizy oraz strategię wyszukiwania badań przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 75–Tabela 76).

Tabela 75.

Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących przeżycia pacjentów z łuszczycą w bazie PubMed (w tym Medline)

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Populacja chorych z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą • Badania dotyczące śmiertelności pacjentów • Badania przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię. • Badanie raportujące współczynniki śmiertelności HR, SMR lub MR 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących przeżycia • Populacja rasy innej niż kaukaska • Brak wystarczających informacji koniecznych do implementacji danych w modelu

Tabela 76.

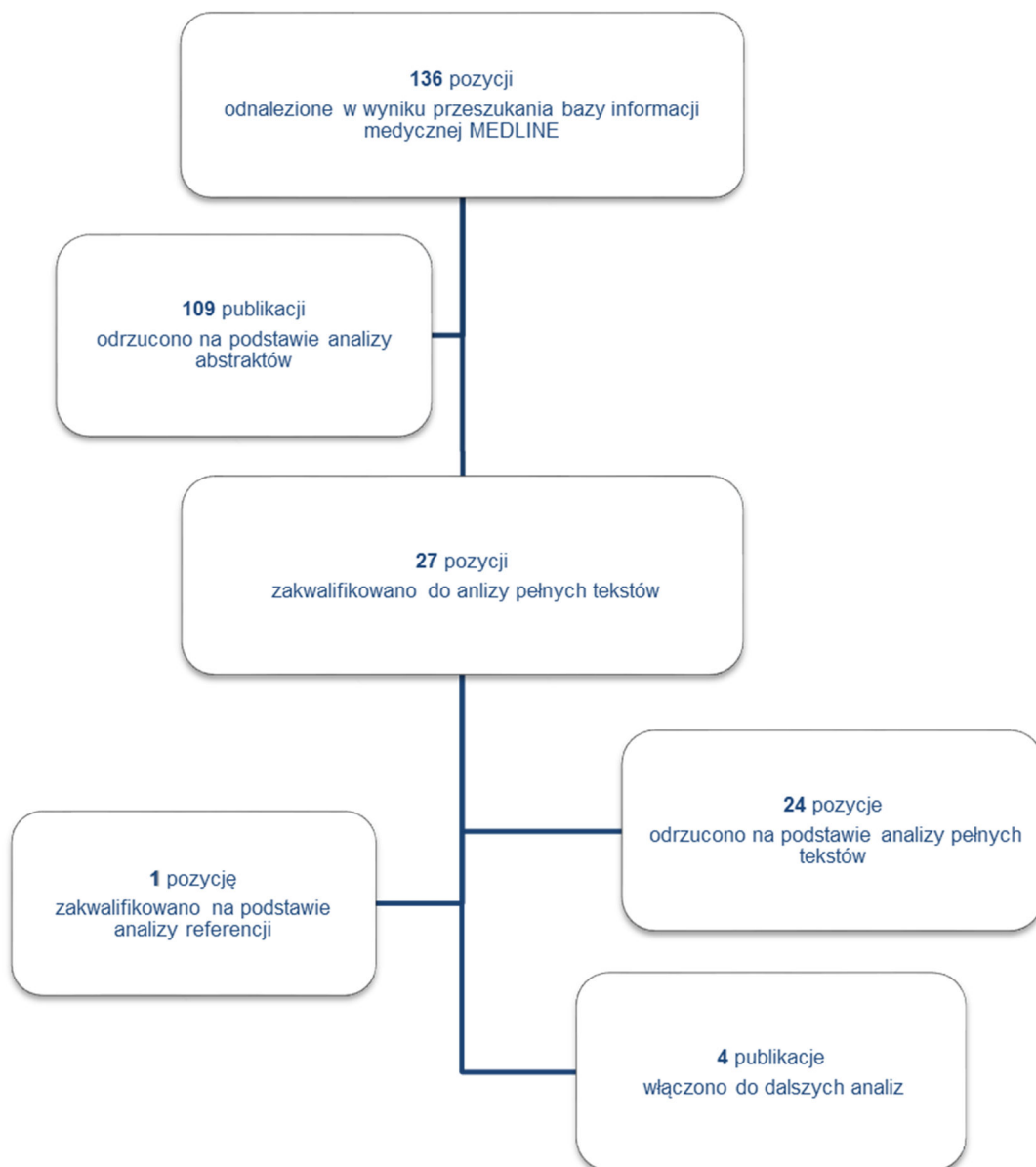
Strategia wyszukiwania badań dotyczących przeżycia pacjentów z łuszczycą w bazie PubMed (w tym Medline)

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	psoriasis OR plaque psoriasis	42 098

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#2	mortality or mortality rate	1 014 340
#3	moderate or severe	1 024 625
#4	#1 and #2 and #3	136
Data przeszukania: 21 lutego 2017		

W rezultacie wykorzystania powyższej strategii (Tabela 76) zidentyfikowane zostały 132 pozycje, z których do kolejnego etapu prac włączono 27 publikacji. Ponadto na tym etapie dołączoną jedną publikację (Abuabara 2010) na podstawie analizy referencji. Po przeanalizowaniu pełnych tekstów wybranych publikacji wybrano 4 pozycje spełniające kryteria włączenia i wyłączenia (Tabela 75). Przebieg selekcji badań, w tym liczbę doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji, przedstawiono na poniższym diagramie (Rysunek 5).

Rysunek 5.
Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących przeżycia pacjentów z łuszczycą



Z publikacji włączonych do analizy pełnych tekstów odrzucono 24 pozycje. Zestawienie badań wykluczonych w trakcie przeszukania systematycznego wraz z powodem odrzucenia przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 77).

Tabela 77.
Publikacje odrzucone na etapie analizy pełnych tekstów w trakcie przeglądu systematycznego dotyczącego przeżycia pacjentów z łuszczycą

L.p.	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Menter 2015 [196]	Brak danych dotyczącej śmiertelności ogólnej
2	Salahadeen 2015 [197]	Brak danych umożliwiających wykorzystanie w modelu (współczynnik śmiertelności dla populacji duńskiej)

L.p.	Publikacja	Powód odrzucenia
3	Ahlehoff 2015 [198]	Brak danych umożliwiających wykorzystanie w modelu
4	Torres [199]	Brak danych dotyczącej śmiertelności ogólnej
5	Ogdie 2014 [200]	Niezgodność populacji docelowej (dane bez uwzględnienia stadium ciężkości łuszczycy)
6	Horreau 2013 [201]	Brak danych dotyczącej śmiertelności ogólnej
7	Armstrong 2013 [202]	Brak danych dotyczącej śmiertelności ogólnej
8	Samarasekera 2013 [203]	Brak danych dotyczącej śmiertelności ogólnej
9	Ahlehoff 2013 [204]	Brak danych dotyczących śmiertelności ogólnej
10	Papp 2013 [205]	Brak danych dotyczących śmiertelności ogólnej
11	Puig 2012 [206]	Niezgodność populacji docelowej
12	Ahlehoff 2012 [207]	Niezgodność populacji docelowej
13	Ahlehoff 2011 [208]	Brak danych umożliwiających wykorzystanie w modelu (współczynnik śmiertelności RR)
14	Mehta 2011 [209]	Brak danych dotyczących śmiertelności ogólnej
15	Shu 2011 [210]	Brak danych dotyczących śmiertelności ogólnej
16	Reich 2011 [211]	Brak danych dotyczących śmiertelności ogólnej
17	Mehta 2010 [212]	Brak danych dotyczących śmiertelności ogólnej
18	Feldman 2010 [213]	Brak danych dotyczących śmiertelności ogólnej
19	Gladman 2009 [214]	Brak danych dotyczących śmiertelności ogólnej
20	Leman 2008 [215]	Brak danych dotyczących śmiertelności ogólnej
21	Menter 2008 [216]	Brak danych dotyczących śmiertelności ogólnej
22	Pearce 2006 [217]	Brak danych umożliwiających wykorzystanie w modelu (współczynnik śmiertelności dla populacji amerykańskiej)
23	Mallbris 2004 [218]	Brak danych dotyczących śmiertelności
24	Poikolainen 1999 [219]	Niezgodność populacji docelowej

A.2. Parametry modelu

Spis paramaterów uwzględnionych w modelu wraz z ich charakterystką przedstawiono w aplikacji obliczeniowej na zakładce *Parameters*.

A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 78.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICER), inne	
Analiza Cosentyx [14, 61]	Polska	Model kohortowy	Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (NFZ + pacjent) / koszty - 5%, efekty zdrowotne - 3,5%	5 lat	Pacjenci ze zdiagnozowaną umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	SEK, ADA, ETA, INF, UST	Lek	QALY:
							SEK	3,4520
							ADA	3,3806
							ETA	2,9657
							INF	3,4896
							UST	3,4040
Analiza Stelara [42]	Polska	Drzewo decyzyjne z wykorzystaniem m ktosymulacji metodą Monte Carlo	Płatnika publicznego / koszty -5%, efekty zdrowotne – 3,5%	Dożywotni	Pacjenci ze zdiagnozowaną umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	UST, INF	Lek	QALY:
							UST	9,9249
							INF	9,7281
Analiza Remsima [43, 62]	Polska	Model Markowa	Płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólna (NFZ + pacjent) / koszty - 5%, efekty zdrowotne - 3,5%	Dożywotni	Pacjenci ze zdiagnozowaną umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	INF, UST, ADA i ETA	Lek	QALY:
							INF	12,9134
							ADA	12,8919
							ETA	12,6949
							UST	12,9554

Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICER), inne	
Analiza Humira [64, 65]	Polska	Model Markowa	Płatnika publicznego (NFZ) / koszty – 5%, efekty zdrowotne – 3,5%	10 lat	Pacjenci ze zdiagnozowaną umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	ADA, ETA 50mg, ETA 100mg, INF, UST	Lek	QALY
							ADA	5,3097
							ETA 50mg	5,1315
							ETA 100mg	5,1657
							INF	6,0958
							UST	5,4480
Klimes 2015 [220]	Czechy	Drzewo decyzyjne połączone z modelem Markowa	Płatnika publicznego / koszty - 3%, efekty zdrowotne - 3%	10 lat	Pacjenci ze zdiagnozowaną umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	SEK, UST	Lek	Średnie QALY
							SEK	6,84
							UST	6,79
Lee 2015 [109]	Kanada	Model Markowa	Płatnika publicznego / koszty - 5%, efekty zdrowotne - 5%	10 lat	Pacjenci ze zdiagnozowaną umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	SEK, UST, ETA, ADA, INF, opieka standardowa	Lek	zyskane QALY
							SEC 300 mg	1,146
							SEC 150 mg	1,075
							ADA	0,845
							ETA	0,828
							INF	1,180
							UST 45 mg	1,043
UST 90 mg	1,107							
Obando 2014 [221]	Kostaryka	Model Markowa	Płatnika publicznego / koszty - 3,5%, efekty zdrowotne - 3,5%	10 lat	Pacjenci ze zdiagnozowaną umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	UST, ETA	Lek	QALY
							UST	3,85
							ETA	3,58

Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICER), inne				
							Lek	zyskane QALY			
Tangwongsiri 2014 [222]	Tajlandia	Model Markowa (odadaptacja Brytyjskiego „York Model”)	Nie podano / koszty - 3%, efekty zdrowotne - 3%	10 lat	Pacjenci ze zdiagnozowaną umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	UST, INF, ETA	UST	0,1448			
							INF	0,1564			
							ETA	0,1392			
							Lek				
Pan 2011 [157]	Kanada	Model Markowa	Ministerstwa zdrowia / koszty - 5%, efekty zdrowotne - 5%	10 lat (scenariusz podstawowy), 5 lat, 2 lata	Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą	UST, ETA	Δ QALY (UST vs ETA)				
							UST	0,0046 ; 0,0050 ; 0,0062 dla horyzontu czasowego równego			
							ETA 50 mg BIW => 50 mg W	odpowiednio 10, 5 i 2 lata			
Knight 2012 [35]	Szwecja	Model Markowa	Społeczna / koszty - 3%, efekty zdrowotne - 3%	10 lat	Pacjenci ze zdiagnozowaną umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	ETA, ADA, niesystemowa opieka doraźna	QALY				
							ETA	6,56			
							ADA	6,74			
							Niesystemowa opieka doraźna	5,97			
Villacorta 2013 [144]	USA	Model Markowa	Społeczna / koszty - 3%, efekty zdrowotne - 3%	3 lata	Pacjenci ze zdiagnozowaną umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą	ETA, UST	Lek	QALY (3lata)	ΔQALY (vs ETA) - 12 tygodni	ΔQALY (vs ETA) - 1 rok	ΔQALY (vs ETA) - 5 lat
							ETA 2x50mg/tydz. => 50mg/tydz.	2,109	-	-	-
							UST 45 mg	2,149	0,006	0,024	0,046
							UST 90 mg	2,180	0,011	0,042	0,080

Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICER), inne		
Colombo 2009 [166]	Włochy	Model Markowa (włoska adaptacja modelu York); długość cyklu – 12 tyg.	Narodowego Systemu zdrowia / koszty - 3,5%, efekty zdrowotne -3,5%	10 lat	Pacjenci z umiarkowaną (PASI ≥ 10) i ciężką (PASI ≥ 20) łuszczycą plackowatą, z przeciwwskazaniami lub brakiem odpowiedzi do innych terapii systemowych	ETA vs terapia podstawowy mi lekami stosowanymi zewnątrznie	Lek	Populacja	QALY na pacjenta
							ETA	PASI >= 10	6,778
							Leczenie podstawowe		6,549
							ETA	PASI >= 20	6,332
Leczenie podstawowe	6,100								
Heinen-Kammerer 2007 [170]	Niemcy	Model Markowa (długość cyklu: 4 tyg.)	Ubezpieczyciela / koszty - 5%	10 lat	Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą; PASI>10; DLQI>10	ETA vs. leczenie miejscowe	Lek	Populacja (PASI i DLQI)	Uzyskane QALY
							ETA 2x25mg	> 10	0,96
							Leczenie miejscowe		0,82
							ETA 2x25mg	> 15	1,34
							Leczenie miejscowe		1,13
							ETA 2x25mg	> 20	1,74
Leczenie miejscowe	1,37								
Llyod 2009 [223]	Wielka Brytania	Model Markowa	Społeczna / koszty - 3,5%, efekty zdrowotne - 3,5%	10 lat	Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą; PASI>10; DLQI>10	ETA, leczenie miejscowe	Lek	QALY zyskane względem użyteczności bazowej	
							ETA 50mg BIW ^a , następnie 25mg BIW ^a	1,61	
							ETA 25mg BIW ^a	1,37	
							Leczenie miejscowe	0,70	

Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICER), inne				
							Lek	QALY zyskane (12 tyg.)	QALY zyskane (96tyg)	QALY zyskane (96tyg) - PASI>20 i DLQI >15	QALY zyskane (96tyg) - PASI>10 i DLQI >15
Woolacatt 2006 [12]	Wielka Brytania	Model Markowa (York model)	Płatność / koszty - 6%, efekty zdrowotne - 1,5%	96 tygodni / 12 tygodni	Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą	ETA, leczenie wspomagające	ETA 50mg	0,031	0,264	0,415	-
							ETA 25mg	0,029	0,236	0,451	0,220
							Leczenie wspomagające	0,011	0,084	0,139	0,093
Woolacott 2006 [12]	Wielka Brytania	Model Markowa (York model)	Płatność / koszty - 6%, efekty zdrowotne - 1,5%	10 lat	Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą	MTX, cyklosporyna, fumarana, INF, ETA, opieka podstawowa	Lek		QALY zyskane (12 tygodni)		
							ETA 25 mg		0,116		
							ETA 50 mg		0,123		
							INF		0,134		
							ETA 25 mg (ciągłe)		0,116		
Opieka podstawowa		0,000									
Cost-effectiveness model submitted by Wyeth	UK	Model Markowa	Perspektywa płatnika publicznego	96 tygodni / 12 tygodni	Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą	ETA, leczenie niesystemowe	Lek		ΔQALY (12 tygodni)	ΔQALY (96 tygodni)	
							ETA 25 mg vs leczenie niesystemowe		0,018	0,152	
							ETA 50 mg vs leczenie niesystemowe		0,020	0,180	
ETA 50 mg vs ETA 25 mg		0,002	0,028								
Anis 2011 [224]	USA	brak danych	Brak danych	1 rok	Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą	ADA, ETA, INF	Lek		ΔQALY (vs brak leczenia)		
							ADA		0,113		

