

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

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

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

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

Projekt zakończono: 15.03.2017

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]
[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[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

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	9
1.1. Cel analizy	9
1.2. Problem zdrowotny	9
1.3. Stan aktualny	11
1.4. Interwencja oceniana	13
1.5. Założenia analizy	13
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	16
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	16
2.2. Forma analizy	17
2.3. Perspektywa analizy	18
2.4. Horyzont czasowy analizy	18
2.5. Populacja docelowa	18
2.6. Populacja osób zakwalifikowanych do programu lekowego	20
2.7. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana	22
2.8. Rozpowszechnienie leków biologicznych w populacji docelowej	23
2.9. Dawkowanie	26
2.10. Koszty	28
2.11. Analiza wrażliwości	35
3. WYNIKI ANALIZY	36
3.1. Populacja docelowa	36
3.2. Scenariusz istniejący	37
3.3. Scenariusz nowy	38
3.4. Wydatki inkrementalne	40
3.5. Podsumowanie	42
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA	43
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych	43
4.2. Aspekty etyczne i społeczne	43
5. PODSUMOWANIE	45
6. WNIOSKI	46
7. OGRANICZENIA	47

8. DYSKUSJA	48
9. BIBLIOGRAFIA	50
10. SPIS ELEMENTÓW	53
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	55
ANEKS A.....	57
A.1. Analiza wrażliwości	57
A.2. Populacja docelowa	59

INDEKS SKRÓTÓW

ADA Adalimumab

AOTMiT Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

BIA Analiza wpływu na budżet
(*Budget Impact Analysis*)

BSA Powierzchnia ciała
(*Body Surface Area*)

ChPL Charakterystyka Produktu Leczniczego

DLQI Wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych
(*Dermatology Life Quality Index*)

ETA Etanercept

GUS Główny Urząd Statystyczny

INF Infliksymab

IXE Iksekizumab

NFZ Narodowy Fundusz Zdrowia

PASI Skala oceny nasilenia łuszczycy
(*Psoriasis Area and Severity Index*)

PL Program Lekowy

RSS Umowa podziału ryzyka
(*Risk Sharing Scheme*)

THIN Elektroniczna baza informacji medycznych w Wielkiej Brytanii
(*The Health Improvement Network*)

TNF Czynniki martwicy nowotworów
(*Tumor Necrosis Factor*)

UST Ustekinumab

STRESZCZENIE

Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w części B wykazu leków refundowanych (leki dostępne w ramach programu lekowego) iksekizumabu (Taltz®) w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2018 roku. W analizie założono, że Taltz® będzie finansowany w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego”.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym 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.

W analizie w każdym roku wyznaczono liczbę pacjentów, którzy będą kwalifikować się do rozpoczęcia leczenia łuszczycy w ramach programu lekowego. Liczbę nowo zakwalifikowanych pacjentów do programu lekowego wyznaczono kompilując dane z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej [1] oraz dane NFZ dotyczące liczebności populacji w obecnym programie lekowym dotyczącym stosowania leków biologicznych w łuszczycy [2–4]. W populacji pacjentów kwalifikowanych do programu w danym roku uwzględnieni są również pacjenci ponownie włączani do programu lekowego po ewentualnej zmianie leku biologicznego na inny lub po wystąpieniu nawrotu choroby. Nie uwzględniono pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani wcześniej, niż rozpoczyna się horyzont czasowy analizy oraz kontynuują terapię w momencie rozpoczęcia analizy ze względu na fakt, iż pacjenci ci nie będą różnicować kosztów pomiędzy scenariuszem nowym i istniejącym.

W analizie przeprowadzono obliczenia dla dwóch scenariuszy. W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Taltz® nie będzie finansowany ze środków publicznych. W scenariuszu nowym założono, że preparat Taltz® będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego” począwszy od 1 stycznia 2018 roku. Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty kwalifikacji do programu lekowego,
- koszty leków,
- koszty podania leków,

- koszty monitorowania leczenia,
- koszty standardowej opieki medycznej,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Koszty zostały naliczone w oparciu o symulację przebiegu terapii dla jednego pacjenta w każdym ze schematów leczenia i oszacowaną liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie. Przebieg terapii określono w oparciu o rozkład kohorty modelowanej w ramach analizy ekonomicznej.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach – z uwzględnieniem i bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka (RSS). [REDACTED]

[REDACTED] W przypadku rozważanych technologii opcjonalnych (ustekinumab, adalimumab, etanercept, infliksymab) w opcji z uwzględnieniem RSS koszty leków określono w oparciu o wartości refundacji przedstawione w komunikatach DGL.

■ Wyniki

Populacja

Oszacowana liczba nowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach programu lekowego dotyczącego łuszczycy wynosi 168 pacjentów rocznie w 2018 roku oraz w 2019 roku.

Wydatki inkrementalne

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Scenariusz istniejący

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Scenariusz nowy

[Redacted content]

Wnioski końcowe

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Taltz® ze środków publicznych spowoduje niewielki wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów na leczenie w populacji docelowej. Wzrost wydatków płatnika publicznego spowodowany jest w głównej mierze wydłużeniem czasu trwania terapii u pacjentów z populacji docelowej – aktualnie stosowane interwencje stosuje się, zgodnie z zapisami programu lekowego, do 48 tygodni w przypadku ustekinumabu i adalimumabu, do 24 tygodni w przypadku etanerceptu i do 96 tygodni w przypadku infliksymabu.

Łuszczycyca jest jedną z najczęściej odnotowywanych chorób zapalnych skóry występującą na całym świecie. Wpływ łuszczycy na jakość życia jest porównywalny z wpływem, jaki na jakość życia mają inne przewlekłe lub poważne choroby. Dodatkowo łuszczycyca znacznie wpływa na życie codzienne pacjentów, karierę zawodową oraz samą zdolność do wykonywania pracy. Dane jakościowe pokazują, że u pacjentów z łuszczycą obserwuje się niską samoocenę, silną izolację oraz poczucie odrzucenia. Zwiększenie dostępności do leczenia pacjentów z zaawansowaną postacią choroby pozwoli na poprawę satysfakcji z leczenia. W świetle uzyskanych wyników analizy ekonomicznej (poprawa efektów klinicznych uzyskiwanych u pacjenta i w konsekwencji poprawa jakości życia) finansowanie iksekizumabu pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych o bardziej efektywne leczenie, niż stosowane do tej pory, a przez to na poprawę satysfakcji z leczenia.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia, Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka, której zastosowanie zmniejszy koszty związane z terapią iksekizumabem.

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w części B wykazu leków refundowanych (leki dostępne w ramach programu lekowego) iksekizumabu (Taltz®) w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym 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.

1.2. Problem zdrowotny

Łuszczyca (ang. *psoriasis*) określana kodem ICD–10: L40, jest przewlekłym zapalno-proliferacyjnym schorzeniem skóry charakteryzującym się trudnym do przewidzenia przebiegiem. [5, 6] 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. [5]

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

- łuszczyca plackowata (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,
- łuszczyca paznokci, wymienia się następujące jej podtypy:

- o paznokcie naporstkowate, występowanie drobnych, dobrze ograniczonych zagłębień na powierzchni paznokcia o średnicy około 1 mm,
- o objaw kropli oliwy, występowanie podpaznokciowych grudek łuszczycowych przeświecających przez płytkę jako żółtawe plamy,
- o onycholiza, występowanie oddzielania się wolnego brzegu paznokcia od macierzy, często z towarzyszącą hiperkeratozą podpaznokciową. [5, 6]

Łuszczyca 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. [7]

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

- oceniających obiektywną ciężkość choroby:
 - o wskaźnik PASI (ang. *Psoriasis Area and Severity Index*),
 - o wskaźnik BSA (ang. *Body Surface Area*),
- oceniających wpływ choroby na dobrostan pacjenta (poprzez analizę jakości życia pacjenta determinowaną występującymi dolegliwościami skórnymi):
 - o wskaźnik DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*). [8, 9]

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

- terapię miejscową,
- fototerapię (PUVA),
- terapię systemową (ogólnoustrojową). [8–10]

Leczenie biologiczne, w tymi leki anty-TNF α (adalimumab, etanercept, infliksymab) oraz ustekinumab (inhibitor IL 12/23) stosowane są w Polsce w ramach programu lekowego B.47 – Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (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 15 mg/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. [11]

1.3. Stan aktualny

Status refundacyjny

Obecnie w Polsce leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej odbywa się w ramach programu lekowego B.47.: "Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (ICD-10 L 40.0)". W ramach PL refundowane są następujące leki biologiczne: adalimumab (refundowany od 01.07.2013), etanercept (refundowany od 01.11.2014), ustekinumab (refundowany od 01.01.2013) oraz infliksymab (od 01.07.2015). Iksekizumab nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Poniżej przedstawiono liczbę osób objętych programem lekowym [11] w latach 2013 – I półrocze 2016 (Tabela 1).

Tabela 1.
Liczba osób objętych programem lekowym

Rok	2013 ^a	2014 ^a	2015 ^a	2016 I półrocze ^b
Ustekinumab	136	225	217	171
Adalimumab	38	137	229	221
Etanercept	0	0	2	10
Infliksymab	0	0	3	29

a) na podstawie danych AOTMiT [3, 4]

b) na podstawie danych NFZ [2]

Liczebność populacji docelowej w roku 2017

Definicję populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.5. Oszacowanie liczebności osób nowo zakwalifikowanych do PL w 2017 roku przeprowadzono na podstawie tej samej metodyki oraz źródeł danych, które wykorzystano w analizie BIA do prognozy liczebności populacji docelowej na lata 2018–2019.

Szczegółowe obliczenia dotyczące liczebności populacji docelowej zaprezentowano w dalszej części rozdziału (rozdz. 2.6). Zgodnie z wynikami przeprowadzonych obliczeń liczba nowo zakwalifikowanych pacjentów do programu lekowego B.47 w 2017 roku wynosi 168 osób.

Aktualne roczne wydatki płatnika w populacji docelowej

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie za pomocą leków biologicznych stosowanych w populacji nowo zakwalifikowanych pacjentów do programu lekowego w 2017 roku wyznaczono przy zastosowaniu danych oraz metodyki zgodnych z szacowaniem scenariusza aktualnego analizy (szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 2). Prognozowane wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie pacjentów zakwalifikowanych do programu lekowego dotyczącego leków biologicznych stosowanych w łuszczycy w 2017 roku wynoszą 4,48 mln zł.

Poniżej przedstawiono wydatki płatnika publicznego w populacji nowo zakwalifikowanych osób do PL w 2017 roku (Tabela 2).

Tabela 2.
Wydatki płatnika publicznego w populacji nowo zakwalifikowanych osób do PL w 2017 roku

Parametr	Wartość
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
██████████	██████████
████████████████████	██████████
██████████	██████████
████████████████████	██████████
██████████	██████████

1.4. 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 roztworu do do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym; podawany jest we wstrzyknięciach podskórnych. [13]

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). [13]

Obecnie iksekizumab w Polsce nie jest finansowany ze środków publicznych. Wnioskodawca (Eli Lilly Polska) ubiega się o finansowanie iksekizumabu w ramach wykazu leków refundowanych w części B (programy lekowe).