Publikacja rok	Kraj	Rodzaj modelowania	Perspektywa / Dyskontowanie	Horyzont czasowy	Populacja w analizie podstawowej	Interwencje oceniane	Wyniki (QALY, ICER), inne	
					plackowatą		ETA 25mg BIW	0,092
							INF	0,125
							ETA 50mg BIW => 25mg BIW	0,103
							Lek	ΔQALY (vs opieka podstawowa)
							Opieka podstawowa	0,000
							ETA 25mg	0,110
Sizto 2009 [165]	UK	bd	Narodowego Systemu Zdrowia / brak danych	1 rok	Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą (DLQI≥10)	ADA, efalizumab, ETA, INF, MTX, cyklosporyna	ETA 50mg (terapia przerywana w momencie remisji)	0,123
							ADA	0,164
							ETA	0,134
							INF	0,182
							Lek	ΔQALY (vs opieka podstawowa)
							Opieka podstawowa	0
							ETA 25mg (dawkowanie przerywane)	0,131
TA 180 [225]	UK	Drzewo decyzyjne z modelem Markowa	Płatnika publicznego / koszty – 3,5%, efekty zdrowotne – 3,5%	10 lat	Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą	ADA, efalizumab, ETA, INF, MTX, cyklosporyna	ETA 25mg (dawkowanie ciągłe)	0,141
							ETA 50mg (dawkowanie ciągłe)	0,148
							ADA	0,150
							UST	0,156
							Lek	ΔQALY (vs opieka podstawowa)
							ETA 25mg BIW ^a	0,089
TA 134 [226]	UK	Drzewo decyzyjne z modelem Markowa	Płatnika publicznego / koszty – 3,5%, efekty zdrowotne – 3,5%	10 lat	Pacjenci z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą	INF, ETA	INF	0,205

BIW – dawka podana dwa razy w tygodniu

A.4. Koszty leków

Tabela 79.
Sprzedż opakowań oraz łączna kwota refundacji poszczególnych leków biologicznych uwzględnionych w analizie

Substancja czynna	EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Okres sprzedaży	Liczba opakowań	Kwota refundacji
Adalimumab	5909990005055	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	12.2015–11.2016	31 998,56	113 536 307,37
	5713219479295	Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	11.2016–11.2016	126,5	335 242,71
	5713219479288	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	11.2016–11.2016	0,00	0,00
Etanercept	5909990618255	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	07.2016–11.2016	3 581,75	11 338 404,55
	5909990712755	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	07.2016–11.2016	5 078,9	16 051 741,82
	5909990777938	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	07.2016–11.2016	886,41	1 383 026,84
Infliksymab	5909991086305	Remsima, proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	12.2015–11.2016	9 956,35	11 467 820,82
Ustekinumab	5909997077505	Stelara, roztwór do wstrzykiwań , 45 mg	12.2015–11.2016	864,89	7 953 227,95

ANEKS B.

B.1. Wyniki kliniczne dla komparatorów dodatkowych

[Redacted content]

Tabela 80.
Wyniki oceny klinicznej dla porównania z komparatorami dodatkowymi

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

B.2. Wyniki analizy podstawowej dla dodatkowych komparatorów

B.2.1. Perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS

B.2.1.1 Porównanie IXE vs ADA

[Redacted content]

Tabela 81.
Wyniki analizy podstawowej – IXE vs ADA, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

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

B.2.1.2 Porównanie IXE vs ETA

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 83.
Wyniki analizy podstawowej – IXE vs INF, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

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

B.2.1.4 Porównanie IXE vs SEC

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 84.
Wyniki analizy podstawowej – IXE vs SEC, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

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

B.2.2. Perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS

B.2.2.1 Porównanie IXE vs ADA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 85.
Wyniki analizy podstawowej – IXE vs ADA, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

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

B.2.2.2 Porównanie IXE vs ETA

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

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

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

[Redacted text block]

Tabela 86.
Wyniki analizy podstawowej – IXE vs ETA, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

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

B.2.2.3 Porównanie IXE vs INF

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 87.
 Wyniki analizy podstawowej – IXE vs INF, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

		IXE vs INF		
		IXE	INF	IXE vs INF
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

B.2.2.4 Porównanie IXE vs SEC

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 88.
Wyniki analizy podstawowej – IXE vs SEC, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

B.2.3. Perspektywa NFZ+pacjent – z uwzględnieniem RSS

B.2.3.1 Porównanie IXE vs ADA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

Tabela 89. Wyniki analizy podstawowej – IXE vs ADA, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

	IXE vs ADA		
	ICER	ICER	ICER
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

B.2.3.2 Porównanie IXE vs ETA

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 90.
Wyniki analizy podstawowej – IXE vs ETA, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

B.2.3.3 Porównanie IXE vs INF

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 91.
Wyniki analizy podstawowej – IXE vs INF, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

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

B.2.3.4 Porównanie IXE vs SEC

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

Tabela 84

Tabela 92.
Wyniki analizy podstawowej – IXE vs SEC, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

	IXE	SEC	Delta

B.2.4. Perspektywa NFZ+pacjent – bez uwzględniania RSS

B.2.4.1 Porównanie IXE vs ADA

[The following table content is obscured by redaction bars]

[Redacted text]

Tabela 93.
 Wyniki analizy podstawowej – IXE vs ADA, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS

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

B.2.4.2 Porównanie IXE vs ETA

[Redacted text]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Tabela 94.
Wyniki analizy podstawowej – IXE vs ETA, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS

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

B.2.4.3 Porównanie IXE vs INF

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 95.
Wyniki analizy podstawowej – IXE vs INF, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS

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

B.2.4.4 Porównanie IXE vs SEC

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 88

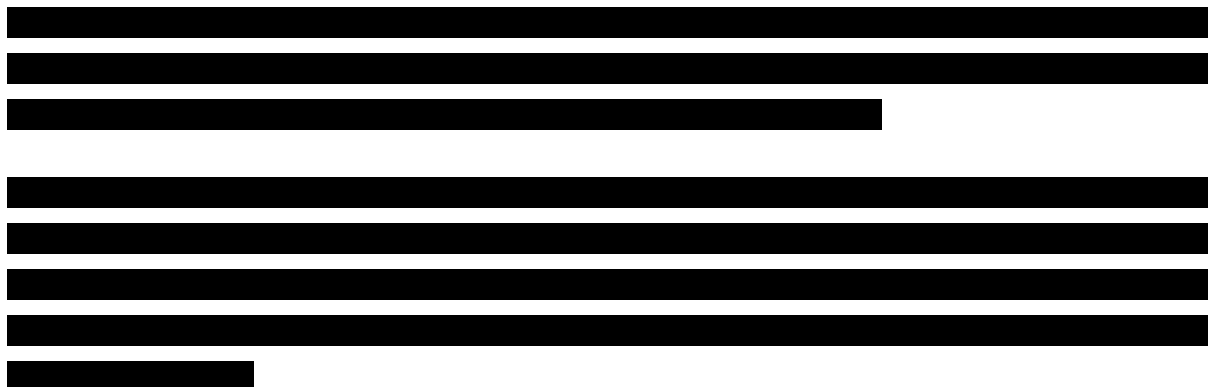
Tabela 96.
Wyniki analizy podstawowej – IXE vs SEC, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS

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

B.3. Wyniki analizy probabilistycznej dla komparatorów dodatkowych

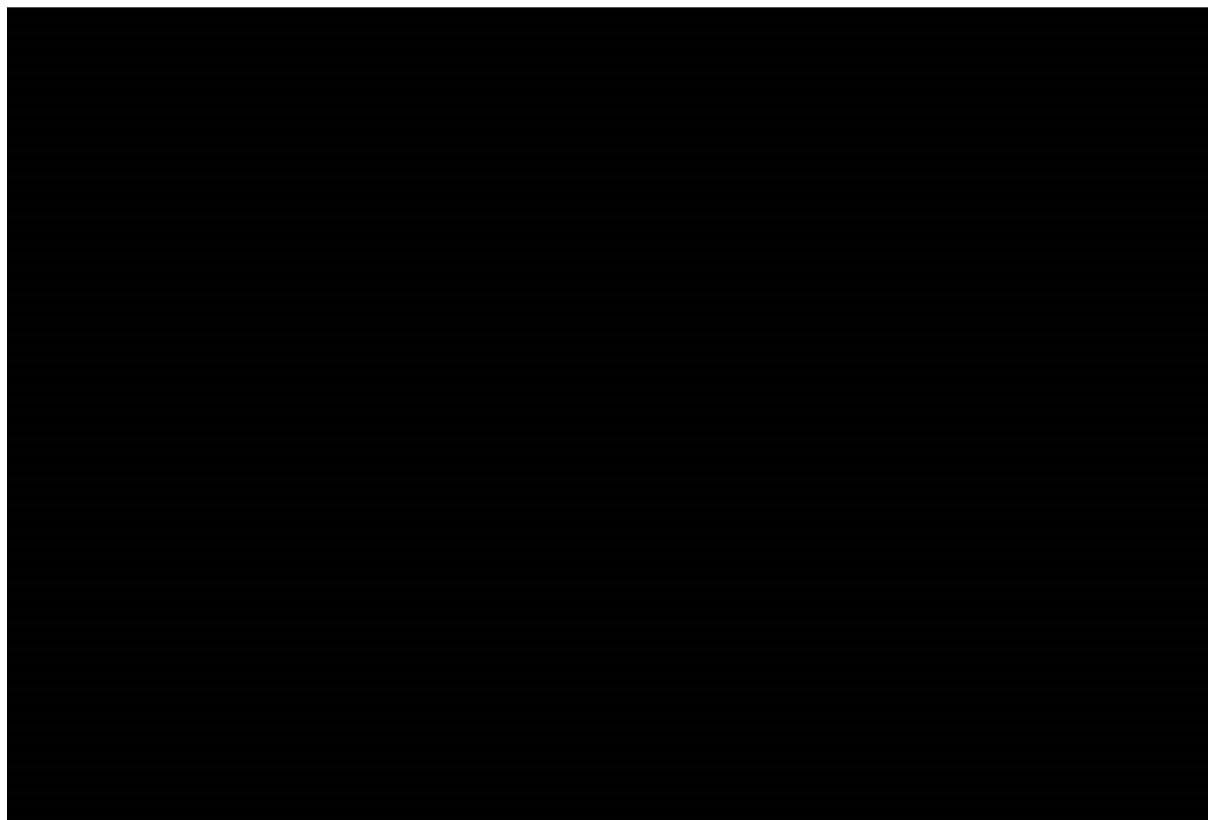
B.3.1. Perspektywa NFZ – z uwzględnieniem RSS

B.3.1.1 Porównanie IXE vs ADA



Wykres 9.

Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs ADA, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS



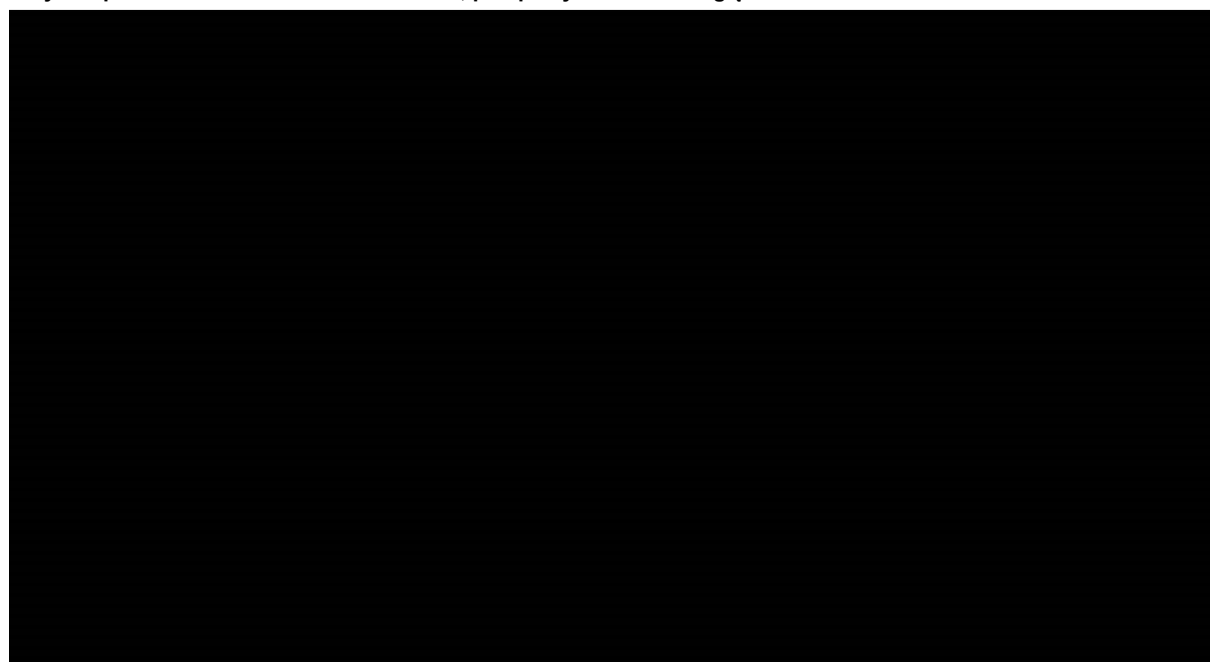
W tabeli poniżej zestawiono rozkład wyników PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 97.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs ADA, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

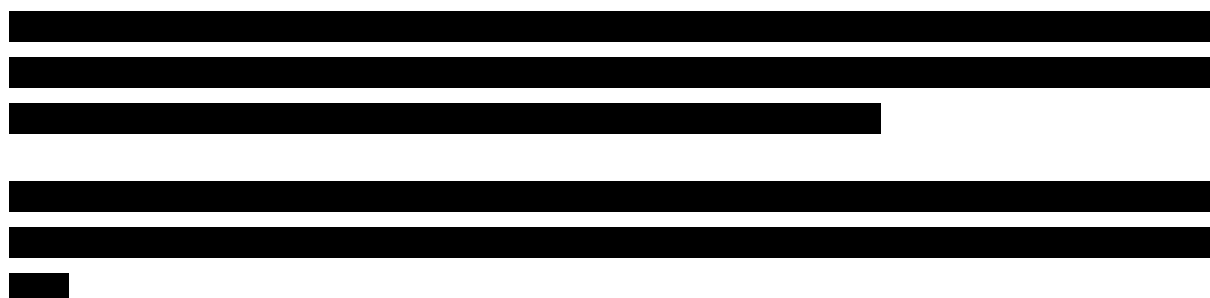
Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania IXE i ADA.



Wykres 10.
Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs ADA, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS



B.3.1.2 Porównanie IXE vs ETA



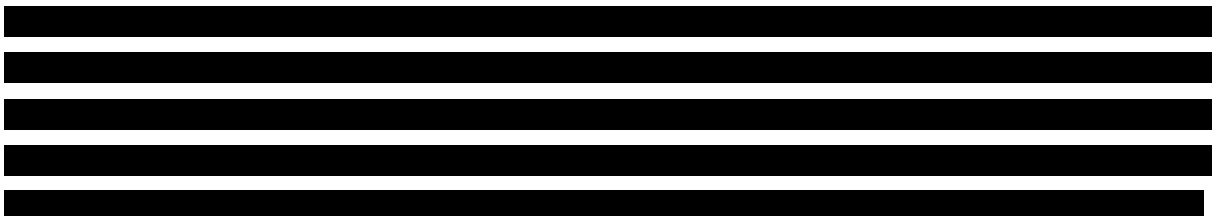
Wykres 11.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs ETA, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS



W tabeli poniżej zestawiono rozkład wyników PSA na płaszczyźnie opłacalności.

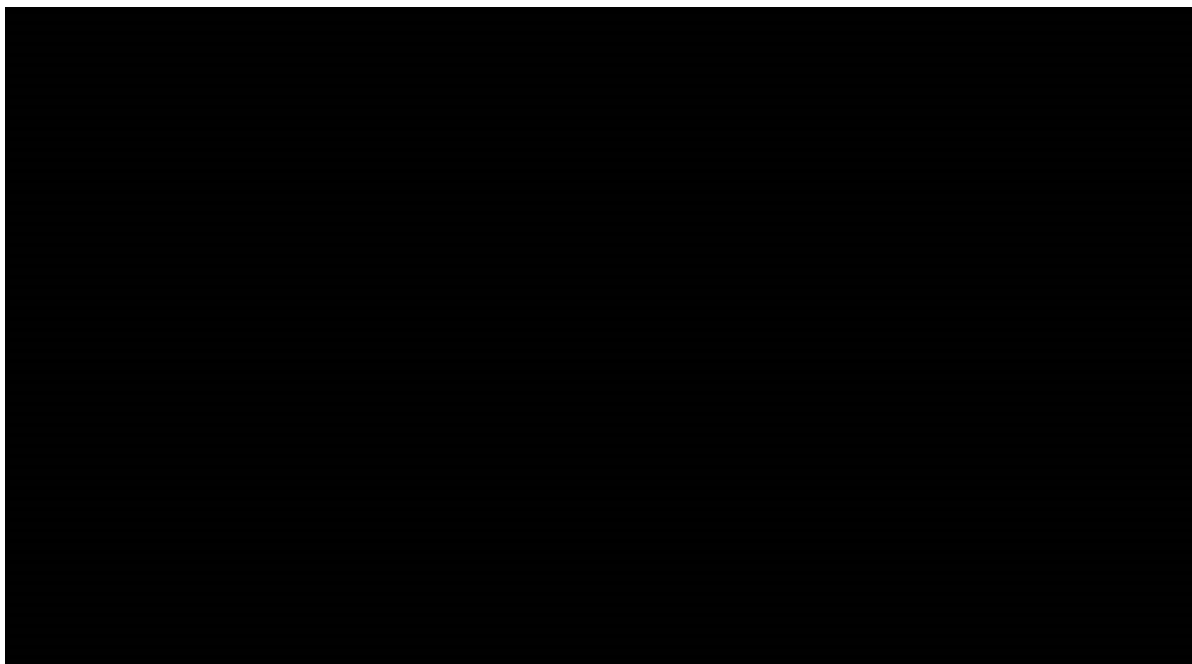
Tabela 98.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs ETA, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania IXE i ETA.

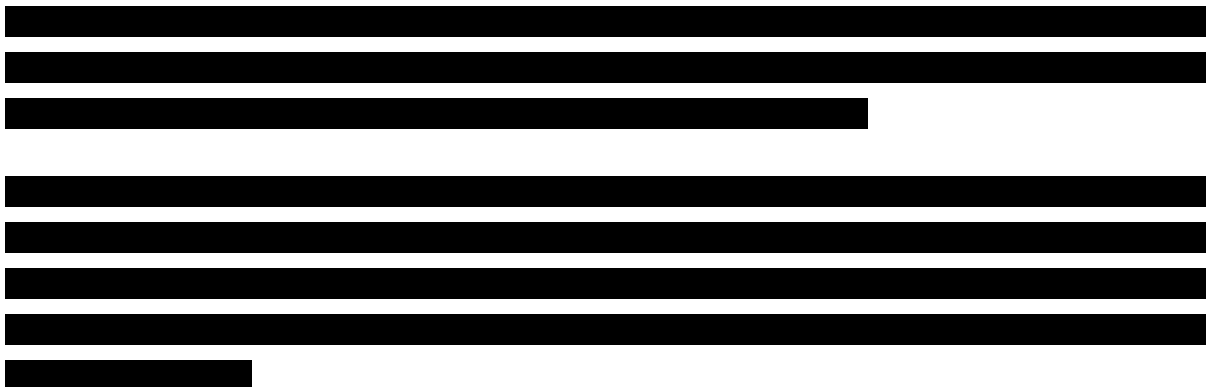


Wykres 12.

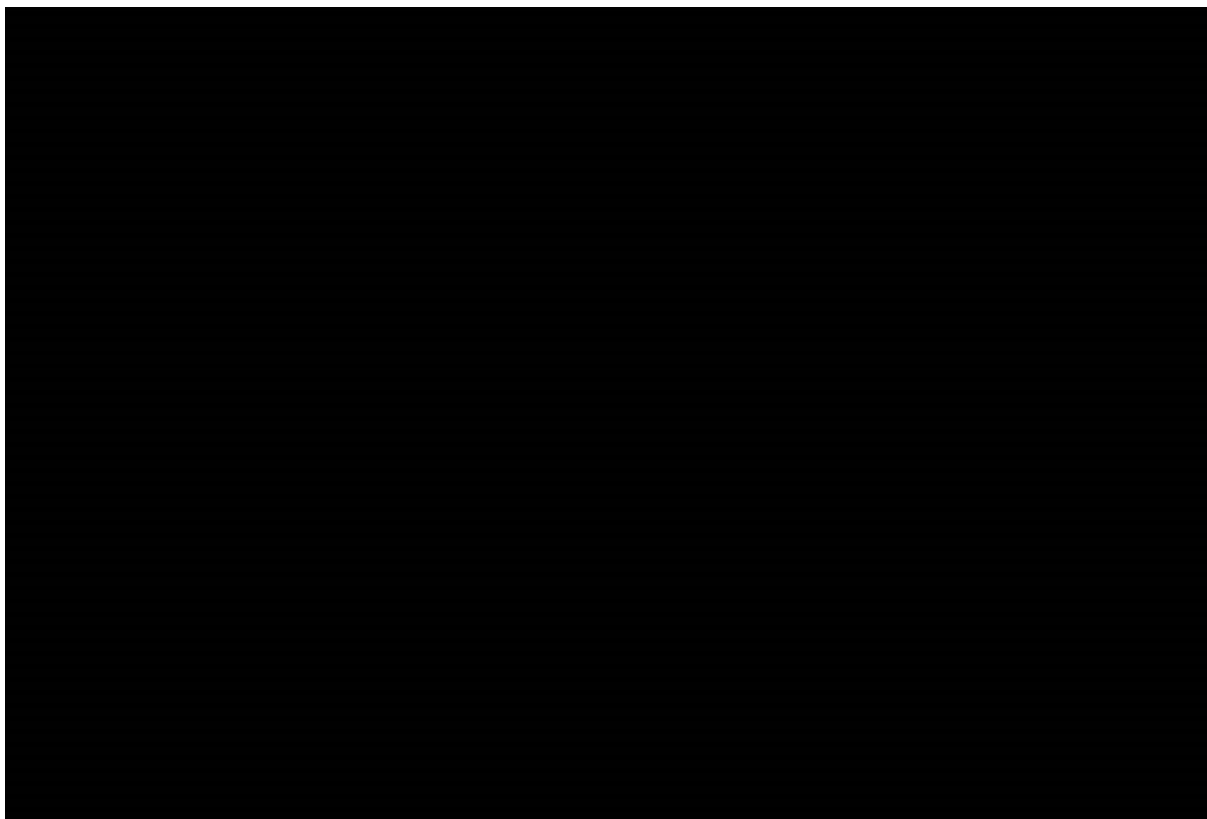
Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs ETA, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS



B.3.1.3 Porównanie IXE vs INF



Wykres 13.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs INF, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS



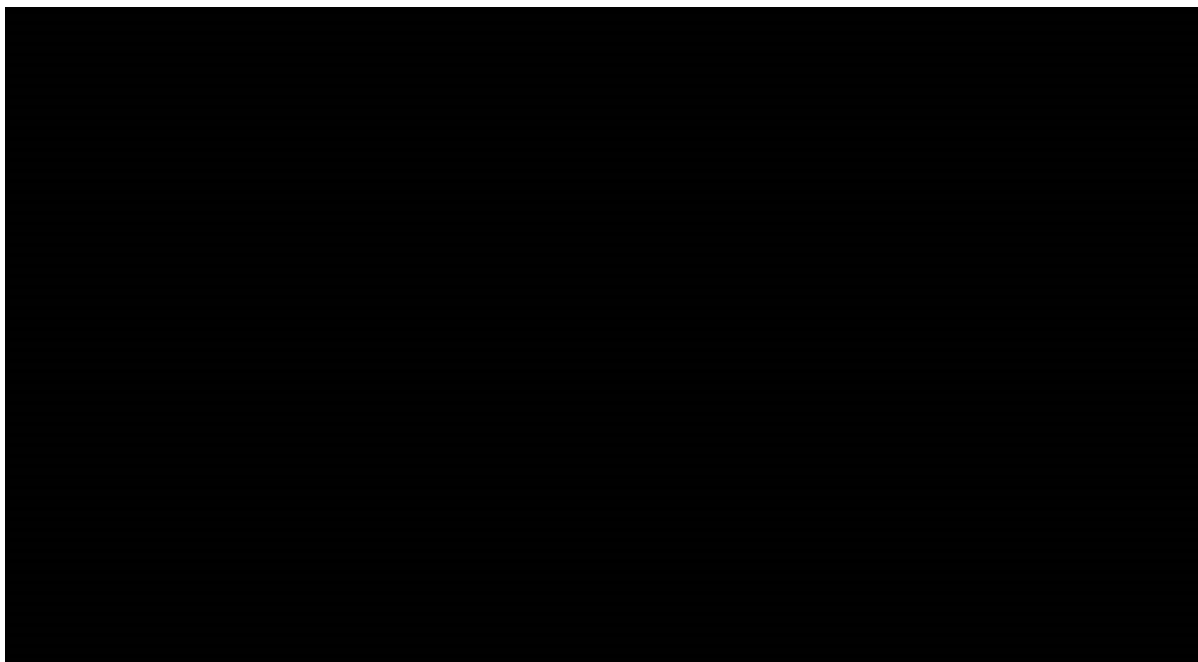
W tabeli poniżej zestawiono rozkład wyników PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 99.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs INF, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

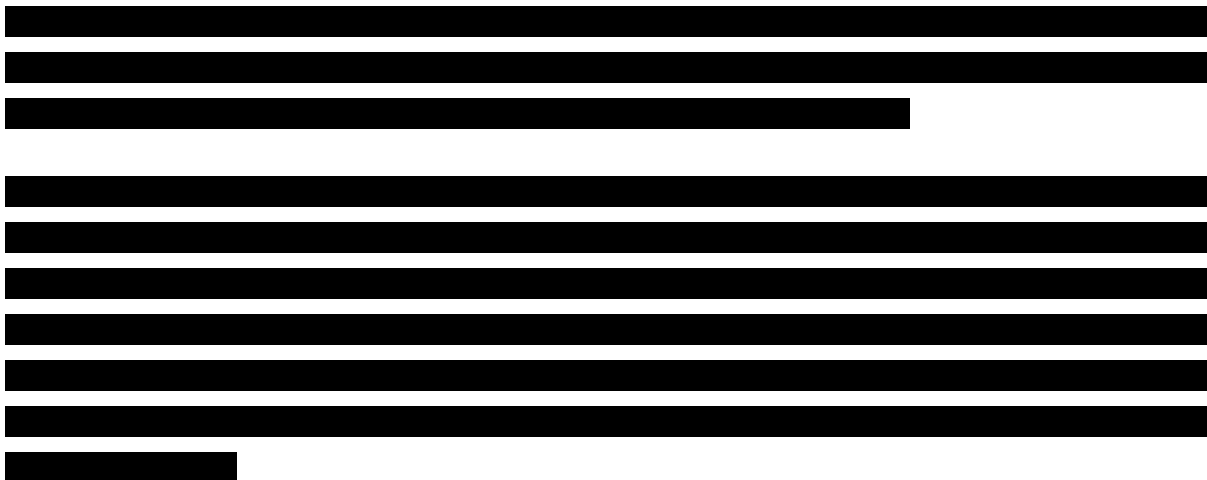
Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania IXE i INF.



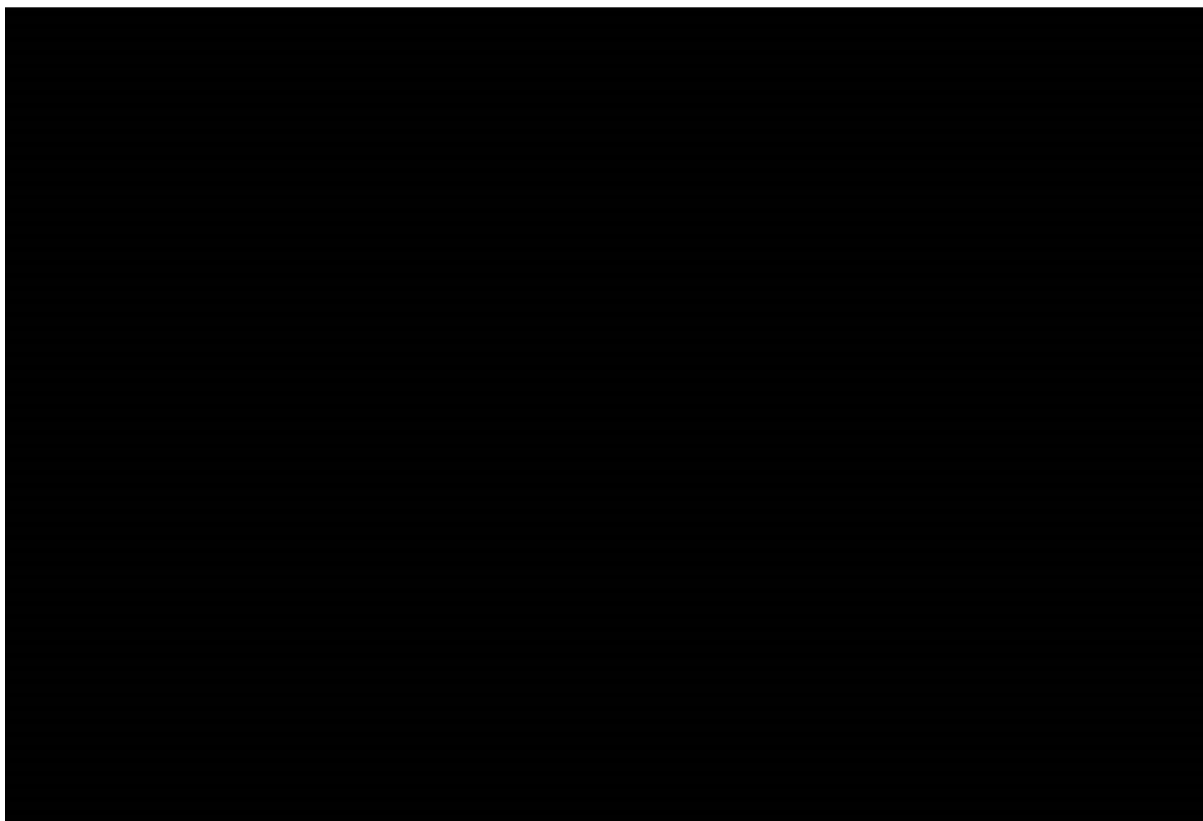
Wykres 14.
Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs INF, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS



B.3.1.4 Porównanie IXE vs SEC



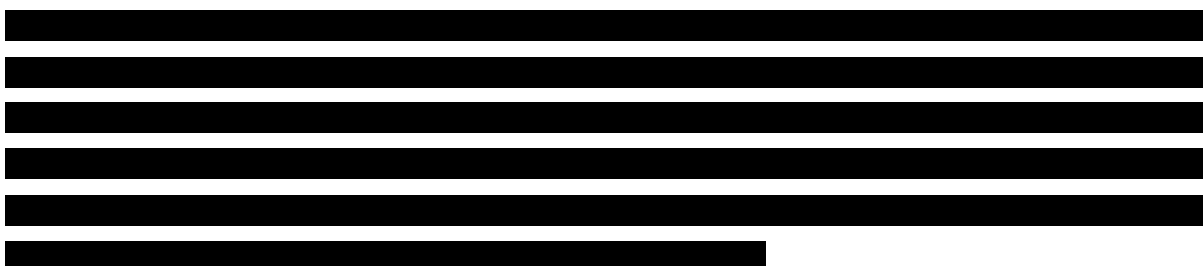
Wykres 15.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs SEC, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS



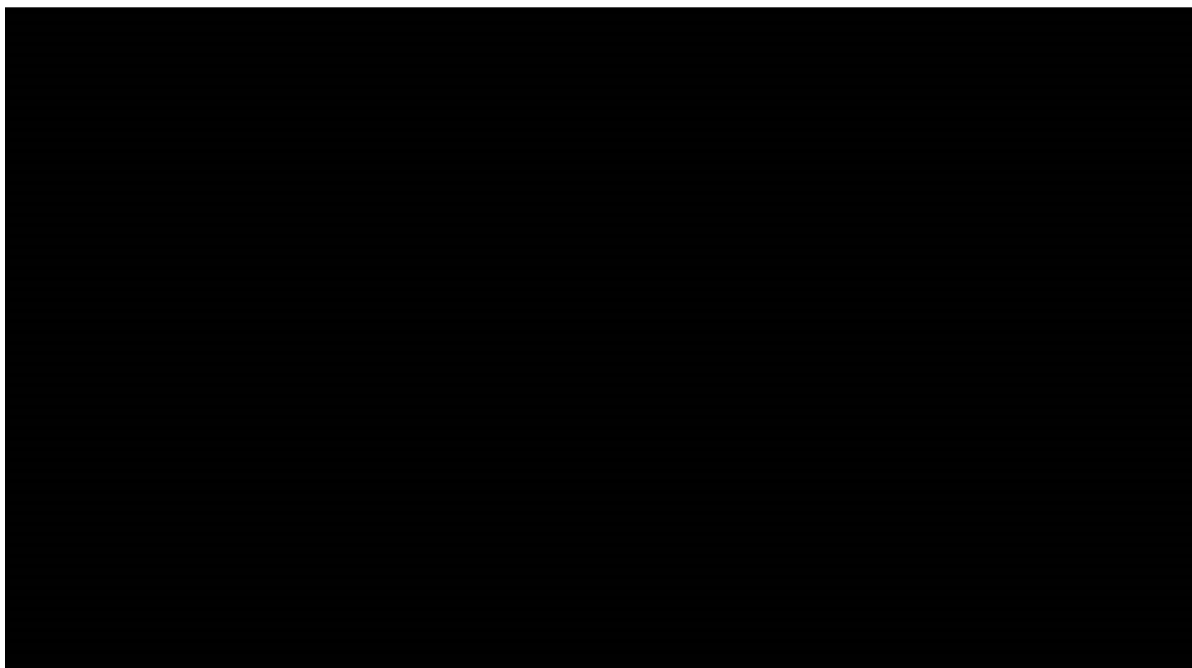
W tabeli poniżej zestawiono rozkład wyników PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 100.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs SEC, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania IXE i SEC.