1.5. Założenia analizy

- W ramach analizy wyznaczono liczebność populacji nowo zakwalifikowanych pacjentów do programu lekowego dotyczącego stosowania leków biologicznych w łuszczycy. W populacji tej uwzględnieni są również pacjenci ponownie włączani do programu lekowego po ewentualnej zmianie leku biologicznego na inny lub po wystąpieniu nawrotu choroby. Nie uwzględniono pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani wcześniej, niż rozpoczyna się horyzont czasowy analizy oraz kontynuują terapię w momencie rozpoczęcia analizy ze względu na fakt, iż pacjenci ci nie będą różnicować kosztów pomiędzy scenariuszem nowym i istniejącym.
- Liczebność populacji, która będzie rozpoczynać leczenie w ramach PL, została oszacowana w oparciu o dane z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej dotyczące liczebności populacji leczonej w ramach obecnego programu lekowego [1].
- Analizę przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym, począwszy od stycznia 2018 roku.
- Udziały ustekinumabu, adalimumabu, etanerceptu oraz infliksymabu w obecnym programie lekowym oszacowano przy wykorzystaniu danych NFZ [2] oraz danych AOTMiT [3, 4] dotyczących liczby pacjentów stosujących leki biologiczne w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy.
- W scenariuszu nowym udziały iksekizumabu ustalono w oparciu o dane historyczne dotyczące zajmowania rynku przez infliksymab.
- Udziały schematów dawkowania etanerceptu przyjęto na podstawie artykułu Arcese 2010 [14].
- W analizie założono brak możliwości zmiany terapii na inny lek biologiczny, tzn. pacjent rozpoczynający leczenie danym lekiem biologicznym kontynuuje je tak długo, jak jest to możliwe.

W przypadku nawrotu choroby pacjent jest ponownie leczony tym samym preparatem, którego stosowanie doprowadziło do remisji choroby.

- Dane dotyczące średniego wieku, masy ciała i odsetka kobiet zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. W analizie ekonomicznej charakterystykę początkową populacji w zakresie średniego wieku, masy ciała i odsetka kobiet przyjęto, korzystając z publikacji Griffiths 2015 [15], opisującej wyniki badań klinicznych UNCOVER-2 i UNCOVER-3, stanowiących badania rejestracyjne dla iksekizumabu. Przy założeniu, że masa ciała w analizowanej populacji ma rozkład normalny, oszacowano odsetek pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg.
- Rozkład kohorty w danym momencie czasowym (w cyklach dwutygodniowych) w stanach: leczenie biologiczne (w fazie indukcji oraz podtrzymującej), remisja, standardowa opieka medyczna, zgon oraz nawrót (w fazie indukcji oraz podtrzymującej) w każdej terapii przyjęto na podstawie symulacji przeprowadzonej w ramach analizy ekonomicznej [16]. Na podstawie rozkładu kohorty obliczono koszty generowane przez jednego pacjenta w poszczególnych cyklach modelu.
- Analizę przeprowadzono w dwóch opcjach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia umowy podziału ryzyka, z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki.

W poniższej tabeli (Tabela 3) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 3.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Populacja dorosłych w Polsce	GUS	[17]
	Chorobowość łuszczycy	Dane epidemiologiczne Augustin 2010	[18]
	Chorobowość łuszczycy plackowatej	Dane epidemiologiczne Dubertret 2006, Kerkhof 2003	[19, 20]
	Chorzy objęci opieką w ciągu ostatnich 12 miesięcy	Lebwohl 2014	[21]
	Chorzy objęci opieką dermatologiczną	Lebwohl 2014	[21]
	Pacjenci objęci leczeniem systemowym	Feldman 2011	[22]
	Parametry określające rozkład PASI, BSA i DLQI wśród pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej	Palotai 2010	[23]
	Liczba leczonych i zakwalifikowanych do programu lekowego B.47.	Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej	[1]
Rozpowszechnienie	Udziały ustekinumabu, adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu	NFZ, AOTMiT	[1–4]
Zużycie zasobów	Schematy dawkowania ustekinumabu, adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu	Program lekowy	[11]
	Schemat dawkowania iksekizumabu	Projekt programu lekowego	[24]

	Parametr	Źródło	Referencje
Koszty	Koszt leków	Program lekowy, serwis IKARpro, Wnioskodawca (Eli Lilly Polska)	[11, 12]
	Koszty podania leków w ramach PL	Program lekowy, dane NFZ	[11, 25]
	Koszty monitorowania w ramach PL	Program lekowy, dane NFZ	[11, 26]
	Koszty standardowej terapii pacjentów	Program lekowy, dane NFZ, Analizy Weryfikacyjne AOTMiT	[3, 4, 11, 27]
	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Dane NFZ	[28]

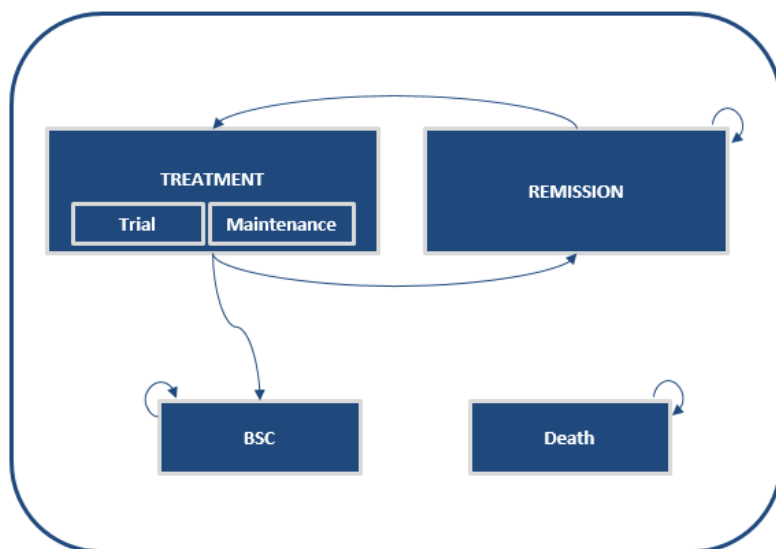
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla iksekizumabu. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej i przeprowadzono prognozę tej wartości do końca horyzontu czasowego analizy.
2. Ze względu na zapisy aktualnego programu lekowego dotyczącego leków biologicznych stosowanych w łuszczycy oraz projektu programu lekowego dla iksekizumabu oszacowano liczbę pacjentów, którzy będą kwalifikować się do terapii w ramach programu lekowego w kolejnych latach horyzontu czasowego. Dla tak wyznaczonej populacji w kolejnych krokach opisanych poniżej wyznaczono wydatki całkowite oraz wydatki inkrementalne.
3. Na podstawie dostępnych danych oszacowano rozpowszechnienie iksekizumabu oraz pozostałych interwencji uwzględnionych w analizie w populacji docelowej. W scenariuszu istniejącym założono brak zmian w rynku leków biologicznych stosowanych w łuszczycy, co oznacza również utrzymanie trendów udziałów tych leków w populacji docelowej. Udziały iksekizumabu w scenariuszu nowym określono w oparciu o historyczne dane dotyczące rozpowszechnienia infliksymabu w analogicznej populacji tj. pacjentów z łuszczycą, u których uzyskano ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami PASI>10, BSA>10 oraz DLQI>10, jako ostatniego z czterech leków refundowanych finansowanych w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy. Przy szacowaniu rozpowszechnienia iksekizumabu konserwatywnie nie uwzględniono danych w pierwszego półrocza finansowania infliksymabu ze względu na jego niewielkie rozpowszechnienie w tym okresie.
4. Określono schematy dawkowania, koszty jednostkowe związane z podaniem leku, leczeniem zdarzeń niepożądanych, koszty ponoszone na leki, koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii pacjentów z umiarkowaną i ciężką postacią łuszczycy plackowatej.
5. W celu oszacowania kosztów związanych z terapią pacjentów zastosowano rozkład kohorty pomiędzy stany zdrowia zdefiniowane w analizie ekonomicznej. Poniżej przedstawiano stany, w jakich może znaleźć się pacjent (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Stany zdrowia pacjentów z łuszczycą zdefiniowane w analizie ekonomicznej



6. Przeprowadzono symulację przebiegu terapii dla jednego pacjenta w każdym ze schematów leczenia.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2018–2019 w przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania iksekizumabu ze środków publicznych.
8. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w latach 2018–2019 dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu iksekizumabu ze środków publicznych.
9. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą. W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2010, umożliwiającego obliczenie prognozowanych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. 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.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że iksekizumab będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego począwszy od 1 stycznia 2018 roku. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [29] horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres do momentu ustalenia się stanu równowagi lub co najmniej w ciągu 2 lat od wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku [30], pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2 lata.

2.5. Populacja docelowa

Populację docelową dla preparatu Taltz® stanowią pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu lekowego: „Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego”. Do programu kwalifikowani są pacjenci spełniający łącznie następujące kryteria:

- pacjenci w wieku 18 lat i powyżej,
- pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania, lub nie tolerują innych metod leczenia ogólnego,
- pacjenci, u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami:
 - PASI większym niż 10
 - oraz BSA większym niż 10 oraz
 - DLQI większym niż 10,
- pacjenci, u których w okresie poprzedzającym kwalifikację do programu nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej:
 - leczenie metotreksatem w dawce co najmniej 15 mg/tydzień oceniane po trzech miesiącach,
 - leczenie retinoidami w dawce nie mniejszej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po dwóch miesiącach,
 - leczenie cyklosporyną w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę, oceniane po trzech miesiącach,
 - leczenie metodą PUVA (psoralen+UVA), oceniane po trzech miesiącach,

- 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.

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej analizy, w pierwszym kroku na podstawie danych GUS wyznaczono liczbę osób w Polsce powyżej 18. roku życia. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego pod kątem chorobowości łuszczycy w Polsce, nie odnaleziono wiarygodnych źródeł dotyczących polskiej populacji. W związku z tym skorzystano z wyników badań dla innych państw europejskich, które pozwoliły na wyznaczenie chorobowości łuszczycy w poszczególnych grupach wiekowych. Wyznaczone współczynniki chorobowości w grupach wiekowych skompilowano z polskimi danymi demograficznymi.

W kolejnych krokach na podstawie badań epidemiologicznych wyznaczono odsetek chorych z łuszczycą plackowatą w populacji osób z łuszczycą, odsetek pacjentów z łuszczycą objętych opieką dermatologiczną oraz odsetek pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego o współczynnikach PASI > 10 i BSA > 10% oraz DLQI > 10.

Finalnie w oszacowanej w poprzednich krokach populacji wyznaczono odsetek pacjentów, u których nie uzyskano poprawy po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej oraz u których występują przeciwwskazania i/lub nietolerancja na takie leczenie.