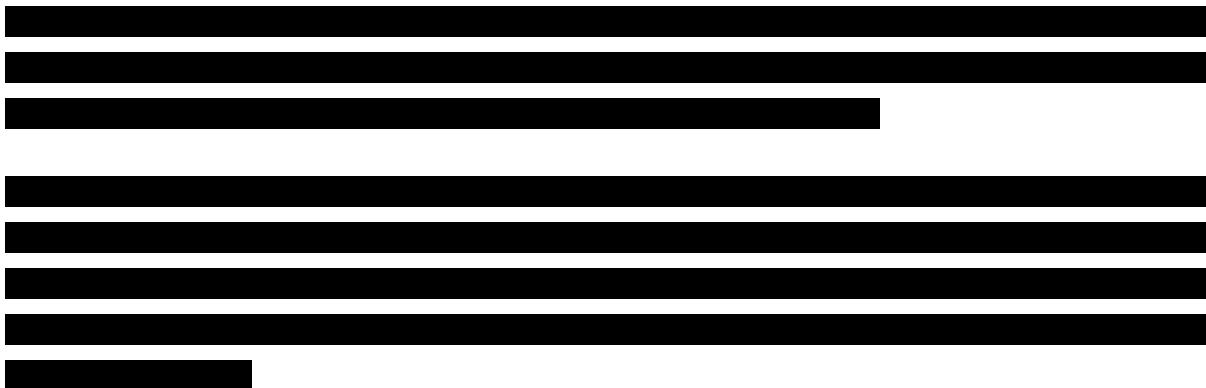


Wykres 16.
Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs SEC, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

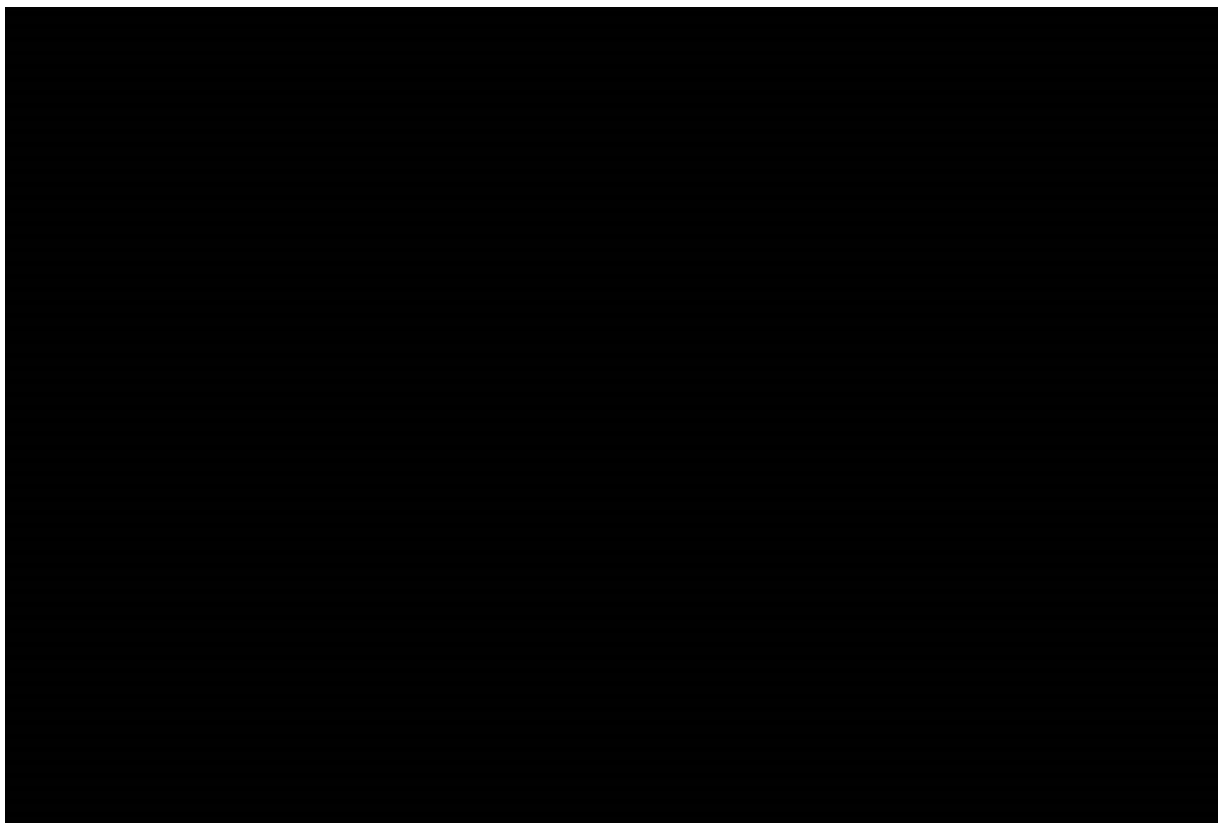


B.3.2. Perspektywa NFZ – bez uwzględnienia RSS

B.3.2.1 Porównanie IXE vs ADA



Wykres 17.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs ADA, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



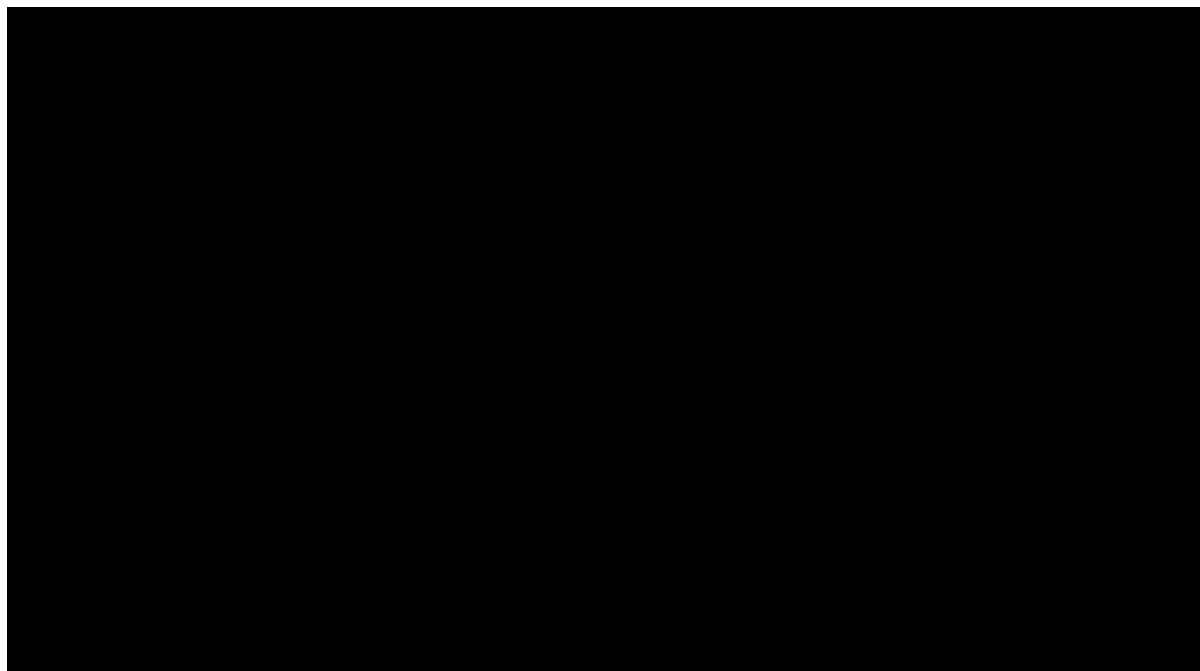
W tabeli poniżej zestawiono rozkład wyników PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 101.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs ADA, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania IXE i ADA.



Wykres 18.
Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs ADA, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



B.3.2.2 Porównanie IXE vs ETA



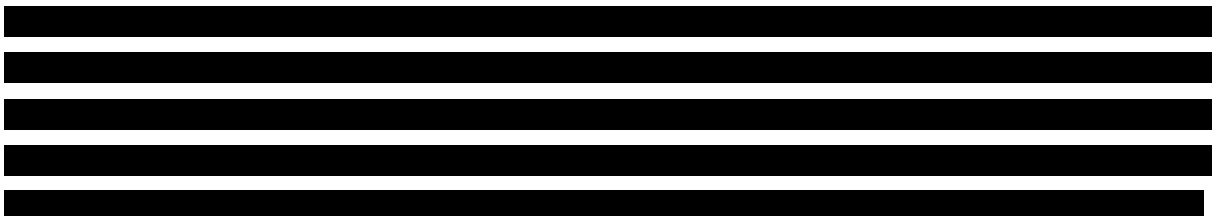
Wykres 19.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs ETA, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



W tabeli poniżej zestawiono rozkład wyników PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 102.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs ETA, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

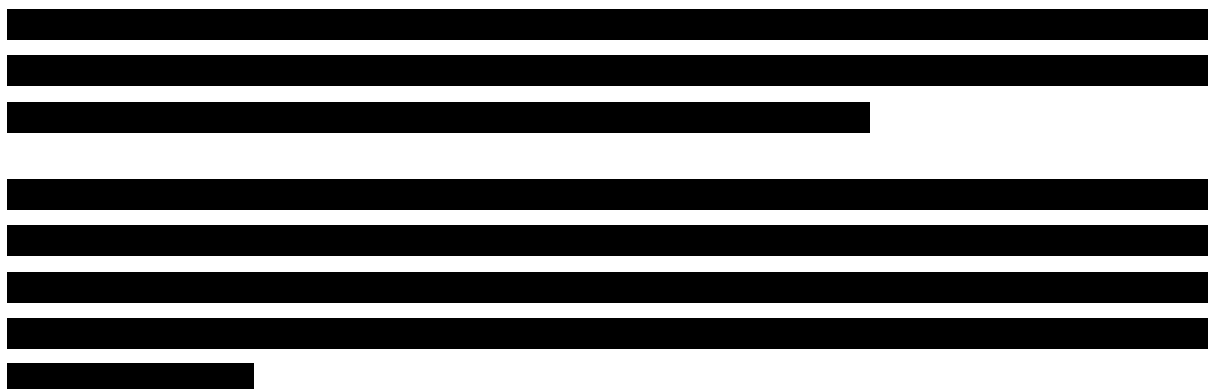
Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania IXE i ETA.



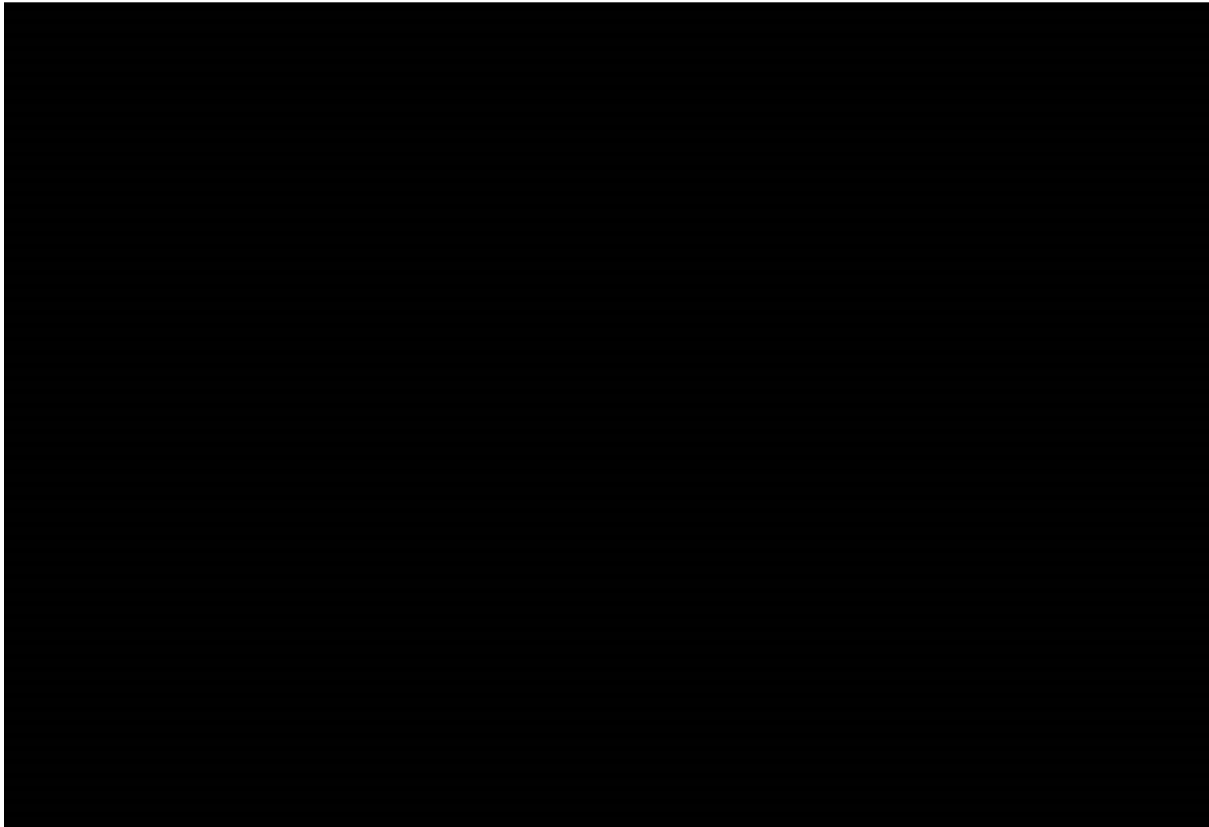
Wykres 20.
Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs ETA, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



B.3.2.3 Porównanie IXE vs INF



Wykres 21.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs INF, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

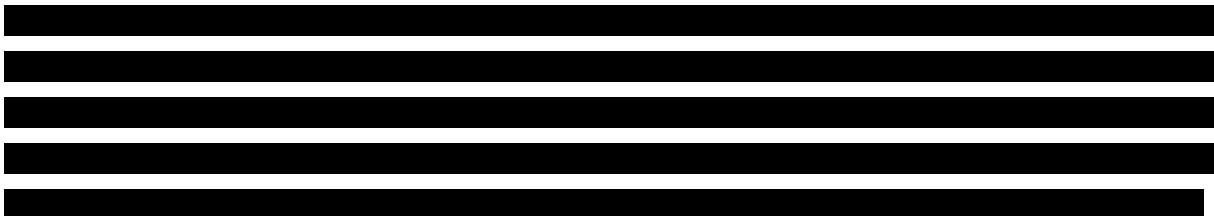


W tabeli poniżej zestawiono rozkład wyników PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 103.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs INF, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

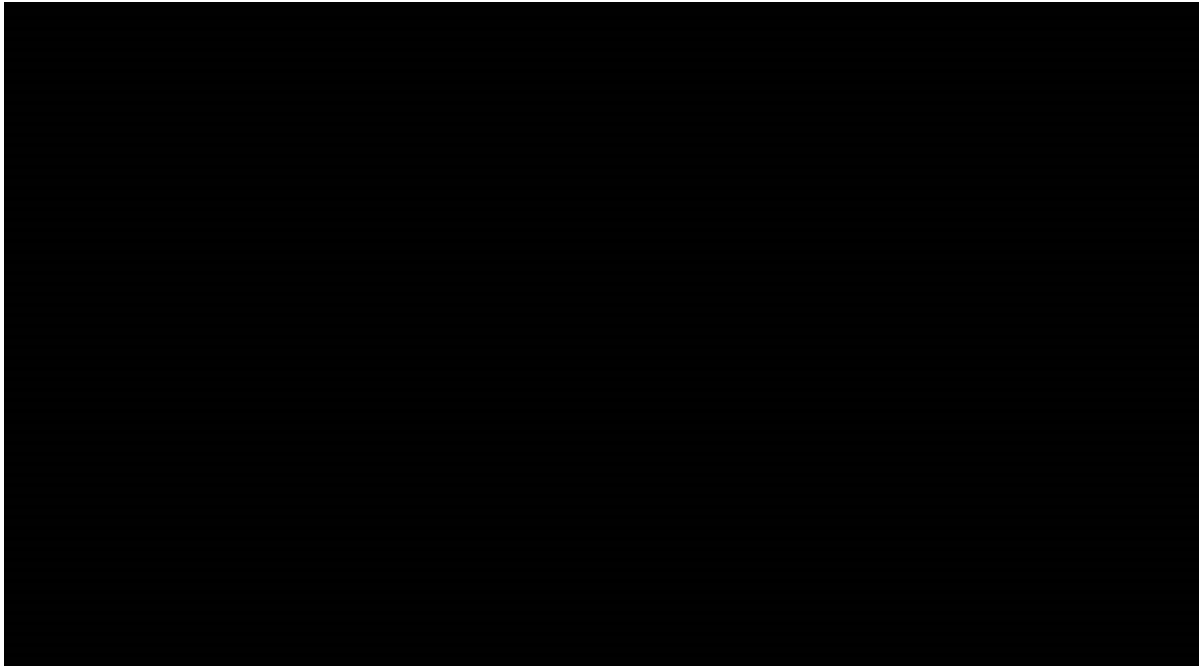
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania IXE i INF.



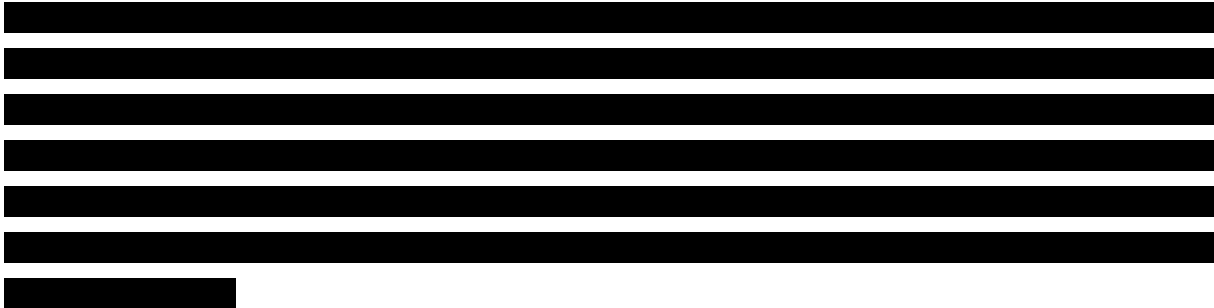
Wykres 22.

Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs INF, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

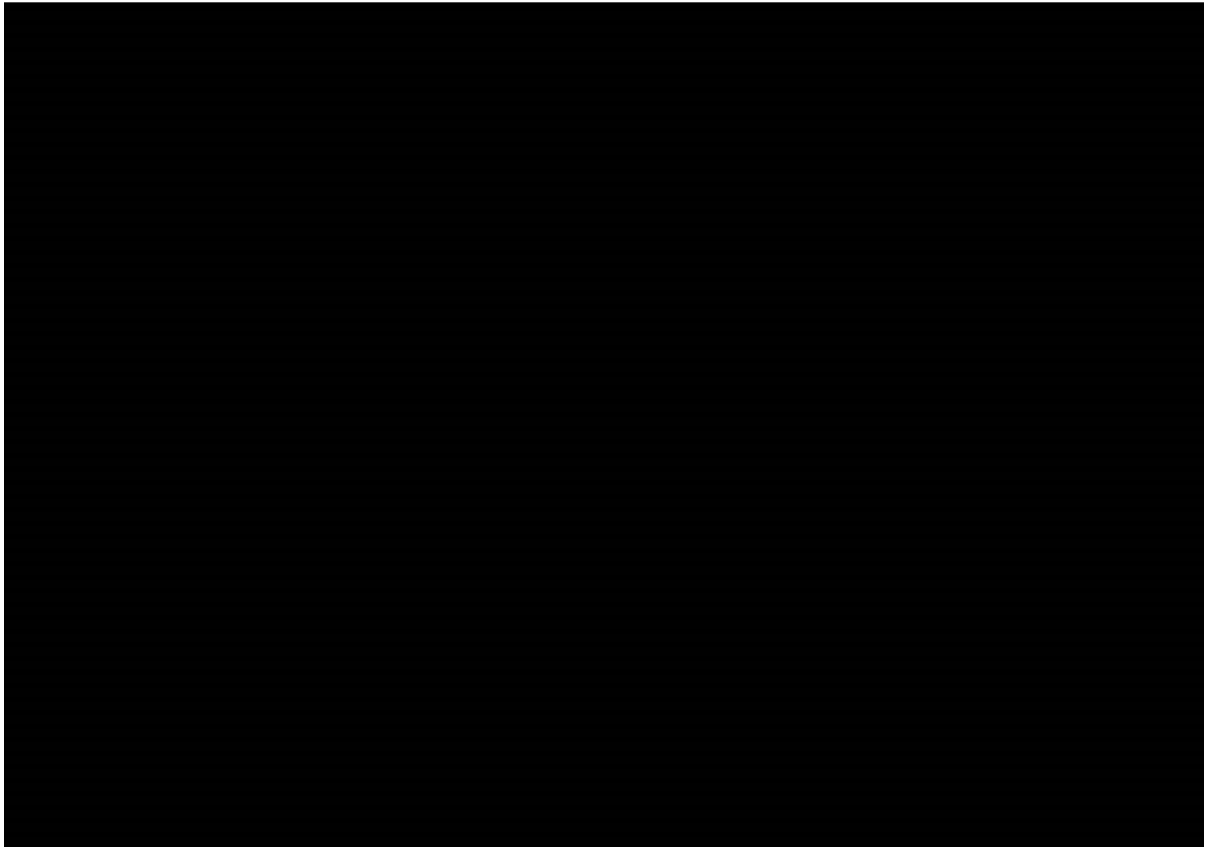


B.3.2.4 Porównanie IXE vs SEC

Analiza płaszczyzny opłacalności dla porównania IXE vs SEC pozwala stwierdzić, że 30,1% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem IXE jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem SEC.



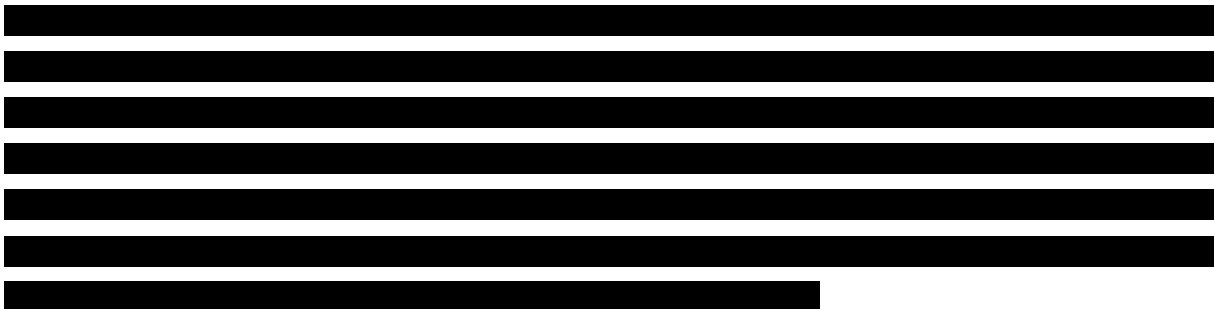
Wykres 23.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs SEC, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



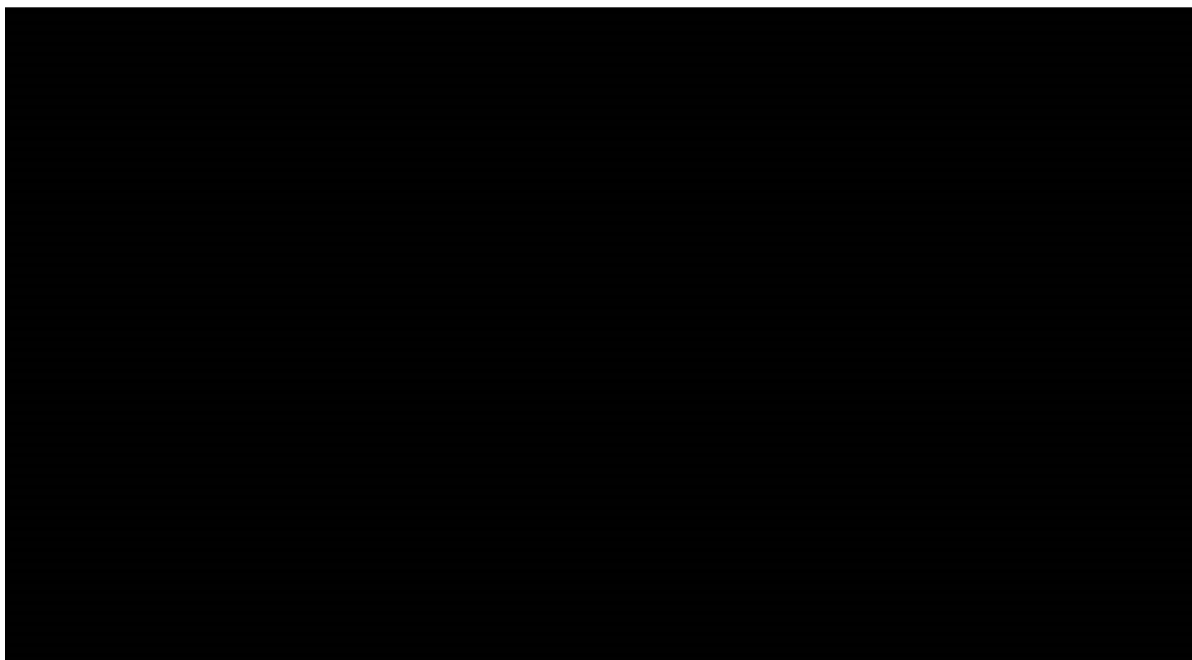
W tabeli poniżej zestawiono rozkład wyników PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 104.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs SEC, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania IXE i SEC.

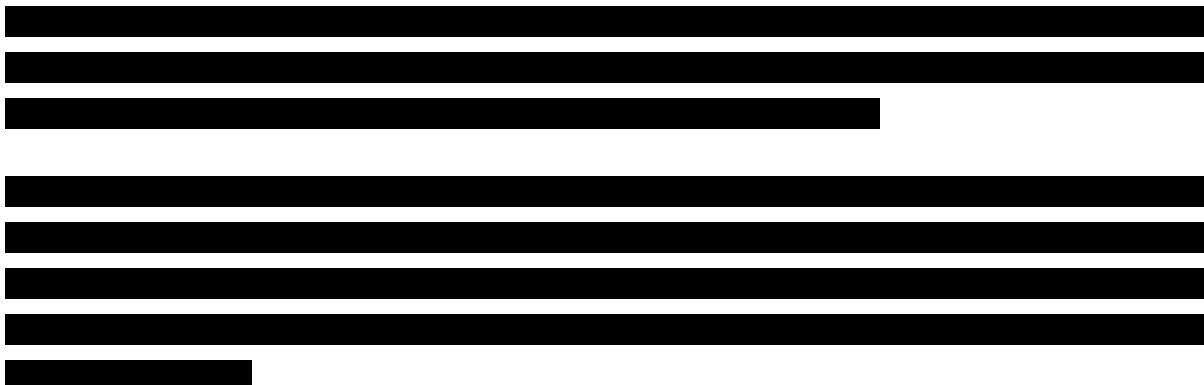


Wykres 24.
Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs SEC, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

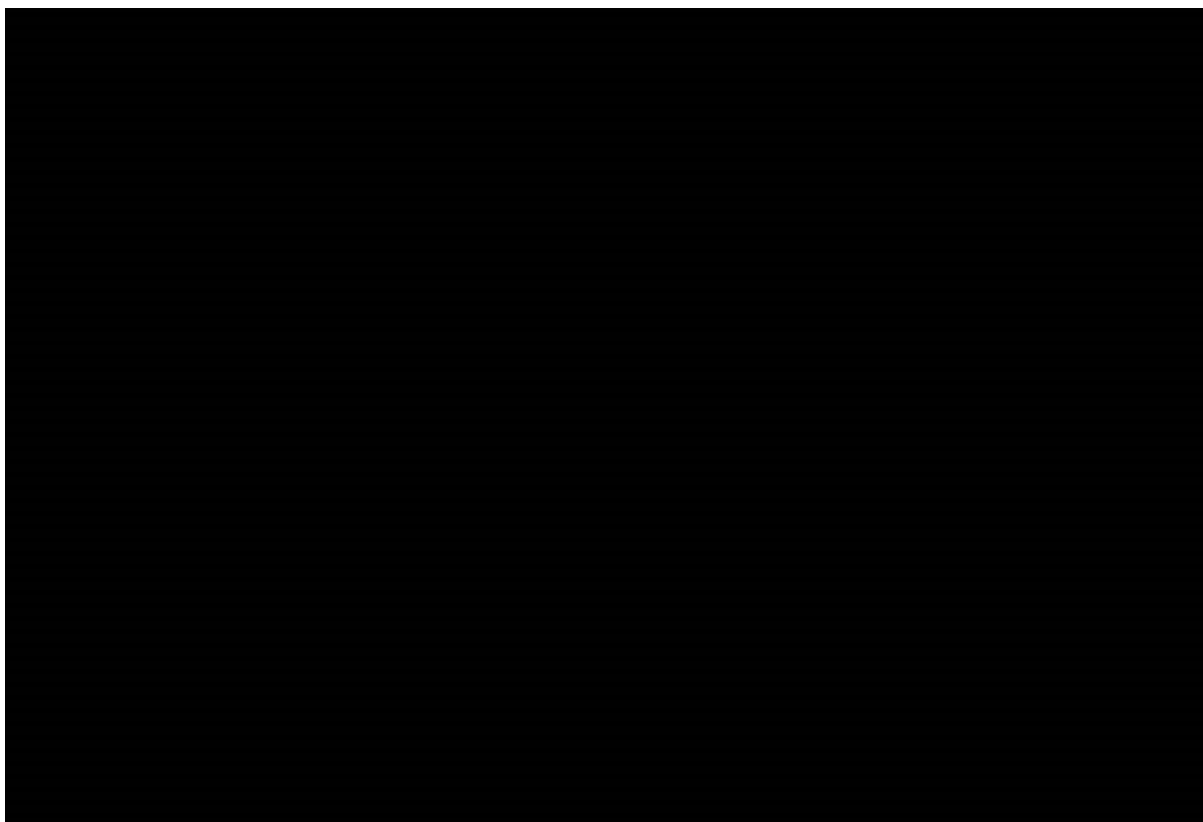


B.3.3. Perspektywa NFZ+pacjent – z uwzględnieniem RSS

B.3.3.1 Porównanie IXE vs ADA



Wykres 25.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs ADA, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

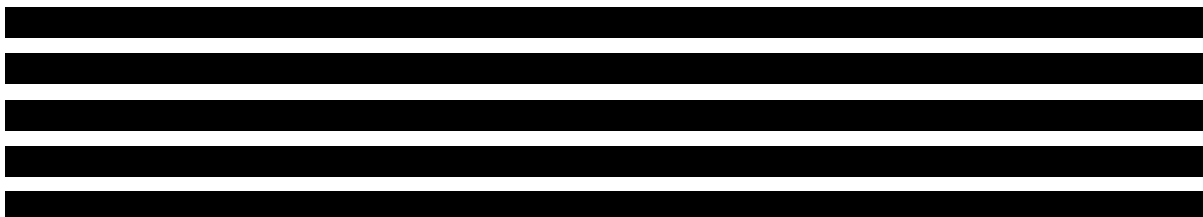


W tabeli poniżej zestawiono rozkład wyników PSA na płaszczyźnie opłacalności.