Tabela 4.
Liczebność populacji docelowej w 2016 roku

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja dorosłych w Polsce	31 532 051	GUS [17]
Chorobowość łuszczycy w Polsce	3,11%	Augustin 2010 [18]
Odsetek pacjentów z łuszczycą plackowatej	76,49%	Dubertret 2006 [19], Kerhof 2003 [20]
Odsetek pacjentów objętych opieką dermatologiczną	35,42%	Kerkof 2003 [20]
Odsetek pacjentów z łuszczycą od umiarkowanej do ciężkiej	43,15%	Palotai 2010 [23]
Odsetek pacjentów z umiarkowaną/ciężką łuszczycą leczonych systemowo	58,00%	Palotai 2010 [23]
Odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia systemowego	19,80%	Feldman 2011 [22]
Populacja ogólna		10 765

W ramach analizy danych dotyczących liczebności pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego odnaleziono dane z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej [1] oraz dane NFZ dotyczące liczebności populacji w obecnym programie lekowym dotyczącym stosowania leków biologicznych w łuszczycy [2–4]. Odnalezione dane wskazują na znacznie niższą liczbę pacjentów stosujących leki biologiczne w ramach programu

lekowego, niż wynikałoby to z oszacowania epidemiologicznego. Należy przypuszczać, że większość pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego nie podejmuje leczenia biologicznego w Polsce. Najprawdopodobniej wynika to z ograniczeń systemowych w Polsce. Dodatkowo prawdopodobnym jest, iż część pacjentów pomimo spełnienia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego nie jest informowana o możliwości rozpoczęcia tego typu leczenia.

Aktualnie w całej populacji docelowej analizy leki biologiczne są finansowane ze środków publicznych, przy czym należy podkreślić, że jedyną opcją terapeutyczną dostępną w populacji pacjentów z PASI pomiędzy 10 a 18 jest infliksymab podawany dożylnie. Wprowadzenie kolejnego leku biologicznego na wykaz leków refundowanych (aktualnie w ramach programu lekowego finansowane są cztery substancje) najprawdopodobniej nie wpłynie na zmianę ogólnej liczby pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego. W konsekwencji w analizie przeprowadzono oszacowania oparte na danych dotyczących liczby pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego w kolejnych latach. Wyniki oszacowania epidemiologicznego przedstawiono poglądowo, w celu zobrazowania skali problemu zdrowotnego w Polsce.

Liczba pacjentów z populacji docelowej stosujących aktualnie iksekizumab wynosi 0.

2.6. Populacja osób zakwalifikowanych do programu lekowego

Zgodnie ze sprawozdaniem z działalności Narodowego funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 roku [2] liczba osób leczonych w programie lekowym „Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (ICD-10 L 40.0)” wynosi 431 pacjentów i jest znacznie niższa niż liczebność populacji docelowej oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych. Stąd też, aby oszacować liczbę osób nowo kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego, zdecydowano się skorzystać z danych dotyczących liczby wniosków zakwalifikowanych pozytywnie do terapii lekami biologicznymi w ramach obowiązującego PL. Na podstawie dostępnych informacji z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej [1], oszacowano liczebność populacji osób kwalifikujących się do proponowanego PL (Tabela 5, Tabela 6).

Tabela 5.
Dane z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej

Data	Protokół	Liczba wniosków zakwalifikowanych pozytywnie	Data	Protokół	Liczba wniosków zakwalifikowanych pozytywnie
24.06.2013	nr 3	55	26.01.2015	nr 18	10
29.07.2013	nr 4	12	01.02.2015	nr 19	8
26.08.2013	nr 5	14	01.03.2015	nr 19	19
30.09.2013	nr 6	13	27.04.2015	nr 19	7
28.10.2013	nr 7	20	01.05.2015	nr 20	18
25.11.2013	nr 8	17	01.06.2015	nr 20	11

Data	Protokół	Liczba wniosków zakwalifikowanych pozytywnie	Data	Protokół	Liczba wniosków zakwalifikowanych pozytywnie
25.01.2014	nr 9	25	01.07.2015	nr 20	22
24.02.2014	nr 10	23	01.08.2015	nr 20	3
31.03.2014	nr 11	23	01.09.2015	nr 20	13
28.04.2014	nr 12	1	26.10.2015	nr 20	10
26.05.2014	nr 13	29	01.11.2015	nr 21	11
30.06.2014	nr 14	21	01.12.2015	nr 21	10
29.09.2014	nr 15	49	01.01.2016	nr 21	11
27.10.2014	nr 16	18	01.02.2016	nr 21	13
24.11.2014	nr 17	13	29.03.2016	nr 21	13
01.12.2014	nr 18	10			

Na podstawie powyższych danych oszacowano, że średnia roczna liczba osób zakwalifikowanych do PL wyniosła 168, a tygodniowo ok. 3 osoby. W oparciu o te dane oszacowano liczebność populacji pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego. Liczba wniosków zakwalifikowanych pozytywnie dotyczy również pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego ponownie po wystąpieniu nawrotu choroby. Oszacowana liczba osób rozpoczynających leczenie w proponowanym PL jest nieznacznie zawyżona, ponieważ do leczenia etanerceptem w obecnym PL również mogą kwalifikować się dzieci w wieku 6 lat i powyżej.

W analizie uwzględniono jedynie pacjentów nowo zakwalifikowanych do PL w danym roku, ponieważ tylko ci pacjenci będą generować różnice w kosztach pomiędzy scenariuszem istniejącym i nowym.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano wariant maksymalny (wariant A2) oraz minimalny (wariant A1) liczby nowo zakwalifikowanych osób tj. +/- 10% w porównaniu do analizy podstawowej.

Poniżej zamieszczono liczbę nowo zakwalifikowanych osób do PL w latach 2018–2019 (Tabela 6).

Tabela 6.
Prognozowana liczba nowo zakwalifikowanych osób do PL w latach 2018–2019

Scenariusz	2018	2019
Analiza podstawowa	168	168
Analiza wrażliwości (wariant A1)	152	152
Analiza wrażliwości (wariant A2)	185	185

2.7. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może zostać zastosowana

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [13] iksekizumab jest wskazany do stosowania w ramach leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej u dorosłych wymagających leczenia ogólnego. Na podstawie rekomendacji ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego w leczeniu łuszczycy [31] w analizie przyjęto, że pacjenci o wskaźnikach PASI > 10 i/lub BSA > 10% oraz DLQI > 10 chorują na łuszczycę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

W celu oszacowania populacji pacjentów spełniających wskazania rejestracyjne iksekizumabu, w pierwszym kroku na podstawie danych GUS wyznaczono liczbę osób w Polsce powyżej 18. roku życia. W wyniku przeprowadzonego pod kątem chorobowości łuszczycy w Polsce przeglądu systematycznego nie odnaleziono wiarygodnych źródeł dotyczących polskiej populacji. W związku z tym skorzystano z wyników badania dla innych państw europejskich, które pozwoliły na wyznaczenie chorobowości łuszczycy w poszczególnych grupach wiekowych. Wyznaczone współczynniki chorobowości w grupach wiekowych skompilowano z polskimi danymi demograficznymi. W kolejnym kroku na podstawie danych prezentowanych w publikacji Palotai 2010 wyznaczono odsetek pacjentów od umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy o współczynnikach PASI > 10 i/lub BSA > 10% oraz DLQI > 10.

Szczegółowy opis danych wraz ze sposobem przeprowadzenia obliczeń przedstawiono w aneksie (rozd. A.2).

W wyniku powyższych oszacowań, ostateczna liczba chorych na łuszczycę ze wskazaniami do stosowania produktu leczniczego Taltz® będzie wynosić około 335 095 osób (Tabela 7).

Tabela 7.
Liczebność populacji ogólnej

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja dorosłych w Polsce	31 535 444	GUS [17]
Chorobowość łuszczycy w Polsce	3,11%	Augustin 2010 [18]
Odsetek łuszczycy plackowatej	76,49%	Dubertret 2006 [19], Kerhof 2003 [20]
Odsetek pacjentów z umiarkowaną/ciężką łuszczycą leczonych systemowo	43,15%	Palotai 2010 [23]
Populacja ogólna	335 095	

W praktyce klinicznej liczba osób, które mogłyby przyjmować iksekizumab, jest prawdopodobnie znacznie niższa. Wskazania rejestracyjne leku są szersze, niż w proponowanym programie lekowym. Zgodnie z PL do leczenia iksekizumabem kwalifikują się pacjenci spełniający między innymi kryteria: u których uzyskano następującą ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami PASI > 10 i BSA > 10 i DLQI > 10, oraz dodatkowo stwierdzono brak efektywności leczenia co najmniej dwoma innymi metodami terapii systemowej (metotreksatem cyklosporyną, retinoidami lub PUVA) lub mają

potwierdzone przeciwwskazania do zastosowania wyżej wymienionych metod leczenia lub w czasie leczenia wymienionymi metodami wystąpiły działania niepożądane uniemożliwiające kontynuowanie leczenia.

2.8. Rozpowszechnienie leków biologicznych w populacji docelowej

2.8.1. Scenariusz istniejący

W celu oszacowania udziałów ustekinumabu, adalimumabu, etanerceptu oraz infliksymabu w grupie pacjentów zakwalifikowanych do PL, przeanalizowano dane prezentowane przez AOTMiT [3, 4], informacje podane podczas posiedzenia Zespołu Parlamentarnego ds. Łuszczycy [32] oraz dane zawarte w sprawozdaniu z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 roku [2] (Tabela 8).

Tabela 8.
Udziały leków biologicznych w populacji docelowej

Rok	2013 ^a	2014 ^a	24 IX 2014 ^b	2015 ^a	2016 I półrocze ^c
Ustekinumab	78,16%	62,15%	56%	48,12%	39,68%
Adalimumab	21,84%	37,85%	44%	50,78%	51,28%
Etanercept	0,00%	0,00%	0,00%	0,44%	2,32%
Infliksymab	0,00%	0,00%	0,00%	0,67%	6,73%

a) na podstawie danych AOTMiT

b) na podstawie informacji podanych podczas posiedzenia Zespołu Parlamentarnego ds. Łuszczycy

c) na podstawie danych NFZ

Adalimumab oraz ustekinumab są najdłużej finansowanymi lekami w ramach PL, ich udziały są znacznie wyższe w porównaniu do pozostałych leków biologicznych w PL. Z powyższych danych (Tabela 8) można zaobserwować, że w latach 2013–2014 udziały ustekinumabu maleją na rzecz udziałów adalimumabu. Udziały etanerceptu oraz infliksymabu są niewielkie, najprawdopodobniej ze względu na krótszy okres refundacji w ramach PL. Adalimumab, ustekinumab oraz etanercept refundowane są dla pacjentów z postacią łuszczycy ze wskaźnikami PASI > 18, BSA > 10 oraz DLQI > 10, etanercept dodatkowo może być stosowany u dzieci w wieku 6 lat i więcej. Infliksymab ma zastosowanie dla szerszej populacji niż pozostałe leki biologiczne, ponieważ w ramach PL refundowany jest również dla pacjentów ze wskaźnikiem PASI pomiędzy 10 a 18. Z analizy dostępnych danych wynika, że udziały ustekinumabu wciąż maleją na rzecz udziałów adalimumabu, natomiast ich łączne udziały w niewielkim stopniu maleją na rzecz infliksymabu oraz etanerceptu. Dodatkowo infliksymab jest refundowany w ramach PL od lipca 2015, etanercept od listopada 2014. Z dostępnych danych wynika, że infliksymab i etanercept w większym stopniu zastępują ustekinumab, niż adalimumab.

W konsekwencji udziały leków biologicznych w scenariuszu istniejącym oszacowano w kilku etapach. W pierwszym etapie przeprowadzono prognozę udziałów infliksymabu i etanerceptu na kolejne lata. Ze względu na niewielką próbkę danych dla infliksymabu (i etanerceptu), prognoza ich udziałów jest

obarczona większą niepewnością, niż pozostałych leków biologicznych. W związku z tym udziały infliksymabu i etanerceptu poddano szerokiej analizie wrażliwości. W analizie podstawowej założono, że udziały infliksymabu i etanerceptu będą rosły logarytmicznie. W analizie wrażliwości przetestowano warianty, w których udziały etanerceptu i infliksymabu rosną liniowo. Szczegółowy opis rozważanych scenariuszy przedstawiono w kolejnym podrozdziale.