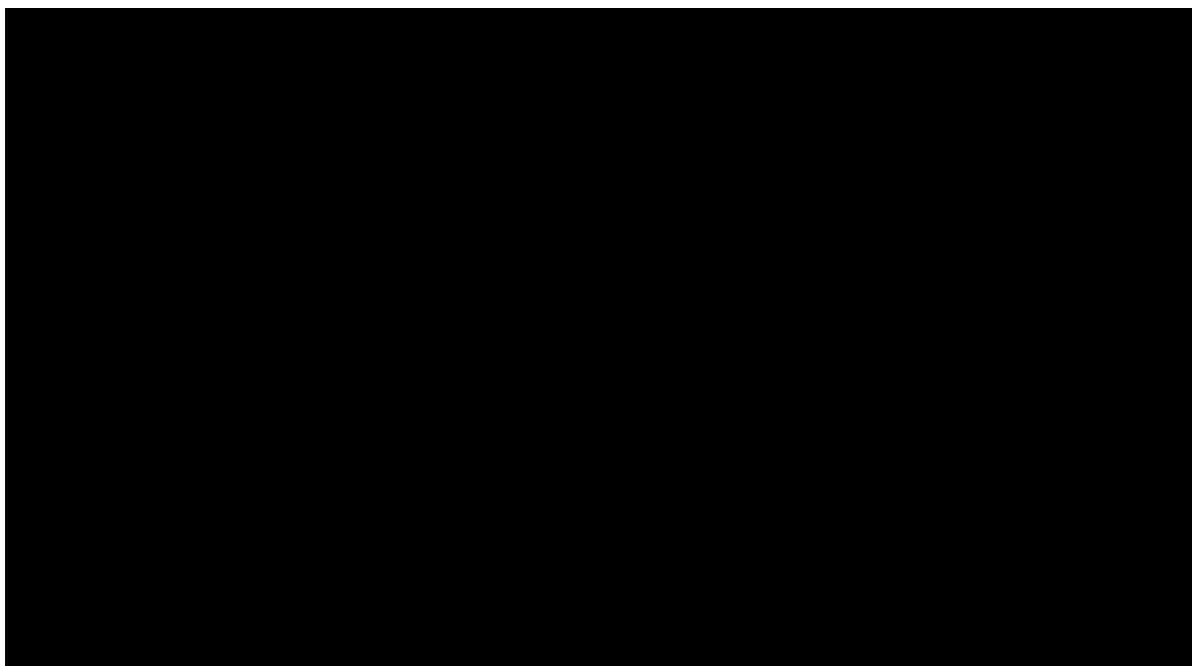
Tabela 105.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs ADA, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

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

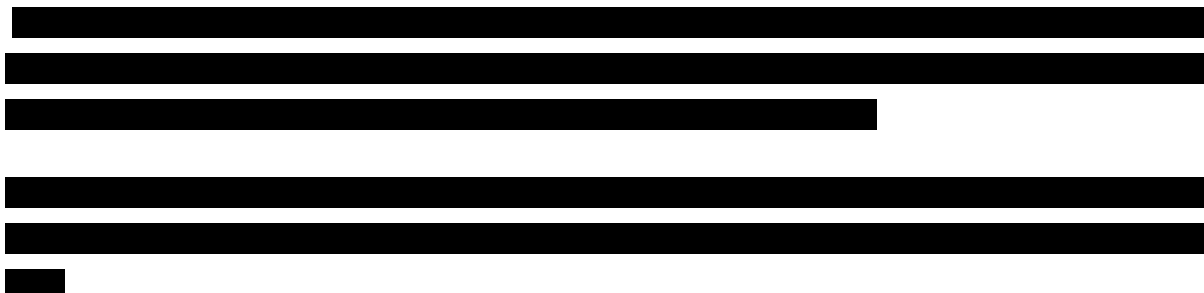
Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania IXE i ADA.



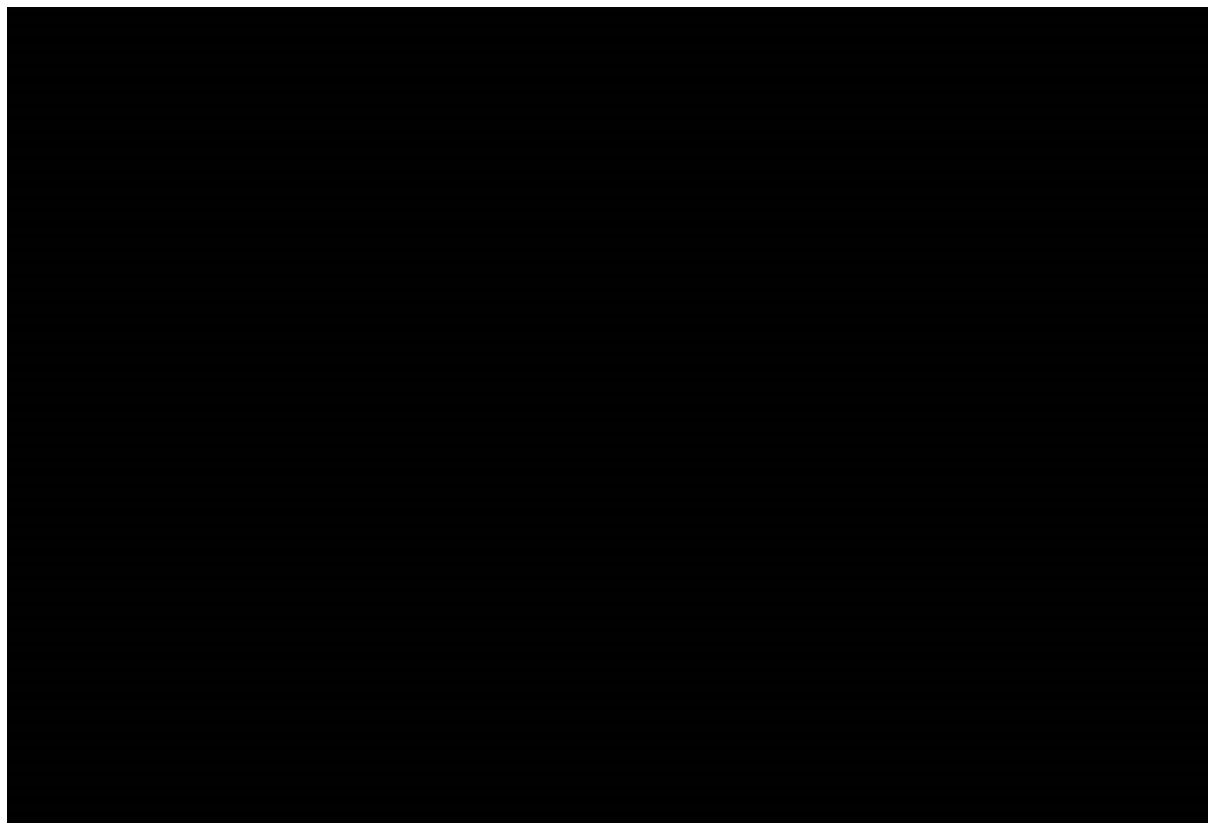
Wykres 26.
Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs ADA, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS



B.3.3.2 Porównanie IXE vs ETA



Wykres 27.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs ETA, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

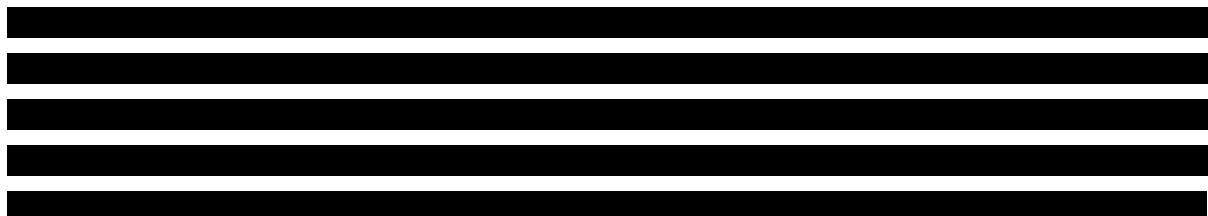


W tabeli poniżej zestawiono rozkład wyników PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 106.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs ETA, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

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

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania IXE i ETA.

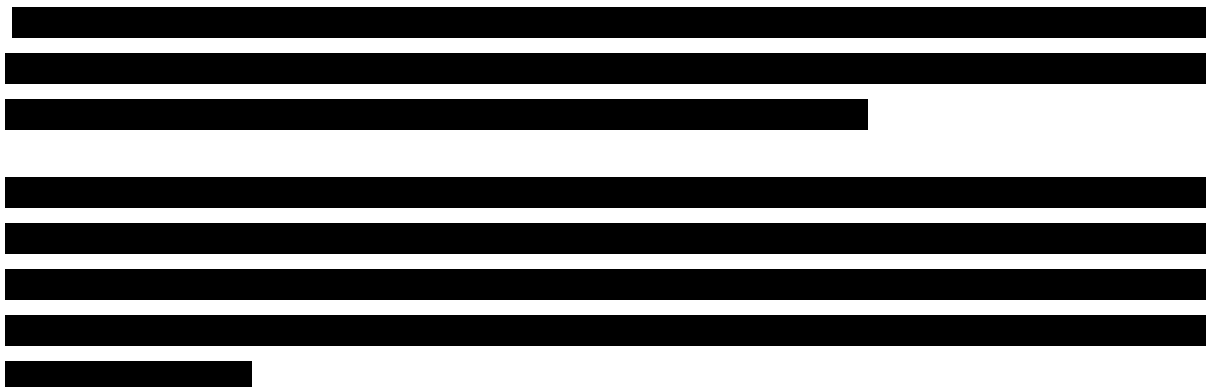


Wykres 28.

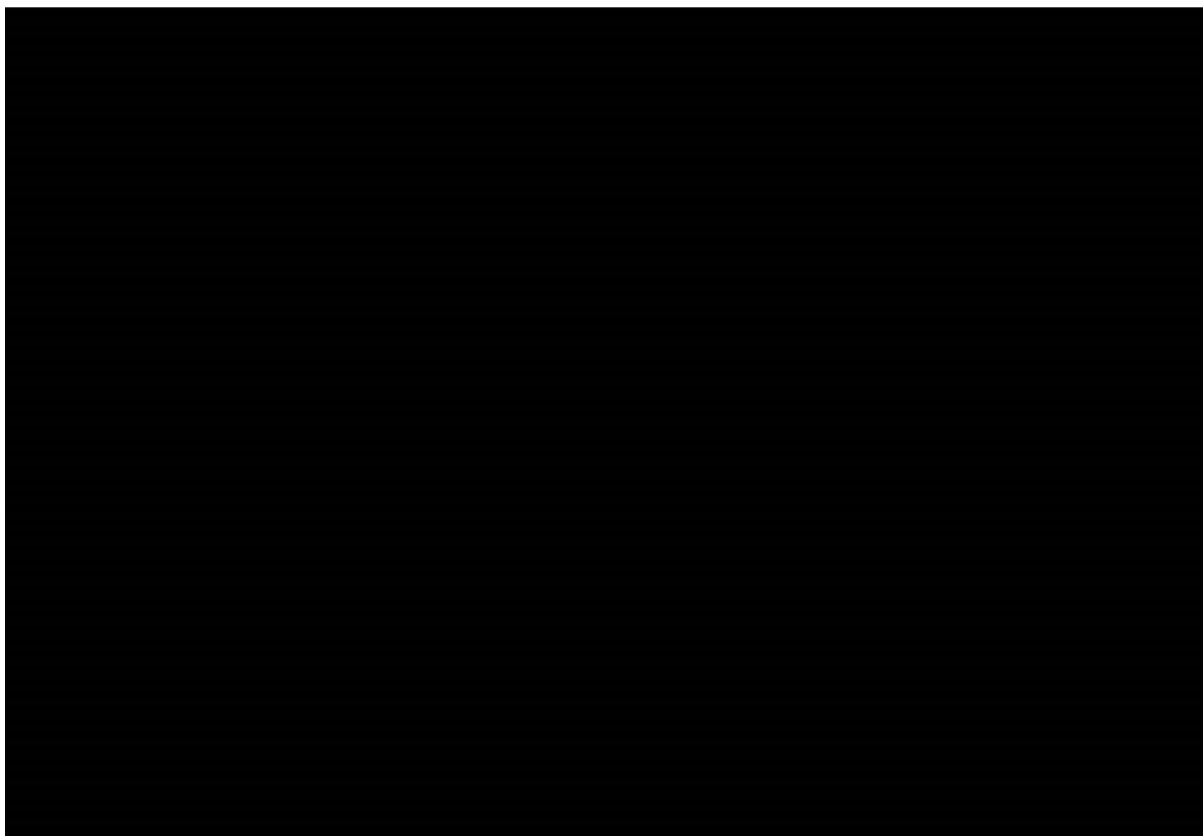
Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs ETA, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS



B.3.3.3 Porównanie IXE vs INF



Wykres 29.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs INF, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

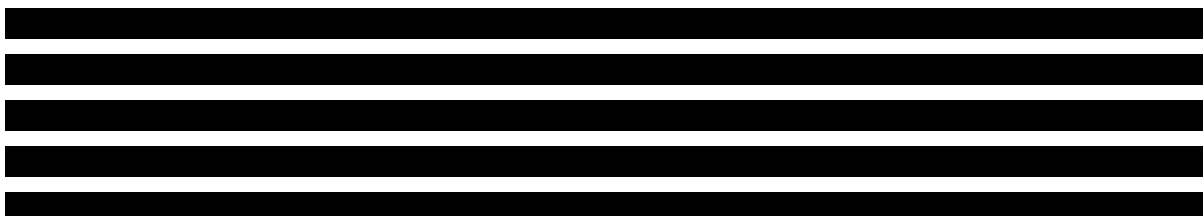


W tabeli poniżej zestawiono rozkład wyników PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 107.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs INF, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

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

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania IXE i INF.



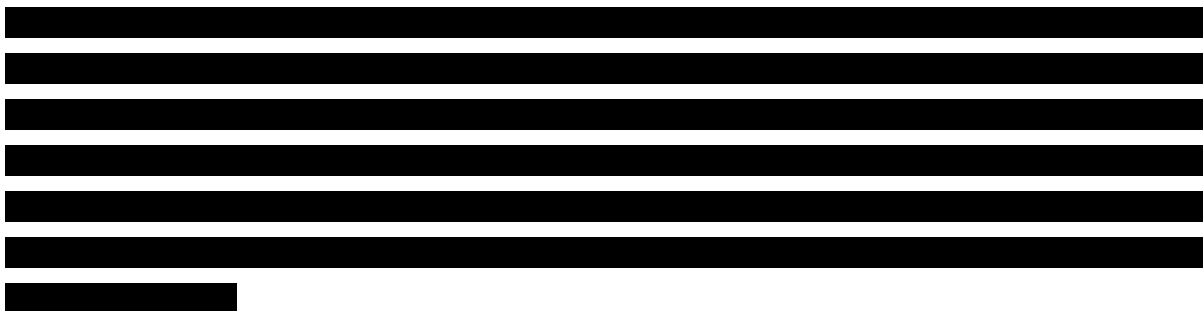
Wykres 30.

Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs INF, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS



B.3.3.4 Porównanie IXE vs SEC

Analiza płaszczyzny opłacalności dla porównania IXE vs SEC pozwala stwierdzić, że 75,9% punktów znajduje się poniżej progu opłacalności. Oznacza to, że z takim prawdopodobieństwem terapia z zastosowaniem IXE jest bardziej opłacalna od terapii z zastosowaniem SEC.



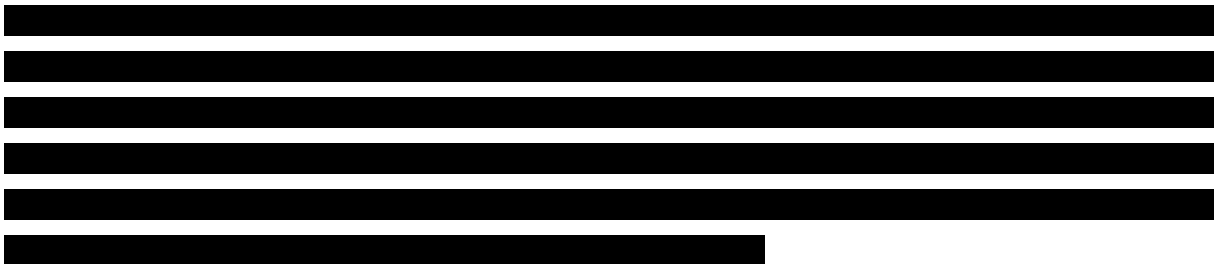
Wykres 31.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs SEC, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS



W tabeli poniżej zestawiono rozkład wyników PSA na płaszczyźnie opłacalności.

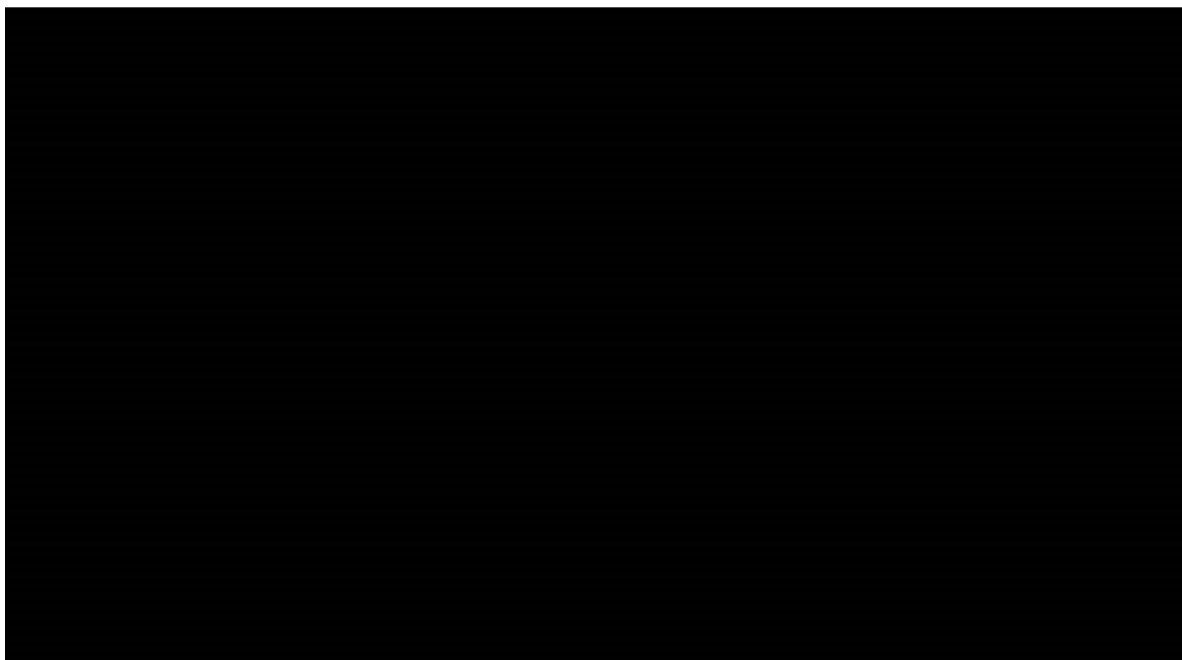
Tabela 108.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs SEC, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania IXE i SEC.



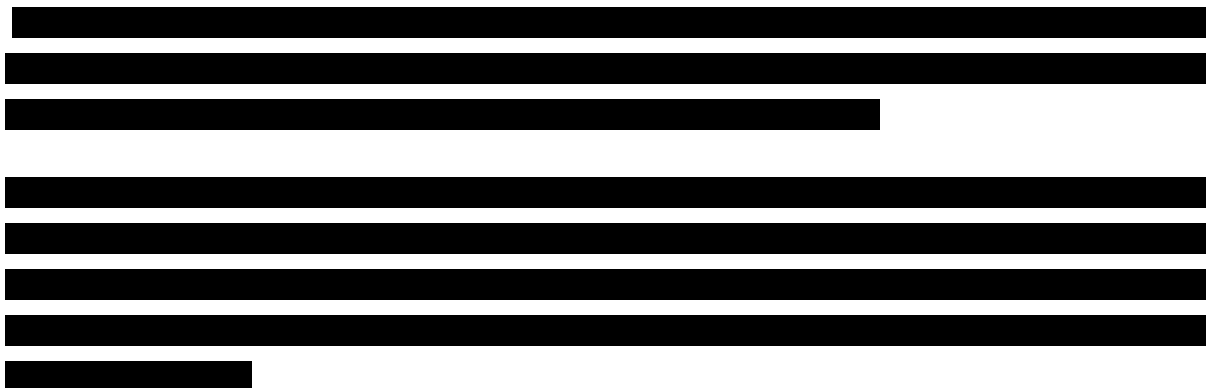
Wykres 32.

Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs SEC, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

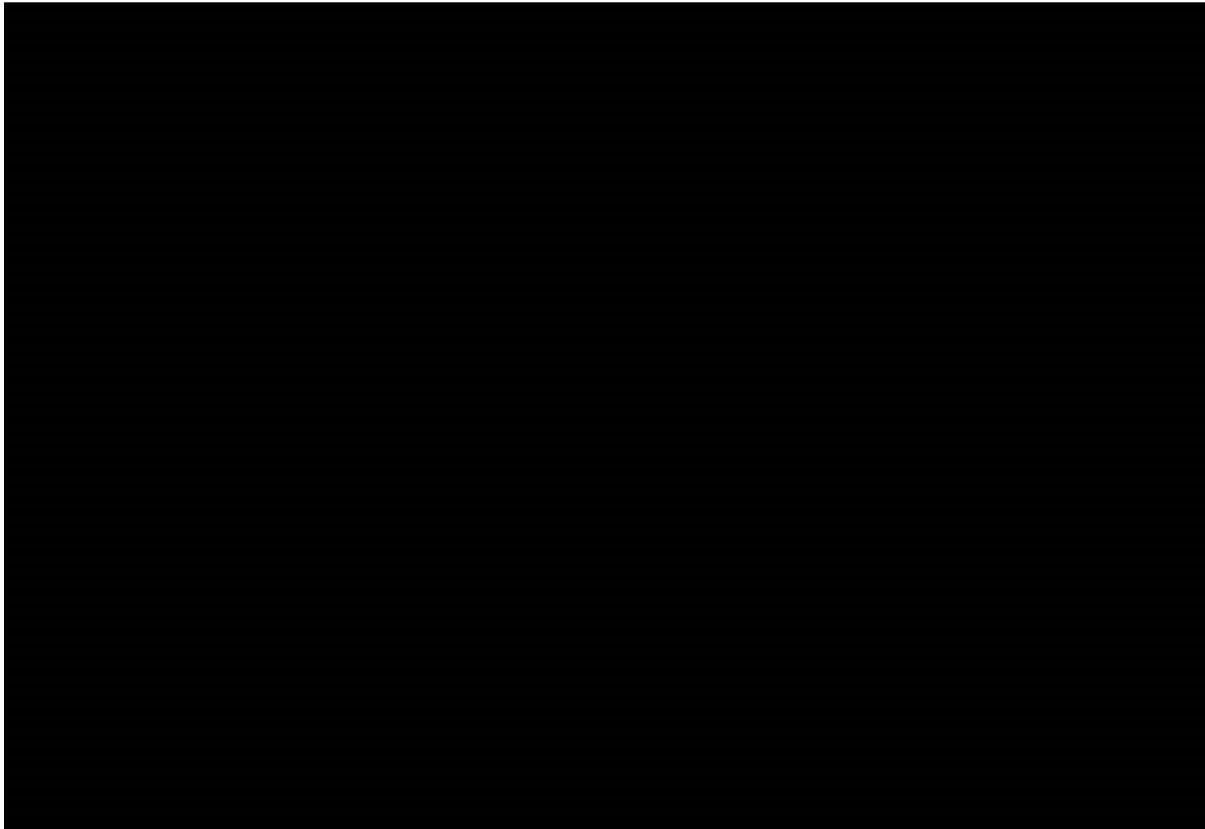


B.3.4. Perspektywa NFZ+pacjent – bez uwzględnienia RSS

B.3.4.1 Porównanie IXE vs ADA



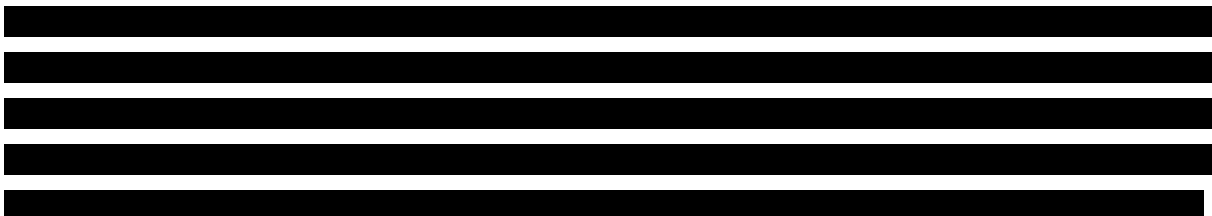
Wykres 33.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs ADA, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS



W tabeli poniżej zestawiono rozkład wyników PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 109.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs ADA, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania IXE i ADA.



Wykres 34.
Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs ADA, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



B.3.4.2 Porównanie IXE vs ETA



Wykres 35.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs ETA, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS

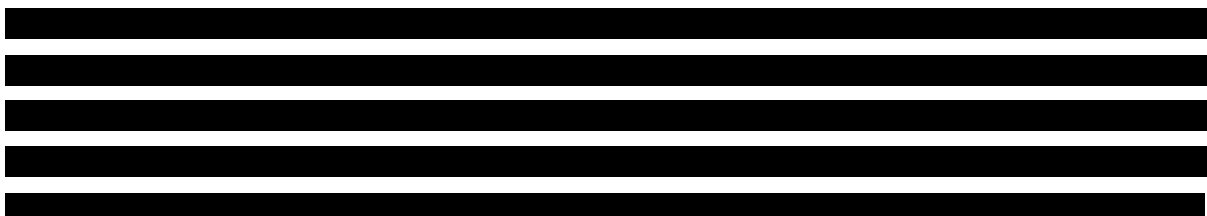


W tabeli poniżej zestawiono rozkład wyników PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 110.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs ETA, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS

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

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania IXE i ETA.

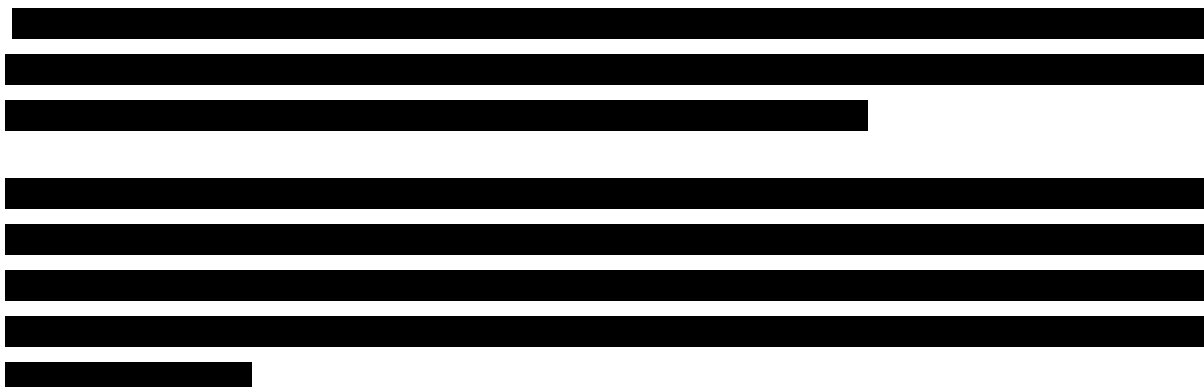


Wykres 36.

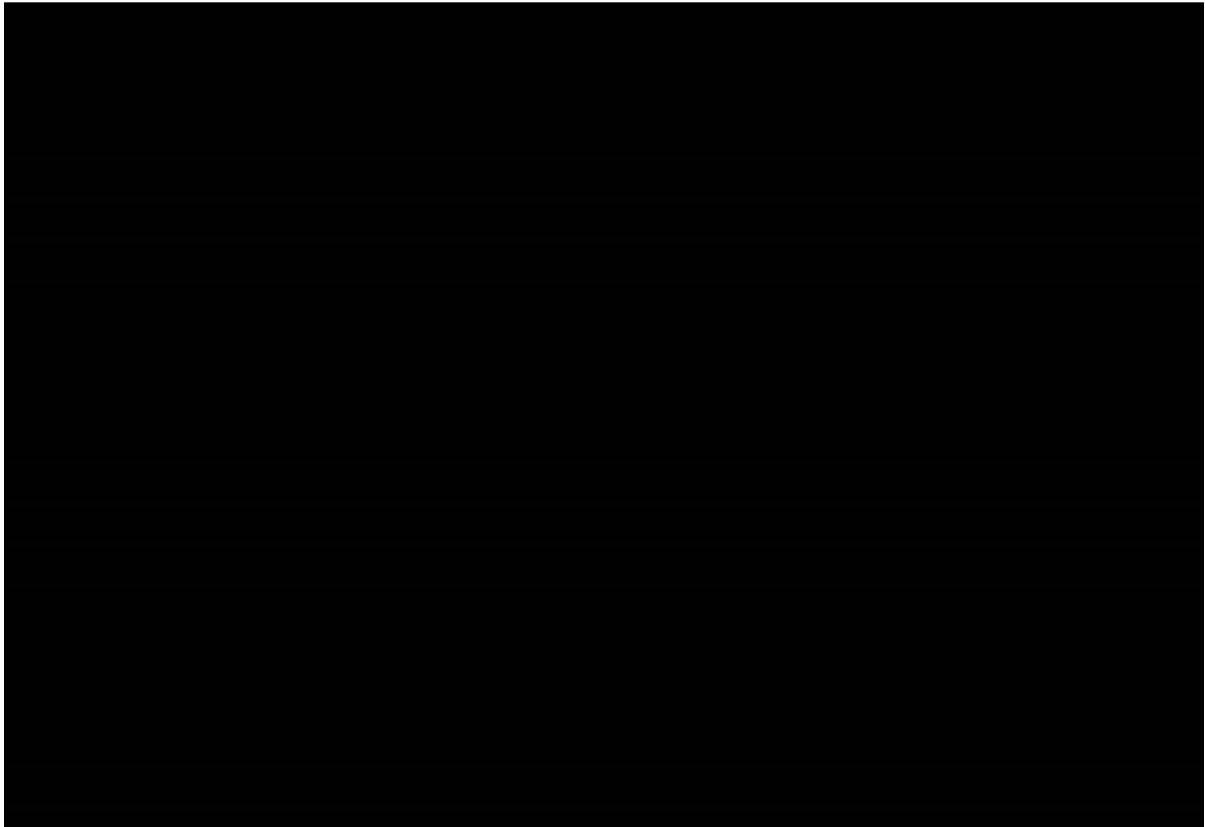
Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs ETA, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



B.3.4.3 Porównanie IXE vs INF



Wykres 37.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs INF, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględnienia RSS

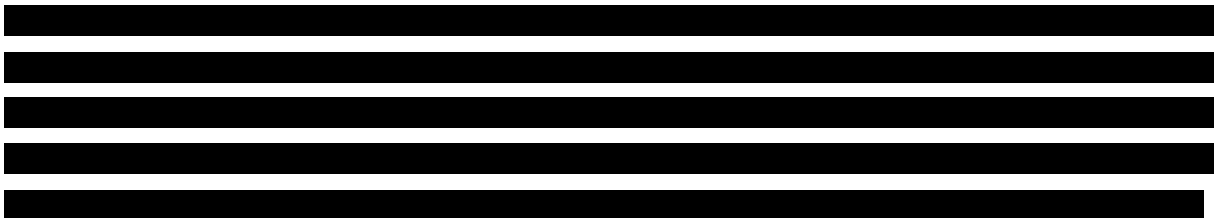


W tabeli poniżej zestawiono rozkład wyników PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 111.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs INF, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