W kolejnym kroku modelowano udziały adalimumabu i ustekinumabu (przy założeniu, że stanowią one 100% rynku). Udziały ustekinumabu modelowano przy założeniu trendu wykładniczego, jako że wykazywały znaczny spadek w kolejnych latach (do roku 2019 włącznie), zaś adalimumab oszacowano jako dopełnienie ustekinumabu do jedności. Tak wyprognozowane udziały przeskalowano, aby sumaryczne rozpowszechnienie adalimumabu i ustekinumabu dopełniało sumaryczne rozpowszechnienie etanerceptu i infliksymabu wyprognozowane w poprzednim kroku. Skalowanie przeprowadzono w sposób zachowujący proporcje pomiędzy adalimumabem i ustekinumabem uzyskane w prognozie ich udziałów w rynku traktowanym jako całość.

Rozpowszechnienie leków biologicznych w aktualnym programie lekowym, uwzględnione w analizie w scenariuszu istniejącym przedstawiono w rozdziale 2.8.1 (Tabela 9).

2.8.2. Scenariusz nowy

Pacjenci z populacji docelowej od lipca 2015 roku mogą być leczeni infliksymabem w ramach programu lekowego. Infliksymab jest ostatnim z czterech leków biologicznych dopuszczonym do finansowania ze środków publicznych. Udziały infliksymabu mogą być w dużej mierze zdeterminowane przez względnie stabilną sytuację i wcześniejszą dostępność do leczenia biologicznego w ramach omawianego programu lekowego. Z tego względu w analizie założono, że udziały iksekizumabu w scenariuszu nowym będą kształtowały się analogicznie, jak miało to miejsce w przypadku zajmowania rynku leków biologicznych stosowanych w łuszczycy przez infliksymab. Dodatkowo przed rozpoczęciem refundacji infliksymabu refundacja leków biologicznych w ramach programu lekowego ograniczona była do pacjentów spełniających kryterium PASI>18, zaś infliksymab może być stosowany również w populacji pacjentów z PASI pomiędzy 10 a 18, a zatem populacja docelowa iksekizumabu jest zbieżna z populacją docelową infliksymabu.

Ze względu na znikomą wartość udziałów infliksymabu w pierwszym półroczu refundacji (0,67%) w analizie konserwatywnie nie uwzględniono pierwszego półrocza refundacji infliksymabu w szacowaniu rozpowszechnienia iksekizumabu. W konsekwencji założeń przyjętych w scenariuszu istniejącym odnośnie udziałów infliksymabu, udziały iksekizumabu w analizie podstawowej rosną zgodnie z trendem logarytmicznym,

Ze względu na stosunkowo krótki czas od rozpoczęcia refundacji infliksymabu (i etanerceptu), prognoza ich udziałów jest obarczona większą niepewnością, niż pozostałych leków biologicznych. W związku z tym udziały infliksymabu i etanerceptu (i w konsekwencji również udziały iksekizumabu w scenariuszu

nowym) poddano szerokiej analizie wrażliwości. W analizie wrażliwości przetestowano scenariusze, w których udziały:

- etanerceptu, infliksymabu rosną liniowo, natomiast iksekizumabu logarytmicznie (wariant B1),
- etanerceptu, infliksymabu rosną logarytmicznie, natomiast iksekizumabu liniowo (wariant B2),
- etanerceptu, infliksymabu i iksekizumabu rosną liniowo (wariant B3).

W analizie założono, że iksekizumab będzie proporcjonalnie wypierał leki dostępne w obecnym programie (im więcej dany lek biologiczny zajmuje rynku w scenariuszu istniejącym, tym większa część udziału iksekizumabu będzie pochodziła z zastępowania tego leku). W ramach analizy klinicznej [33] i ekonomicznej [16] jako główny komparator wskazano ustekinumab, biorąc pod uwagę dane odnośnie do sposobu podania, mechanizmu działania, a także rozpowszechnienia leków biologicznych stosowanych w łuszczycy w Polsce. Pozostałe leki biologiczne finansowane ze środków publicznych w leczeniu łuszczycy uwzględniono jako komparatory dodatkowe. W związku z tym w niniejszej analizie w ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym założono wypieranie w pierwszej kolejności ustekinumabu, a następnie pozostałych leków proporcjonalnie do ich udziałów w rynku (wariant C1).

Poniżej przedstawiono rozpowszechnienie leków biologicznych w proponowanym programie lekowym, uwzględnione w analizie w scenariuszu nowym (Tabela 9). Ze względu na fakt, iż rozpowszechnienie leków w scenariuszu istniejącym również wpływa na rozpowszechnienie leków w scenariuszu nowym, w tabeli przedstawiono również udziały leków biologicznych w scenariuszu istniejącym.

Tabela 9.
Prognoza udziałów leków biologicznych w PL

Interwencja	2018	2019	2018	2019
	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
Analiza podstawowa				
Iksekizumab	0,00%	0,00%	■	■
Ustekinumab	18,00%	13,44%	■	■
Adalimumab	53,75%	53,93%	■	■
Etanercept	6,86%	7,89%	■	■
Infliksymab	21,40%	24,73%	■	■
Analiza wrażliwości (wariant B1)				
Iksekizumab	0,00%	0,00%	■	■
Ustekinumab	12,86%	7,06%	■	■
Adalimumab	38,39%	28,31%	■	■
Etanercept	11,70%	15,46%	■	■
Infliksymab	37,05%	49,17%	■	■

Interwencja	2018	2019	2018	2019
	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
Analiza wrażliwości (wariant B2)				
Iksekizumab	0,00%	0,00%	■	■
Ustekinumab	18,00%	13,44%	■	■
Adalimumab	53,75%	53,93%	■	■
Etanercept	6,86%	7,89%	■	■
Infliksymab	21,40%	24,73%	■	■
Analiza wrażliwości (wariant B3)				
Iksekizumab	0,00%	0,00%	■	■
Ustekinumab	12,86%	7,06%	■	■
Adalimumab	38,39%	28,31%	■	■
Etanercept	11,70%	15,46%	■	■
Infliksymab	37,05%	49,17%	■	■
Analiza wrażliwości (wariant C1)				
Iksekizumab	0,00%	0,00%	■	■
Ustekinumab	18,00%	13,44%	■	■
Adalimumab	53,75%	53,93%	■	■
Etanercept	6,86%	7,89%	■	■
Infliksymab	21,40%	24,73%	■	■

Aktualnie w Polsce nier refundowany jest sekukinumab, lek o tym samym mechanizmie działania i sposobie podania co iksekizumab (inhibitory IL-17A podawane podskórnie), dla którego złożony wniosek refundacyjny obejmował populację z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej (PASI >10, BSA >10 oraz DLQI >10). W związku z powyższym w pliku obliczeniowym analizy uwzględniono możliwość modelowania udziałów sekukinumabu w rynku leków biologicznych w Polsce. Założenia dotyczące modelowania pacjentów stosujących sekukinumab oraz kosztów sekukinumabu zaczerpnięto z przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

2.9. Dawkowanie

2.9.1. Schematy dawkowania

Dawkowanie adalimumabu, ustekinumabu, etanerceptu oraz infliksymabu przyjęto zgodnie z istniejącym programem lekowym [11]. W przypadku dawkowania iksekizumabu oparto się o zapisy projektu programu lekowego [24]. Wszystkie określone w ten sposób dane są zbieżne z zapisami odpowiednich charakterystyk produktu leczniczego [34–39].

Tabela 10.
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
Infliksymbab	5 mg/kg	Tydzień 0, 2, 6, następnie co 8 tyg.	14 tygodni	96 tygodni	3	11

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

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

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

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

Udziały poszczególnych schematów dawkowania przyjęto zgodnie z analizą ekonomiczną [16], w której przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie zasobów Internetu. W wyniku przeprowadzonych prac odnaleziono badania Puig 2012 [40] oraz Arcese 2010 [14], w których stosowano trzy schematy dawkowania etanerceptu:

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

W analizie przyjęto, że odsetki pacjentów stosujących etanerceptu 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 i Arcese 2010. Obowiązujący program lekowy nie umożliwia jednak ciągłego stosowania etanerceptu 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 etanercept w dawce 50 mg 2x/tydzień w powyższych badaniach ważone odpowiednio udziałami terapii 25 mg 2x/tydzień i 50 mg 1x/tydzień.

Rozkład pacjentów pomiędzy wyróżnione schematy etanerceptu przedstawiono poniżej.

Tabela 11.
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%

2.9.2. Masa ciała pacjentów

Ze względu na fakt, że dawka infliksymabu oraz ustekinumabu zależy od masy ciała pacjenta, wyznaczono średnią masę ciała w analizowanej populacji. W tym celu skorzystano z wyników analizy ekonomicznej [16]. W analizie ekonomicznej charakterystykę masy ciała pacjentów przyjęto korzystając z publikacji Griffiths 2015 [15], opisującej wyniki badań klinicznych UNCOVER-2 i UNCOVER-3, stanowiących badanie rejestracyjne dla iksekizumabu. Przy założeniu, że masa ciała w analizowanej populacji ma rozkład normalny, oszacowano odsetek pacjentów z masą ciała powyżej 100 kg.

Tabela 12.
Średnia masa ciała oraz odsetek osób z masą ciała powyżej 100 kg pacjentów z populacji docelowej

Średnia masa ciała [kg]	Odsetek osób z masą ciała powyżej 100 kg	Źródło
91,34	35%	Analiza ekonomiczna [16]

2.10. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe związane z programem lekowym:

- koszt kwalifikacji do programu lekowego,
- koszt iksekizumabu,
- koszt leków finansowanych w ramach programu lekowego B.47. Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, tj. adalimumambu, etanerceptu, ustekinumabu i infliksymabu,
- koszt podania leków,
- koszt monitorowania terapii,
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszt opieki standardowej.

2.10.1. Koszty leków

Koszt iksekizumabu

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

Tabela 13.
Cena iksekizumabu

Nazwa leku	Opakowanie	Cena zbytu netto	Cena hurtowa brutto	Zwrot	Cena z RSS
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W analizie założono, że iksekizumab finansowany będzie w ramach nowoutworzonej grupy limitowej zawierającej jedną substancję czynną i w konsekwencji będzie stanowił sam dla siebie podstawę limitu. Biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej [33], wskazującej na wyższą efektywność iksekizumabu w porównaniu do komparatorów, podejście takie jest uzasadnione aktualną sytuacją leków biologicznych na wykazie leków refundowanych – każdy z leków biologicznych stosowanych w łuszczycy tworzy odrębną grupę limitową. We wnioskowanym wskazaniu obecnie nie ma leków refundowanych o tej samej lub innej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym i zbliżonym mechanizmie działania do iksekizumabu (brak finansowania ze środków publicznych innych leków blokujących interleukinę 17) – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 2 ustawy refundacyjnej [30] zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

Nie zidentyfikowano grupy limitowej, w której byłyby leki uzyskujące podobny efekt zdrowotny lub podobny dodatkowy efekt zdrowotny do iksekizumabu, pomimo odmiennych mechanizmów działania leków – brak spełnienia kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy refundacyjnej [30] zezwalających na kwalifikację do istniejącej grupy limitowej.

W Analizie klinicznej wykazano dodatkowe efekty zdrowotne iksekizumabu w porównaniu do dotychczas refundowanych terapii ustekinumabem oraz inhibitorami TNF α – spełnienie kryteriów wymienionych w art. 15 ust. 3 pkt 1 ustawy zezwalających na utworzenie nowej grupy limitowej.

Preparat Taltz® jest lekiem, co oznacza, że art. 15 ust. 3 pkt 3 ustawy refundacyjnej [30] odnoszący się do środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego nie znajduje zastosowania.

W związku z powyższym, wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej grupy limitowej.

Koszty pozostałych leków biologicznych

Koszty ustekinumabu, adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu 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 2017 r. [41]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 14).

Tabela 14.
Ceny interwencji alternatywnych uwzględnione w analizie

Substancja czynna	EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena za mg
Adalimumab	5909990005055	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	4 155,84 zł	4 363,63 zł	54,55 zł
	5713219479295	Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	2 997,00 zł	3 146,85 zł	15,73 zł
	5713219479288	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	2 997,00 zł	3 146,85 zł	15,73 zł
Etanercept	5909990618255	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	3 996,00 zł	4 195,80 zł	20,98 zł
	5909990712755	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	3 996,00 zł	4 195,80 zł	20,98 zł
	5909990777938	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	1 998,00 zł	2 097,90 zł	20,98 zł
Infliksymab	5909991086305	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 436,40 zł	1 508,22 zł	15,08 zł
Ustekinumab	5909997077505	Stelara, roztwór do wstrzykiwań, 45 mg	12 362,76 zł	12 980,90 zł	288,46 zł

W opcji analizy bez uwzględnienia RSS koszty poszczególnych leków uwzględnionych w analizie ponoszone przez NFZ przyjęto na podstawie wykazu leków refundowanych w wysokości limitu finansowania. Szczegóły na temat danych odnośnie limitów finansowania analizowanych leków biologicznych przyjęto na podstawie informacji raportowanych w serwisie IKAR pro [12] i zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 15).

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 zostały wyznaczone w oparciu o najbardziej aktualne dane tj. za okres 12.2015–11.2016 (Tabela 15) jako iloraz całkowitej kwoty refundacji i łącznej sprzedaży opakowań. W przypadku, gdy w danym roku dochodziło do zmiany podstawy limitu, porównano dane przed i po nastąpieniu zmiany. Jeśli dochodziło do zmniejszenia realnych kosztów NFZ ponoszonych na refundację, w takim przypadku do średniej uwzględniono jedynie okres po zmianie podstawy limitu. Jeśli po zmianie limitu finansowania nie dochodziło do zmniejszenia realnych kosztów NFZ ponoszonych na refundację, w analizie nie zmieniono okresu czasu uwzględnionego do wyznaczenia wartości średniej.

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.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące sprzedaży i kosztów realnych ponoszonych przez NFZ na leki biologiczne. Należy podkreślić, że sposób raportowania danych przez NFZ nie pozwala na wyodrębnienie sprzedaży leków w ramach konkretnego programu lekowego. Przedstawione dane obejmują sprzedaż we wszystkich programach lekowych, w których dostępne są leki biologiczne i może nie odzwierciedlać w pełni sytuacji rynku leków biologicznych stosowanych w łuszczycy.

Tabela 15.
Koszt opakowania, sprzedaż opakowań oraz łączna kwota refundacji poszczególnych leków biologicznych uwzględnionych w analizie

Substancja czynna	EAN	Nazwa, postać i dawka leku	Sprzedaż opakowań	Kwota refundacji
Adalimumab	5909990005055	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	31 998,56	113 536 307,37 zł
	5713219479295	Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	126,50	335 242,71 zł
	5713219479288	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	-	-
Etanercept	5909990618255	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	3 581,75	11 338 404,55 zł
	5909990712755	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	5 078,90	16 051 741,82 zł
	5909990777938	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	886,41	1 383 026,84 zł
Infliksymab	5909991086305	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	9 956,35	11 467 820,82 zł
Ustekinumab	5909997077505	Stelara, roztwór do wstrzykiwań, 45 mg	864,89	7 953 227,95 zł

Podsumowanie z cenami leków biologicznych za opakowanie przyjętymi w opcji bez uwzględnienia RSS (na podstawie wykazu leków refundowanych) oraz z uwzględnieniem RSS (na podstawie komunikatów DGL) przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 16).

Tabela 16.
Koszt leków biologicznych przyjęty w analizie

Substancja czynna	Bez uwzględnienia RSS	Z uwzględnieniem RSS
Adalimumab	4 363,63 zł	3 548,17 zł
Etanercept 25 mg	1 573,43 zł	1 573,43 zł
Etanercept 50 mg	3 146,85 zł	2 650,14 zł
Infliksymab	1 508,22 zł	1 151,81 zł
Ustekinumab	12 980,90 zł	9 195,65 zł

2.10.2. Koszty podania leków

Oszacowanie kosztów podania leków zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [16]. Szczegółowy opis oszacowania kosztów podania leków znajduje się w analizie ekonomicznej.

W analizie podstawowej przyjęto, że podanie iksekizumabu, etanerceptu, adalimumabu oraz ustekinumabu finansowane będzie w ramach świadczenia - przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu lekowego. W przypadku infliksymabu, zgodnie z zapisami zawartymi w uwagach do analizy weryfikacyjnej dotyczącej refundacji preparatu Remsima® [4] założono, że 2/3 pacjentów będzie otrzymywać infliksymab podczas hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu oraz 1/3 pacjentów w trybie ambulatoryjnym.

Dodatkowo, w analizie wrażliwości przetestowano warianty:

- 100% podań iksekizumabu, adalimumabu, etanerceptu oraz ustekinumabu wykonywanych będzie przez pacjenta we własnym zakresie (brak kosztów podania leku) oraz 100% podań infliksymabu będzie mieć miejsce w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonywaniem programu,
- 100% podań infliksymabu będzie mieć miejsce w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu.

Poniżej przedstawiono koszty podania leków uwzględnione w niniejszej analizie (Tabela 17).

Tabela 17.
Koszty podania leków biologicznych przyjęte w niniejszej analizie

Wariant analizy	Lek	Koszt podania leku	Sposób podania
Analiza podstawowa	IXE, ADA, ETA, UST	104,00 zł	Ambulatorium
	INF	347,88 zł	Ambulatorium/hospitalizacja ^a

Wariant analizy	Lek	Koszt podania leku	Sposób podania
Wariant minimalny (D1)	IXE, ADA, ETA, UST	0 zł	We własnym zakresie
	INF	104,00 zł	Ambulatorium
Wariant maksymalny (D2)	IXE, ADA, ETA, UST	104,00	Ambulatorium
	INF	468,00	Hospitalizacja

a) ambulatorium = 33,33%, hospitalizacja = 66,67%

2.10.3. Koszty kwalifikacji do leczenia w ramach programu lekowego

W analizie wpływu na budżet koszt kwalifikacji naliczany jest dla wszystkich zakwalifikowanych pacjentów (na początku leczenia oraz w momencie ponownej kwalifikacji po wystąpieniu nawrotu). Oszacowanie kosztów kwalifikacji do terapii lekami biologicznymi zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [16]. 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) [26]. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
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

2.10.4. Koszty monitorowania leczenia w ramach programu lekowego

Monitorowanie terapii lekami biologicznymi opłacane jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego leczenia łuszczycy. Oszacowanie kosztów monitorowania terapii lekami biologicznymi zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [16]. Koszt monitorowania 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) [26]. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej (Tabela 19).

Tabela 19.
Koszt monitorowania w ramach PL

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu	Koszt świadczenia
Diagnostyka w programie leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	5.08.08.0000054	14,4	52,00 zł	748,80 zł

2.10.5. Koszty opieki standardowej

Oszacowanie kosztów opieki standardowej zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [16], w której koszty standardowej terapii szacowano w podziale grupy:

- pacjentów, u których stwierdzono remisję choroby i/lub przekroczenie dopuszczalnego czasu leczenia w PL,
- pacjentów, u których stwierdzono brak lub utratę odpowiedzi na leczenie lekami biologicznymi.

Szczegółowy opis oszacowania kosztów opieki standardowej przedstawiono w analizie ekonomicznej [16]. Poniżej przedstawiono koszty opieki standardowej uwzględnione w analizie (Tabela 20).

Tabela 20.
Koszty opieki standardowej uwzględnione w analizie

Wariant	NFZ	NFZ + pacjent
Roczny koszt remisji		
Analiza podstawowa	662,47 zł	678,84 zł
Wariant minimalny (E1)	470,58 zł	474,00 zł
Wariant maksymalny (E2)	854,36 zł	883,69 zł
Roczny koszt opieki standardowej u pacjentów z brakiem/utratą odpowiedzi na leczenie		
Analiza podstawowa	5 047,92 zł	5 078,04 zł
Wariant minimalny (F1)	1 162,18 zł	1 201,91 zł
Wariant maksymalny (F2)	8 933,66 zł	8 954,16 zł

2.10.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Oszacowanie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [17] przy uwzględnieniu częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Szczegółowy opis oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w dokumencie źródłowym. Poniżej przedstawiono koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie (Tabela 21).

Tabela 21.
Roczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na pacjenta uwzględniony w analizie

Interwencja	Roczny koszt nowotworu skóry innego niż czerniak	Roczny koszt nowotworu innego niż NMCS	Roczny koszt ciężkich zakażeń	Całkowity roczny koszt zdarzeń niepożądanych
Iksekizumab	7,14 zł	5,24 zł	71,17 zł	83,56 zł
Adalimumab	9,90 zł	12,83 zł	194,42 zł	217,16 zł
Etanercept	36,13 zł	1,22 zł	192,17 zł	229,52 zł
Infliksymab	5,10 zł	0,00 zł	206,78 zł	211,89 zł
Ustekinumab	6,63 zł	2,10 zł	37,46 zł	46,19 zł

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych wyznaczono przy uwzględnieniu częstości ich występowania

3. WYNIKI ANALIZY

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy w wariantach podstawowym. W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Taltz® nie będzie finansowany ze środków publicznych. W scenariuszu nowym założono, że preparat Taltz® od 1 stycznia 2018 roku będzie refundowany w ramach programu lekowego leczenia łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

3.1. Populacja docelowa

3.1.1. Scenariusz istniejący

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie w scenariuszu aktualnym wynosi 168 osób rocznie. W scenariuszu istniejącym przyjęto, że żaden pacjent nie będzie leczony iksekizumabem. Szczegółowe dane z podziałem na analizowane interwencje przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.
Liczba nowo zakwalifikowanych pacjentów w latach 2018–2019 – scenariusz istniejący

Liczba pacjentów	2018	2019
Iksekizumab	0	0
Adalimumab	91	91
Ustekinumab	30	23
Etanercept	12	13
Inflixymab	36	42
Razem	168	168

3.1.2. Scenariusz nowy

Prognozowana liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie w scenariuszu prognozowanym wynosi 168 osób rocznie. [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe dane z podziałem na analizowane interwencje przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 23).