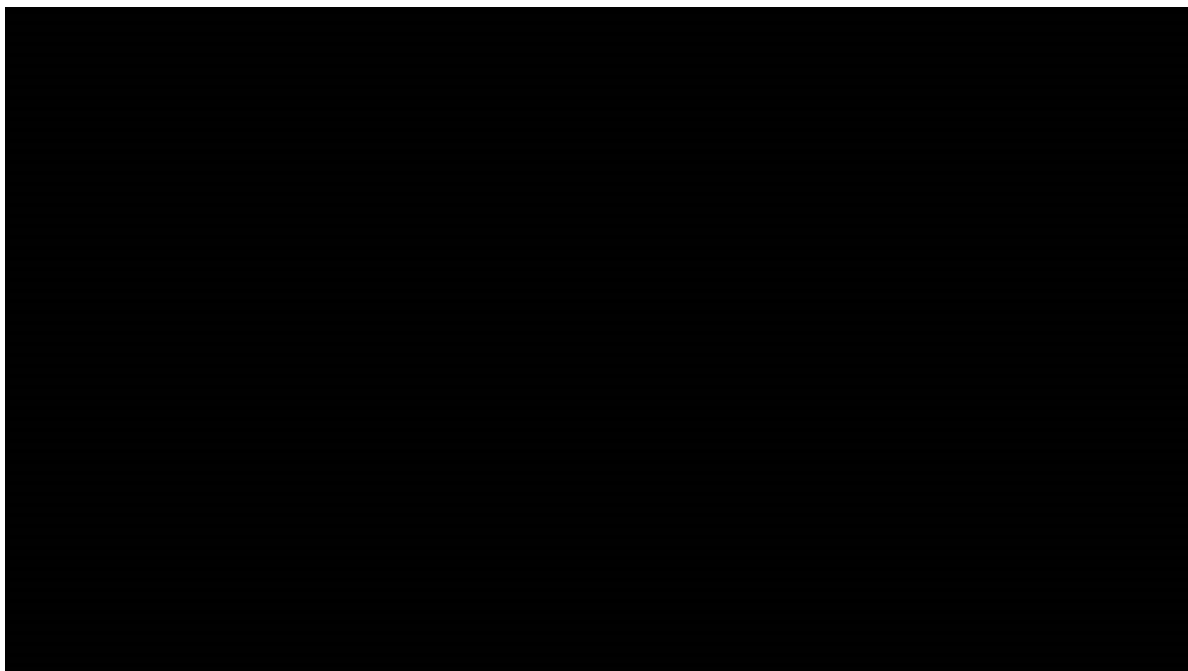
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania IXE i INF.

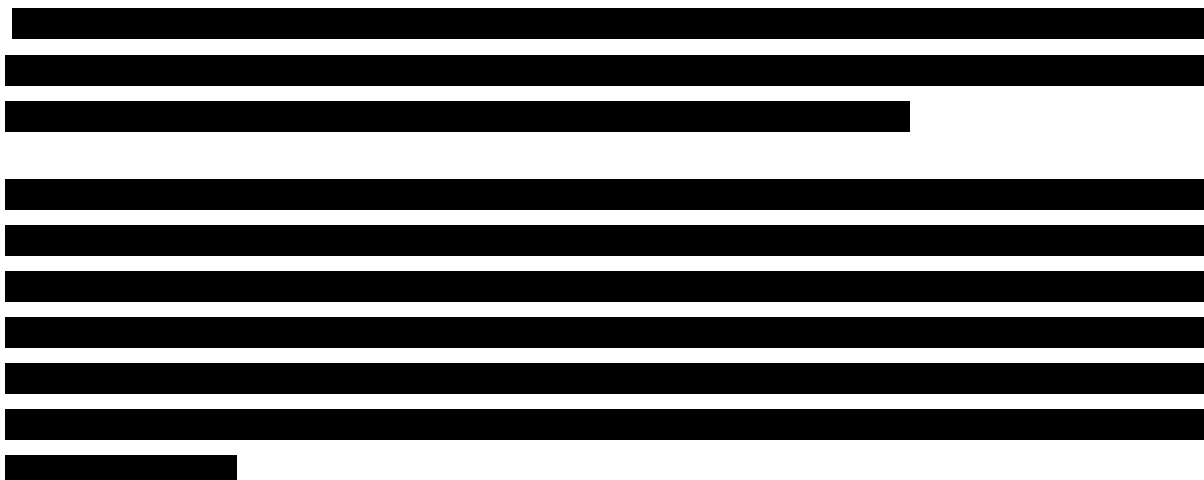


Wykres 38.

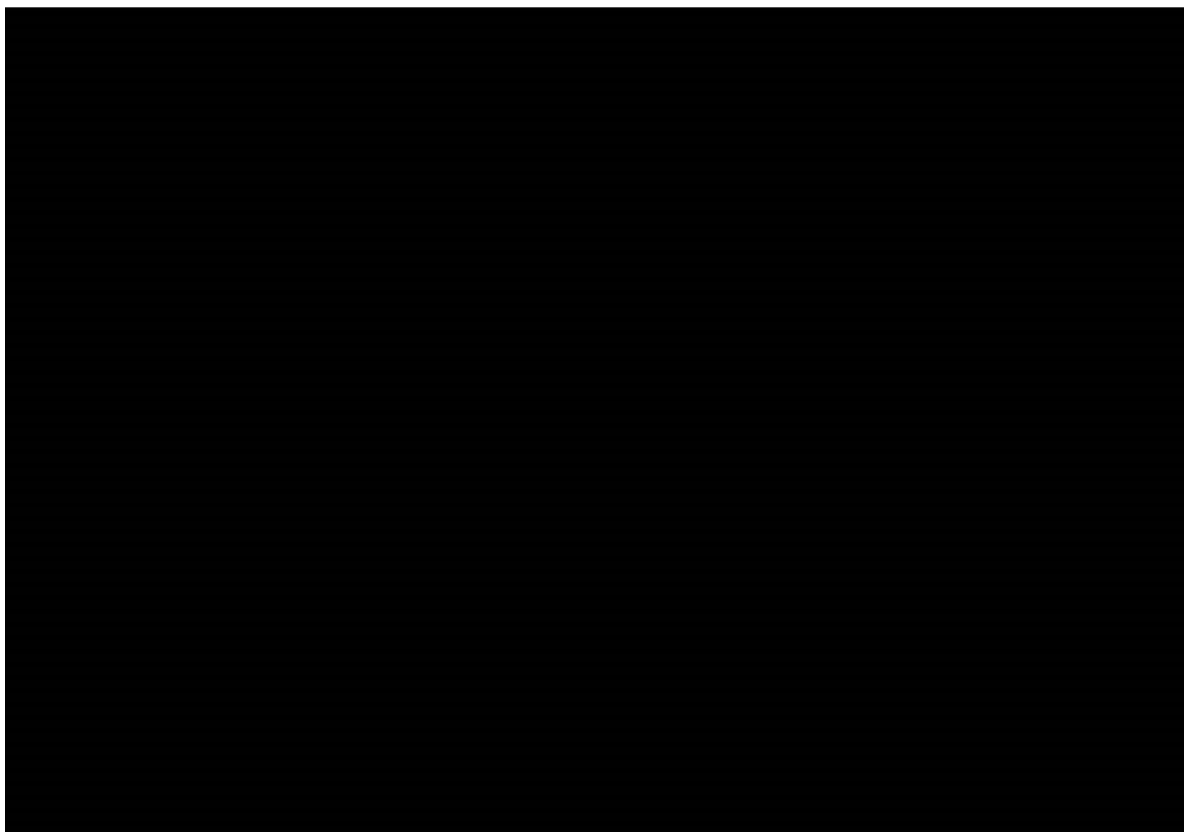
Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs INF, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



B.3.4.4 Porównanie IXE vs SEC



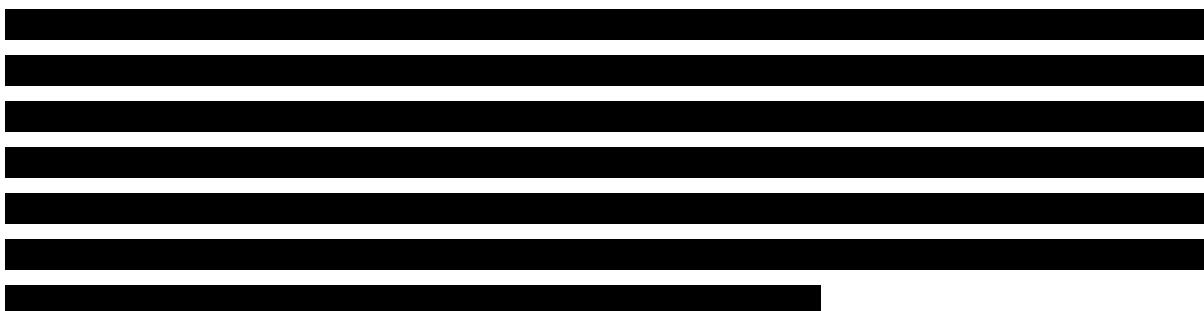
Wykres 39.
Płaszczyzna opłacalności dla QALY – IXE vs SEC, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



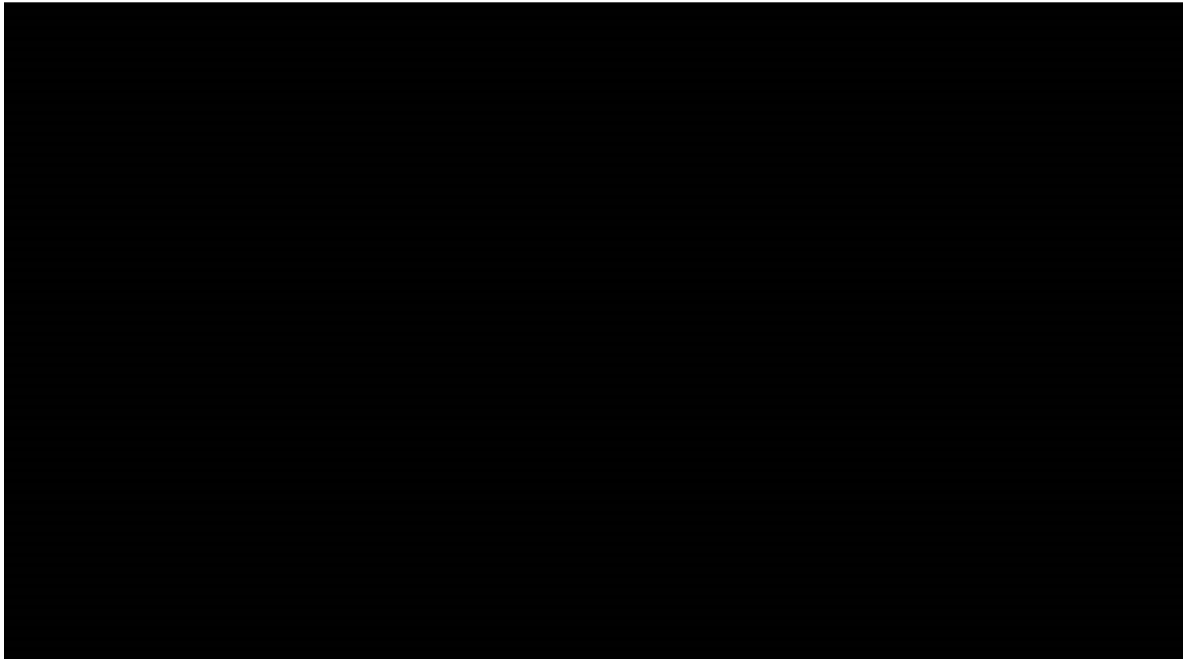
W tabeli poniżej zestawiono rozkład wyników PSA na płaszczyźnie opłacalności.

Tabela 112.
Zestawienie rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – IXE vs SEC, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

Na wykresie poniżej przedstawiono przebieg krzywych akceptowalności dla QALY dla porównania IXE i SEC.



Wykres 40.
Krzywa opłacalności dla QALY – IXE vs SEC, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS



B.4. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla dodatkowych komparatorów

B.4.1. Podsumowanie wyników dla perspektywy NFZ

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

B.4.2. Wyniki zbiorcze - perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

Tabela 113.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs ADA, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
0												
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												

	IXE			INF			IXE			INF		
	Wzrost	Waga	CIężar	Wzrost	Waga	CIężar	Wzrost	Waga	CIężar	Wzrost	Waga	CIężar

Tabela 115.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs INF, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

	IXE			INF			IXE			INF		
	Wzrost	Waga	CIężar	Wzrost	Waga	CIężar	Wzrost	Waga	CIężar	Wzrost	Waga	CIężar

Kategoria	Składowe			Podsumowanie			Podsumowanie			Łączne		
	Wzrost	Wiek	Waga	Wzrost	Wiek	Waga	Wzrost	Wiek	Waga			
1												
2												
3												
4												
5												
6												
7												
8												
9												
10												
11												
12												
13												
14												

Tabela 116. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs SEC, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Składowe			Podsumowanie			Podsumowanie			Łączne		
	Wzrost	Wiek	Waga	Wzrost	Wiek	Waga	Wzrost	Wiek	Waga			
1												
2												
3												
4												

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

B.4.3. Wyniki zbiorcze - perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

Tabela 117.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs ADA, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

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

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

Tabela 118.

Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs ETA, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

	ETA	IXE	ETA	IXE	ETA	IXE	ETA	IXE	ETA	IXE	IXE	IXE
Wariant podstawowy	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Składowe												
- Cena	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Wykonalność	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Wzrost	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Ciężkość choroby	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Ciężkość leczenia	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Wzrost	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Ciężkość choroby	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Ciężkość leczenia	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Wzrost	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Ciężkość choroby	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Ciężkość leczenia	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Wzrost	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Ciężkość choroby	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Ciężkość leczenia	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Wzrost	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Ciężkość choroby	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Ciężkość leczenia	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Wzrost	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Ciężkość choroby	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Ciężkość leczenia	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Wzrost	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Ciężkość choroby	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Ciężkość leczenia	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Wzrost	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Ciężkość choroby	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Ciężkość leczenia	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Wzrost	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Ciężkość choroby	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Ciężkość leczenia	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Wzrost	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Ciężkość choroby	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Ciężkość leczenia	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Wzrost	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Ciężkość choroby	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
- Ciężkość leczenia	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

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

Tabela 119.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs INF, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

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

B.4.4. Podsumowanie wyników dla perspektywy NFZ+pacjent

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

B.4.5. Wyniki zbiorcze – perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

Tabela 121.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs ADA, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

Tabela 122.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs ETA, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

	IXE			INF			IXE			INF		
	Wzrost	Waga	CIężar	Wzrost	Waga	CIężar	Wzrost	Waga	CIężar	Wzrost	Waga	CIężar

Tabela 123.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs INF, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

	IXE			INF			IXE			INF		
	Wzrost	Waga	CIężar	Wzrost	Waga	CIężar	Wzrost	Waga	CIężar	Wzrost	Waga	CIężar
Wzrost												
Waga												
CIężar												
Wzrost												
Waga												
CIężar												
Wzrost												
Waga												
CIężar												
Wzrost												
Waga												
CIężar												
Wzrost												
Waga												
CIężar												
Wzrost												
Waga												
CIężar												
Wzrost												
Waga												
CIężar												

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

Tabela 124. Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs SEC, perspektywa NFZ+pacjent z uwzględnieniem RSS

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

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

Tabela 126.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs ETA, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględniania RSS

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

	Kolejność wstępująca			Kolejność zstępująca			Kolejność losowa			Kolejność losowa z wagami		Kolejność losowa z wagami
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Wariant	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1

Tabela 127.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs INF, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględniania RSS

Wariant	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

	Kosztowność leczenia				Efektywność leczenia				Wykorzystanie zasobów			
Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant

Tabela 128.
Zestawienie wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości – IXE vs SEC, perspektywa NFZ+pacjent bez uwzględniania RSS

	Kosztowność leczenia				Efektywność leczenia				Wykorzystanie zasobów			
Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant	Wariant

B.5. Wyniki dodatkowe – porównanie komparatorów między sobą

Tabela 129.
Wyniki ICUR dla porównania komparatorów między sobą – perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

[Redacted content]