Tabela 23.
Liczba nowo zakwalifikowanych pacjentów w latach 2018–2019 – scenariusz nowy

Liczba pacjentów	2018	2019
Iksekizumab	■	■
Adalimumab	■	■
Ustekinumab	■	■

Liczba pacjentów	2018	2019
Etanercept	■	■
Infliksymab	■	■
Razem	168	168

3.2. Scenariusz istniejący

3.2.1. Wydatki przy uwzględnieniu RSS

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

Tabela 24.
Wydatki w scenariuszu istniejącym – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	2018	2019	2018	2019
Leki, w tym:	■	■	■	■
Iksekizumab	■	■	■	■
Adalimumab	■	■	■	■
Ustekinumab	■	■	■	■
Etanercept	■	■	■	■
Infliksymab	■	■	■	■
Pozostałe koszty, w tym:	■	■	■	■
Koszty podania	■	■	■	■
Koszty kwalifikacji	■	■	■	■
Koszty monitorowania	■	■	■	■
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	■	■	■	■
Koszty remisji	■	■	■	■
Koszty opieki standardowej	■	■	■	■
Wydatki całkowite	■	■	■	■

3.2.2. Wydatki przy braku uwzględnienia RSS

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

Tabela 25.
Wydatki w scenariuszu istniejącym – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	2018	2019	2018	2019
Leki, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Iksekizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Adalimumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ustekinumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Etanercept	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Infliksymab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kwalifikacji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty remisji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty opieki standardowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.3. Scenariusz nowy

3.3.1. Wydatki przy uwzględnieniu RSS

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

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

Tabela 26.
Wydatki w scenariuszu nowym – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	2018	2019	2018	2019
Leki, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Iksekizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Adalimumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ustekinumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Etanercept	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Infliksymab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty podania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty kwalifikacji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty remisji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty opieki standardowej	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wydatki całkowite	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.3.2. Wydatki przy braku uwzględnienia RSS

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

Tabela 27.
Wydatki w scenariuszu nowym – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	2018	2019	2018	2019
Leki, w tym:	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	2018	2019	2018	2019
Iksekizumab				
Adalimumab				
Ustekinumab				
Etanercept				
Inflixymab				
Pozostałe koszty, w tym:				
Koszty podania				
Koszty kwalifikacji				
Koszty monitorowania				
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty remisji				
Koszty opieki standardowej				
Wydatki całkowite				

3.4. Wydatki inkrementalne

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Taltz® ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów.

3.4.1. Wydatki przy uwzględnieniu RSS

Tabela 28.
Wydatki inkrementalne – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS

Kategoria	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	2018	2019	2018	2019
Leki, w tym:				
Iksekizumab				
Adalimumab				
Ustekinumab				

Kategoria	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	2018	2019	2018	2019
Etanercept				
Infliksymab				
Pozostałe koszty, w tym:				
Koszty podania				
Koszty kwalifikacji				
Koszty monitorowania				
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				
Koszty remisji				
Koszty opieki standardowej				
Wydatki całkowite				

3.4.2. Wydatki przy braku uwzględnienia RSS

Tabela 29.
Wydatki inkrementalne – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	2018	2019	2018	2019
Leki, w tym:				
Iksekizumab				
Adalimumab				
Ustekinumab				
Etanercept				
Infliksymab				
Pozostałe koszty, w tym:				
Koszty podania				
Koszty kwalifikacji				
Koszty monitorowania				
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych				

Kategoria	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	2018	2019	2018	2019
Koszty remisji	■	■	■	■
Koszty opieki standardowej	■	■	■	■
Wydatki całkowite	■	■	■	■

3.5. Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej analizy wpływu na budżet.

Tabela 30.
Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2018	2019
Liczba pacjentów rozpoczynających terapię iksekizumabem		
Scenariusz istniejący	0	0
Scenariusz nowy	■	■
Liczba pacjentów z populacji docelowej rozpoczynających leczenie		
Scenariusz istniejący	168	168
Scenariusz nowy	168	168

Tabela 31.
Podsumowanie wyników analizy – wydatki

Kategoria	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ+pacjent	
	2018	2019	2018	2019
Scenariusz istniejący	Z RSS	■	■	■
	Bez RSS	■	■	■
Scenariusz nowy	Z RSS	■	■	■
	Bez RSS	■	■	■
Wydatki inkrementalne	Z RSS	■	■	■
	Bez RSS	■	■	■

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Produkt leczniczy Taltz® podawany jest pacjentom w formie wstrzyknięć podskórnych. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [13] leczenie preparatem Taltz® powinno być stosowane zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w diagnostyce i leczeniu łuszczycy. Leczenie umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej odbywać się będzie według ściśle określonych zasad opisanych w projekcie programu lekowego.

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmienią się w przypadku finansowania Taltz® ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym terapię łuszczycy plackowatej lekami biologicznymi (etanerceptem, adalimumabem, ustekinumabem oraz infliksymabem). W związku z tym ośrodki prowadzące aktualnie leczenie łuszczycy plackowatej będą w stanie prowadzić również terapię iksekizumabem.

Podjęcie decyzji o finansowaniu iksekizumabu ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Taltz® zwiększyłoby spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej. Dodatkowo pozwoliłoby na wdrożenie leczenia o efektywności wyższej niż w przypadku aktualnie finansowanych interwencji.

Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie iksekizumabu w populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężką postaci łuszczycy plackowatej.

Tabela 32.
Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu iksekizumabu ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono analizy w podgrupach.
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Nie zidentyfikowano.

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	Finansowanie iksekizumabu pozwoli na równy dostęp do świadczeń.
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Finansowanie preparatu pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych u pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Ze względu na efektywność analizowanej technologii oraz rozszerzenie dostępu do świadczeń satysfakcja z leczenia może ulec poprawie.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ryzyko niezaakceptowania terapii jest niewielkie.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość wywoływania lęku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Zbliżona do alternatywnych technologii.

5. PODSUMOWANIE

Oszacowana liczba nowych pacjentów kwalifikujących się do leczenia w ramach programu lekowego dotyczącego łuszczycy wynosi 168 pacjentów rocznie w 2018 roku i w 2019 roku.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. WNIOSKI

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania preparatu Taltz® ze środków publicznych spowoduje niewielki wzrost wydatków płatnika publicznego i pacjentów na leczenie w populacji docelowej. Wzrost wydatków płatnika publicznego spowodowany jest w głównej mierze wydłużeniem czasu trwania terapii u pacjentów z populacji docelowej – aktualnie stosowane interwencje stosuje się, zgodnie z zapisami programu lekowego, do 48 tygodni w przypadku ustekinumabu i adalimumabu, do 24 tygodni w przypadku etanerceptu i do 96 tygodni w przypadku infliksymabu.

Łuszczyca jest jedną z najczęściej odnotowywanych chorób zapalnych skóry występującą na całym świecie. Wpływ łuszczycy na jakość życia jest porównywalny z wpływem, jaki na jakość życia mają inne przewlekłe lub poważne choroby. Dodatkowo łuszczyca znacznie wpływa na życie codzienne pacjentów, karierę zawodową oraz samą zdolność do wykonywania pracy. Dane jakościowe pokazują, że u pacjentów z łuszczycą obserwuje się niską samoocenę, silną izolację oraz poczucie odrzucenia. Zwiększenie dostępności do leczenia pacjentów z zaawansowaną postacią choroby pozwoli na poprawę satysfakcji z leczenia. W świetle uzyskanych wyników analizy ekonomicznej (poprawa efektów klinicznych uzyskiwanych u pacjenta i w konsekwencji poprawa jakości życia) finansowanie iksekizumabu pozwoli na rozszerzenie dostępnych opcji terapeutycznych o bardziej efektywne leczenie, niż stosowane do tej pory, a przez to na poprawę satysfakcji z leczenia.

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia, Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka, której zastosowanie zmniejszy koszty związane z terapią iksekizumabem.

7. OGRANICZENIA

- Oszacowania analizy wpływu na budżet oparto na podstawie symulacji przeprowadzonych w ramach analizy ekonomicznej [16], w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w zakresie struktury modelu oraz danych wejściowych dotyczą również niniejszej analizy.
- Oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na danych NFZ oraz danych z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej dotyczących liczby pacjentów włączonych do programu lekowego dotyczącego stosowania leków biologicznych w łuszczycy. Ze względu na znaczne rozbieżności w oszacowanych wielkościach, w obliczeniach nie skorzystano z danych epidemiologicznych pozwalających na oszacowanie liczebności populacji pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
- Udziały ustekinumabu, adalimumabu, etanerceptu oraz infliksymabu w obecnym programie lekowym oszacowano przy wykorzystaniu danych NFZ oraz danych AOTMiT dotyczących liczby pacjentów stosujących leki biologiczne w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy. Udziały leków biologicznych dotyczą wszystkich pacjentów w programie lekowym, a nie pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku kalendarzowym. Dodatkowo udziały leków aktualnie finansowanych ze środków publicznych zostały poddane szerokiej analizie wrażliwości ze względu na niewielką próbkę dostępnych danych, na podstawie których przeprowadzono prognozę udziałów infliksymabu i etanerceptu.
- Udziały iksekizumabu w scenariuszu nowym określono w oparciu o historyczne dane dotyczące rozpowszechnienia infliksymabu w analogicznej populacji tj. pacjentów z łuszczycą, u których uzyskano ocenę nasilenia procesu łuszczycowego ze wskaźnikami PASI>10, BSA>10 oraz DLQI>10, jako ostatniego z czterech leków refundowanych finansowanych w ramach programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy.

8. DYSKUSJA

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wykazu leków refundowanych części B (leki dostępne w ramach programu lekowego) iksekizumabu (Taltz®) w leczeniu dorosłych z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

W pierwszym kroku analizy przeprowadzono oszacowanie liczebności populacji docelowej na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych. W wyniku przeprowadzonych obliczeń wyznaczono liczbę pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego dotyczącego leków biologicznych stosowanych w łuszczycy, wynoszącą niecałe 11 tysięcy osób. Dane te skonfrontowano z polskimi danymi dotyczącymi liczby pacjentów w aktualnym programie lekowym dotyczących leków biologicznych stosowanych w łuszczycy. Według danych z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej oraz danych NFZ roczna liczba pacjentów objętym programem lekowym wynosi około 450. Odnalezione dane wskazują na znacznie niższą liczbę pacjentów stosujących leki biologiczne w ramach programu lekowego, niż wynikałoby to z oszacowania epidemiologicznego. Należy przypuszczać, że większość pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu lekowego nie podejmuje leczenia biologicznego w Polsce. Najprawdopodobniej wynika to z ograniczeń systemowych w Polsce. Dodatkowo prawdopodobnym jest, iż część pacjentów pomimo spełnienia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego nie jest informowana o możliwości rozpoczęcia tego typu leczenia.

Aktualnie w całej populacji docelowej analizy leki biologiczne są finansowane ze środków publicznych, przy czym należy podkreślić, że jedyną opcją terapeutyczną dostępną w populacji pacjentów z PASI pomiędzy 10 a 18 jest infliksymab podawany dożylnie. Wprowadzenie kolejnego leku biologicznego na wykaz leków refundowanych (aktualnie w ramach programu lekowego finansowane są cztery substancje) najprawdopodobniej nie wpłynie na zmianę ogólnej liczby pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego. W konsekwencji w analizie założono brak wzrostu liczby pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego w kolejnych latach, który wynikałby z rozpoczęcia finansowania iksekizumabu w populacji docelowej analizy. W analizie uwzględniono jedynie pacjentów nowo zakwalifikowanych do PL w danym roku, ponieważ tylko ci pacjenci będą generować różnice w kosztach pomiędzy scenariuszem istniejącym i nowym.

Prognozowane rozpowszechnienie iksekizumabu określono na podstawie danych historycznych dotyczących wchodzenia na rynek leków biologicznych stosowanych w łuszczycy infliksymabu, ostatniego z aktualnie finansowanych leków biologicznych stosowanych w łuszczycy. Stabilna sytuacja w rynku leków biologicznych stosowanych w łuszczycy w momencie rozpoczęcia finansowania infliksymabu (trzy leki finansowane ze środków publicznych) najprawdopodobniej była główną determinantą wartości udziałów infliksymabu w rynku. Fakt, iż infliksymab jako jedyny z finansowanych leków biologicznych dostępny jest w leczeniu pacjentów z PASI między 10 a 18 (pozostałe leki

finansowane są u pacjentów z PASI>18) nie wpłynął zarówno na liczbę pacjentów kwalifikowanych do programu lekowego, jak i na wzrost udziałów infliksymabu. W związku z tym zasadne jest założenie, że również finansowanie iksekizumabu nie wpłynie na te wartości.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Taltz® zwiększy spektrum terapeutyczne pacjentom z populacji docelowej, szczególnie w subpopulacji pacjentów z PASI między 10 a 18, w której aktualnie finansowany jest wyłącznie infliksymab. Dodatkowo infliksymab podawany jest w formie iniekcji dożylnych, co wiąże się z dłuższym pobytem w szpitalu, niż w przypadku preparatu Taltz® podawanego we wstrzyknięciu podskórnym.

Na podstawie informacji zawartych w raporcie „Przewlekłe choroby zapalne mediowane immunologicznie – ocena kosztów pośrednich w Polsce” wynika, że łuszczycyca generuje koszty związane z niezdolnością do pracy, lub brakiem pełnej wydajności pracownika. Koszty związane z utratą wydajności z powodu absencji chorobowej wśród osób z łuszczycą oszacowane na podstawie analizy danych ZUS wyniosły około 58 mln zł. [42] Ze względu na fakt, że łuszczycyca generuje duże koszty pośrednie, warto inwestować w skuteczne metody jej leczenia, umożliwiające chorym normalne funkcjonowanie w społeczeństwie.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Protokoły z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej. <http://www.nfz.gov.pl/dla-swiadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/luszczycy-plackowata-protokoly,10.html> (2.2.2017)a).
2. Uchwała Nr 23/2016/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 września 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2016 r. <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-232016iii,6399.html> (2.2.2017)b).
3. Analiza weryfikacyjna - Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniu: leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/068/AWA/068_AW_OT_4351_7_Cosentyx_luszczyc_a_AWA_2016.04.15.pdf (2.2.2017)c).
4. Analiza weryfikacyjna - Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/009/AWA/009_AWA_OT-4351-4_REMSIMA_luszczycy_plackowata_2015.03.13.pdf (2.2.2017)d).
5. Wielowieyska-Szybińska D, Wojas-Pelc A. Przebieg i postępowanie w łuszczycy zwykłej. *Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2012;e; XXIX(2):123–127.
6. L40 - Łuszczycza [psoriasis] «Klasyfikacja ICD-10 - Onkologia - online. [http://onkologia-online.pl/icd10/index/4638,luszczycza_\[psoriasis\]](http://onkologia-online.pl/icd10/index/4638,luszczycza_[psoriasis]) (1.1.2017)f).
7. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego. Iksekizumab (Taltz®) w terapii dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. HTA Consulting 2017.
8. Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, i in. Leczenie łuszczycy – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część II: łuszczycza umiarkowana do ciężkiej. *Przegląd Dermatologiczny/Dermatology Review*. 2014;h; 6(101):455–472.
9. Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, i in. Leczenie łuszczycy zwyczajnej – rekomendacje ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Część I: łuszczycza łagodna, łuszczycza wieku dziecięcego. *Przegląd Dermatologiczny/Dermatology Review*. 2012;i; 2(99):83–96.
10. Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, i in. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów). *Przegląd Dermatologiczny/Dermatology Review*. 2010;j; 1(97):1–13.
11. Program lekowy B.47. Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0). http://www.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2014/11/B.47.-nowy_od_07_2015.docx.
12. IKAR pro. <http://www.ikarpro.pl/> (2.2.2017)l).
13. ChPL Taltz (ixekizumab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003943/WC500205804.pdf (2.2.2017)m).
14. Arcese A, Aste N, Bettacchi A, i in. Treating psoriasis with etanercept in italian clinical practice: prescribing practices and duration of remission following discontinuation. *Clinical Drug Investigation*. 2010;n; 30(8):507–516.
15. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, i in. 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 (London, England)*. 2015;o; 386(9993):541–551.
16. ██████████ Analiza ekonomiczna. Iksekizumab (Taltz®) w terapii dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. HTA Consulting 2017.
17. Główny Urząd Statystyczny / Obszary tematyczne / Ludność / Ludność / Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stanu w dniu 30.06.2016 r.). <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-standu-w-dniu-30-06-2016-r-,6,20.html> (2.2.2017)q).
18. Augustin M, Reich K, Glaeske G, i in. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Dermato-Venereologica*. 2010;r; 90(2):147–151.
19. Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, i in. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *The British Journal of Dermatology*. 2006;s; 155(4):729–736.
20. van de Kerkhof P, Salonen S-H on behalf of the EUROPSO Patient Survey Study Group. Large-scale european survey of quality life in patients with psoriasis: second phase result on quality of life and treatment reported by 7,525 members of european psoriasis patient associations.
21. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, i in. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;u; 70(5):871–881–30.

22. Feldman SR, Evans C, Russell MW. Systemic treatment for moderate to severe psoriasis: estimates of failure rates and direct medical costs in a north-eastern US managed care plan. *The Journal of Dermatological Treatment*. 2005;v; 16(1):37–42.
23. Palota T, Szepietowski JC, Pec J, i in. A survey of disease severity, quality of life, and treatment patterns of biologically naive patients with psoriasis in central and eastern Europe. *Acta dermatovenerologica Croatica: ADC*. 2010;w; 18(3):151–161.
24. Projekt programu lekowego dla iksekizumabu. Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (ICD-10 L 40.0).
25. 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). <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1002016dgl,6529.html> (3.3.2017)y).
26. 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). <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1192016dgl,6543.html> (2.2.2017)z).
27. Analiza weryfikacyjna -Wniosek o objęcie refundacją leku Stelara (ustekinumab) we wskazaniach zgodnych z kryteriami włączenia do programu lekowego „leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej psotaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/100/AWA/100_AWA_OT_4351_29_Stelara_luszczyc_a_2015.09.25.pdf (3.3.2017)aa).
28. Obwieszczenie w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014 na poziomie województw (NTS2) i podregionów (NTS3). <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-2012-2014-na-poziomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html> (3.3.2017)ab).
29. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (2.2.2017)ac).
30. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. <http://lisap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20111220696> (2.2.2017)ad).
31. Szepietowski J, Adamski Z, Chodorowska G, i in. Treatment of psoriasis vulgaris: guidelines of experts of the Polish Dermatological Society. Part II: moderate to severe psoriasis. *Dermatology Review*. 2014;ae; 6:455–472.
32. Owczarek W. Podsumowanie programu leczenia ciężkiej łuszczycy plackowatej oraz propozycje zmian mających poprawić dostępność programu dla szerszej grupy pacjentów [online], [audio]. <http://www.sejm.gov.pl/sejm7.nsf/agent.xsp?symbol=POSIEDZENIAZESP&Zesp=207> (2.2.2017)af).
33. ██████████ Analiza kliniczna. Iksekizumab (Taltz®) w terapii dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. HTA Consulting 2017.
34. ChPL Cosentyx (sekukinumab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf (2.2.2017)ah).
35. ChPL Benepali (etanercept). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004007/WC500200378.pdf (2.2.2017)ai).
36. ChPL Enbrel (etanercept). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf (2.2.2017)aj).
37. ChPL Humira (adalimumab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf (2.2.2017)ak).
38. ChPL Remsima (infliksymab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002576/WC500150871.pdf (2.2.2017)al).
39. ChPL Stelara (ustekinumab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf (2.2.2017)am).
40. Puig L, Camacho Martínez FM, Gimeno Carpio E, i in. 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, Switzerland)*. 2012;an; 225(3):220–230.
41. Obwieszczenie z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2017 r. <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (2.2.2017)ao).
42. Przewlekłe choroby zapalne mediowane immunologicznie — ocena kosztów pośrednich w Polsce. Podsumowanie raportu, CEESTAHC.

http://m2w.ceestahc.org/media/M2W_Koszty_posrednie_IMIDs_w_Polsce_pelny_tekst_v1_0.pdf (3.3.2017)ap).

43. PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (2.2.2017)aq).
44. Seminara NM, Abuabara K, Shin DB, i in. Validity of The Health Improvement Network (THIN) for the study of psoriasis. *The British Journal of Dermatology*. 2011;ar; 164(3):602–609.
45. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, i in. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Archives of Dermatology*. 2005;as; 141(12):1537–1541.
46. O'Neill P, Kelly P. Postal questionnaire study of disability in the community associated with psoriasis. *BMJ (Clinical research ed.)*. 1996;at; 313(7062):919–921.
47. Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, i in. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *The Journal of Investigative Dermatology. Symposium Proceedings*. 2004;au; 9(2):136–139.
48. Schmitt J, Ford DE. Psoriasis is independently associated with psychiatric morbidity and adverse cardiovascular risk factors, but not with cardiovascular events in a population-based sample. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2010;av; 24(8):885–892.
49. Helmick CG, Lee-Han H, Hirsch SC, i in. Prevalence of psoriasis among adults in the U.S.: 2003-2006 and 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Surveys. *American Journal of Preventive Medicine*. 2014;aw; 47(1):37–45.
50. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalence of psoriasis in Spain in the age of biologics. *Actas Dermo-Sifiliograficas*. 2014;ax; 105(5):504–509.
51. Schlander M, Schwarz O, Viapiano M, i in. PSS21 ADMINISTRATIVE PREVALENCE OF PSORIASIS IN GERMANY. *Value in Health*. 2008;ay; 11(6):A615–A616.
52. Saraceno R, Mannheimer R, Chimenti S. Regional distribution of psoriasis in Italy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2008;az; 22(3):324–329.
53. Borzęcki A, Dudra-Jastrzębska M, Sajdak-Wojtaluk A. Epidemiologia łuszczycy w regionie województwa lubelskiego w latach 2005-2009. *Dermatologia Kliniczna*. 2012;ba; 14(4):.
54. Gillard SE, Finlay AY. Current management of psoriasis in the United Kingdom: patterns of prescribing and resource use in primary care. *International Journal of Clinical Practice*. 2005;bb; 59(11):1260–1267.
55. Augustin M, Herberger K, Hintzen S, i in. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *The British Journal of Dermatology*. 2011;bc; 165(4):865–873.
56. Lindberg M, Isacson D, Bingefors K. Self-reported skin diseases, quality of life and medication use: a nationwide pharmaco-epidemiological survey in Sweden. *Acta Dermato-Venereologica*. 2014;bd; 94(2):188–191.
57. Radtke MA, Reich K, Blome C, i in. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2009;be; 23(6):683–691.
58. van Cranenburgh OD, de Korte J, Sprangers M a. G, i in. Satisfaction with treatment among patients with psoriasis: a web-based survey study. *The British Journal of Dermatology*. 2013;bf; 169(2):398–405.
59. Horn EJ, Fox KM, Patel V, i in. Are patients with psoriasis undertreated? Results of National Psoriasis Foundation survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;bg; 57(6):957–962.

10. SPIS ELEMENTÓW

Spis tabel

Tabela 1.	Liczba osób objętych programem lekowym.....	11
Tabela 2.	Wydatki płatnika publicznego w populacji nowo zakwalifikowanych osób do PL w 2016 roku	12
Tabela 3.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	14
Tabela 4.	Liczebność populacji docelowej w 2016 roku	19
Tabela 5.	Dane z protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej	20
Tabela 6.	Prognozowana liczba nowo zakwalifikowanych osób do PL w latach 2018–2019	21
Tabela 7.	Liczebność populacji ogólnej.....	22
Tabela 8.	Udziały leków biologicznych w populacji docelowej	23
Tabela 9.	Prognoza udziałów leków biologicznych w PL.....	25
Tabela 10.	Schematy dawkowania leków uwzględnionych w analizie.....	27
Tabela 11.	Rozkład pacjentów stosujących poszczególne schematy terapeutyczne etanerceptu	28
Tabela 12.	Średnia masa ciała oraz odsetek osób z masą ciała powyżej 100 kg pacjentów z populacji docelowej	28
Tabela 13.	Cena iksekizumabu	29
Tabela 14.	Geny interwencji alternatywnych uwzględnione w analizie.....	30
Tabela 15.	Koszt opakowania, sprzedaż opakowań oraz łączna kwota refundacji poszczególnych leków biologicznych uwzględnionych w analizie	31
Tabela 16.	Koszt leków biologicznych przyjęty w analizie.....	32
Tabela 17.	Koszty podania leków biologicznych przyjęte w niniejszej analizie	32
Tabela 18.	Koszty kwalifikacji do PL	33
Tabela 19.	Koszt monitorowania w ramach PL	33
Tabela 20.	Koszty opieki standardowej uwzględnione w analizie	34
Tabela 21.	Roczny koszt leczenia zdarzeń niepożądanych na pacjenta uwzględniony w analizie	34
Tabela 22.	Liczba nowo zakwalifikowanych pacjentów w latach 2018–2019 – scenariusz istniejący	36
Tabela 23.	Liczba nowo zakwalifikowanych pacjentów w latach 2018–2019 – scenariusz nowy.....	36
Tabela 24.	Wydatki w scenariuszu istniejącym – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS	37
Tabela 25.	Wydatki w scenariuszu istniejącym – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS	38
Tabela 26.	Wydatki w scenariuszu nowym – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.....	39
Tabela 27.	Wydatki w scenariuszu nowym – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS.....	39
Tabela 28.	Wydatki inkrementalne – analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS	40
Tabela 29.	Wydatki inkrementalne – analiza podstawowa, bez uwzględnienia RSS	41
Tabela 30.	Podsumowanie wyników analizy – populacja docelowa.....	42
Tabela 31.	Podsumowanie wyników analizy – wydatki	42
Tabela 32.	Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu iksekizumabu ze środków publicznych.....	43
Tabela 33.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	55
Tabela 34.	Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości	57
Tabela 35.	Całkowite wydatki płatnika przy uwzględnieniu RSS – analiza wrażliwości.....	58
Tabela 36.	Całkowite wydatki płatnika przy braku uwzględnienia RSS – analiza wrażliwości.....	59
Tabela 37.	Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących chorobowości łuszczycy w bazie PubMed.....	60
Tabela 38.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących chorobowości łuszczycy w bazie PubMed	60
Tabela 39.	Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących chorobowości łuszczycy w bazie PubMed.....	61
Tabela 40.	Strategia wyszukiwania badań dotyczących chorobowości łuszczycy w bazie PubMed	62

Tabela 41.	Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących niepowodzenia leczenia systemowego łuszczycy w bazie PubMed	64
Tabela 42.	Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dotyczących niepowodzenia leczenia systemowego w bazie PubMed	64
Tabela 43.	Odnalezione publikacje dotyczące chorobowości na łuszczycę	66
Tabela 44.	Chorobowość łuszczycy z podziałem na grupy wiekowe w badaniu Augustin 2010 [18] ..	68
Tabela 45.	Chorobowość łuszczycy z podziałem na grupy wiekowe w badaniu Seminara 2011 [44] ..	69
Tabela 46.	Odnalezione publikacje dotyczące chorobowości łuszczycy plackowatej	71
Tabela 47.	Rozpowszechnienie łuszczycy plackowatej wśród pacjentów ze zdiagnozowaną łuszczycą	72
Tabela 48.	Odnalezione badania raportujące odsetek występowania ciężkiej postaci łuszczycy	73
Tabela 49.	Zestawienie wartości współczynników oceniających nasilenie łuszczycy w populacji polskiej na podstawie badania Palotai 2010	74
Tabela 50.	Współczynniki korelacji pomiędzy wskaźnikami oceniającymi nasilenie łuszczycy na podstawie badania Palotai 2010	74
Tabela 51.	Tablica kowariancji wskaźników oceniających nasilenia choroby wyznaczona na podstawie Palotai 2010	75
Tabela 52.	Odsetek pacjentów według kryterium ciężkości łuszczycy	75
Tabela 53.	Zestawienie publikacji raportujących odsetek pacjentów objętych opieką dermatologiczną	75
Tabela 54.	Podsumowanie dotyczące odsetka pacjentów objętych leczeniem systemowym	76
Tabela 55.	Odsetki osób przerywających poszczególne metody leczenia systemowego na podstawie badania Feldman 2005	76
Tabela 56.	Prawdopodobieństwo niepowodzenia systemowego oszacowane na podstawie badania Feldman 2005	77
Tabela 57.	Liczebność populacji docelowej w 2016 roku	78

Spis rysunków

Rysunek 1.	Stany zdrowia pacjentów z łuszczycą zdefiniowane w analizie ekonomicznej	17
Rysunek 2.	Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących epidemiologii łuszczycy	61
Rysunek 3.	Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących epidemiologii łuszczycy w populacji polskiej	63
Rysunek 4.	Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących niepowodzenia leczenia systemowego	65

11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 33.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>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.</i>		
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:		
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 2.7	str. 22
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.5	str. 18
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 2.5	str. 18
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)		
3. oszacowanie aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;		
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)		
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)		
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)		
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)		
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)		

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela	
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz. 1.5, rozdz. 2.6, rozdz. 2.8–2.10	str. 13, 20, 23–35	
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Załączono		
§ 6.2			
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz. 2.4	str. 18	
§ 6.3			
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz. 2.5, rozdz. 2.6	str. 18–22	
§ 6.4			
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 3.2.1 Rozdz. 3.3.1 Rozdz. 3.4.1	str. 37 str. 38 str. 40
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	Rozdz. 3.2.2 Rozdz. 3.3.2 Rozdz. 3.4.2	str. 38 str. 39 str. 41
§ 6.5			
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz. 2.10.1	str. 29	
§ 6.6			
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Rozdz. 2.10.1	str. 29	
§ 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;	Rozdz. 9	str. 50	
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	-	-	

ANEKS A.

A.1. Analiza wrażliwości

A.1.1. Scenariusze analizy wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 34.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2018	2019	
Liczba nowych pacjentów zakwalifikowanych do PL	A0	168	168	Rozdz. 2.6
	A1	152	152	
	A2	185	185	
Rozpowszechnienie leków biologicznych	B0	Udziały ETA, INF, IXE rosną logarytmicznie		Rozdz. 3.1.2
	B1	Udziały ETA, INF rosną liniowo, natomiast IXE logarytmicznie		
	B2	Udziały ETA, INF rosną logarytmicznie, natomiast IXE liniowo		
	B3	Udziały ETA, INF, IXE rosną liniowo		
Wypieranie leków przez iksekizumab	C0	Wypieranie proporcjonalne wszystkich leków biologicznych		Rozdz. 3.1.2
	C1	Wypieranie w pierwszej kolejności UST, następnie pozostałych leków proporcjonalnie		
Koszty podania leków	D0	100% podań IXE, ADA, ETA, UST – w ramach ambulatorium 66,67% w ramach hospitalizacji, 33,33% - ambulatorium podań INF		Rozdz. 2.10.2
	D1	100% podań IXE, ADA, ETA oraz UST - brak kosztów podania leku 100% podań INF – w ramach ambulatorium		
	D2	100% podań INF – w ramach hospitalizacji jednodniowej		
Koszt remisji	E0	NFZ: 662,47 zł; NFZ+pacjent: 678,84 zł		Rozdz. 2.10.5
	E1	NFZ: 470,58 zł; NFZ+pacjent: 474,00 zł		
	E2	NFZ: 854,36 zł; NFZ+pacjent: 883,69 zł		
Koszt opieki standardowej	F0	NFZ: 5 047,92 zł; NFZ+pacjent: 5 078,04 zł		Rozdz. 2.10.5
	F1	NFZ: 1 162,18 zł; NFZ+pacjent: 1 1201,91 zł		
	F2	NFZ: 8 933,66 zł; NFZ+pacjent: 8 954,16 zł		
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	G0	Uwzględnione		Rozdz. 2.10.6
	G1	Nieuwzględnione		

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		Uzasadnienie
		2018	2019	

A.1.2. Wyniki analizy wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości. Ze względu na zbliżone wyniki z perspektywy NFZ i z perspektywy NFZ+pacjent, w analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu perspektywy NFZ. Wyniki z perspektywy NFZ+pacjent są dostępne w pliku obliczeniowym analizy.

Tabela 35.
Całkowite wydatki płatnika przy uwzględnieniu RSS – analiza wrażliwości

Wariant	Wydatki na Taltz® - sc. nowy		Wydatki całkowite – sc. nowy		Wydatki inkrementalne	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
Analiza podstawowa						
A1						
A2						
B1						
B2						
B3 (wariant maksymalny)						
C1 (wariant minimalny)						
D1						
D2						
E1						
E2						
F1						
F2						
G1						
H1						

Tabela 36.
Całkowite wydatki płatnika przy braku uwzględnienia RSS – analiza wrażliwości

Wariant	Wydatki na Taltz® - sc. nowy		Wydatki całkowite – sc. nowy		Wydatki inkrementalne	
	2018	2019	2018	2019	2018	2019
Analiza podstawowa						
A1						
A2						
B1						
B2						
B3						
C1						
D1						
D2						
E1						
E2						
F1						
F2						
G1						
H1						

A.1.3. Podsumowanie

[Redacted content]

A.2. Populacja docelowa

A.2.1. Źródła danych

W celu odnalezienia badań naukowych umożliwiających oszacowanie liczebności docelowej przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie PubMed (w tym Medline) [43]. Kryteria włączenia i wyłączenia doniesień naukowych do analizy oraz strategię wyszukiwania badań zamieszczono w tabelach poniżej (Tabela 37, Tabela 38).

Tabela 37.

Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących chorobowości łuszczycy w bazie PubMed

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny dotyczący rozpowszechnienia łuszczycy • Badania przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię. 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących rozpowszechnienia łuszczycy • Populacje wyłącznie rasy innej niż kaukaska

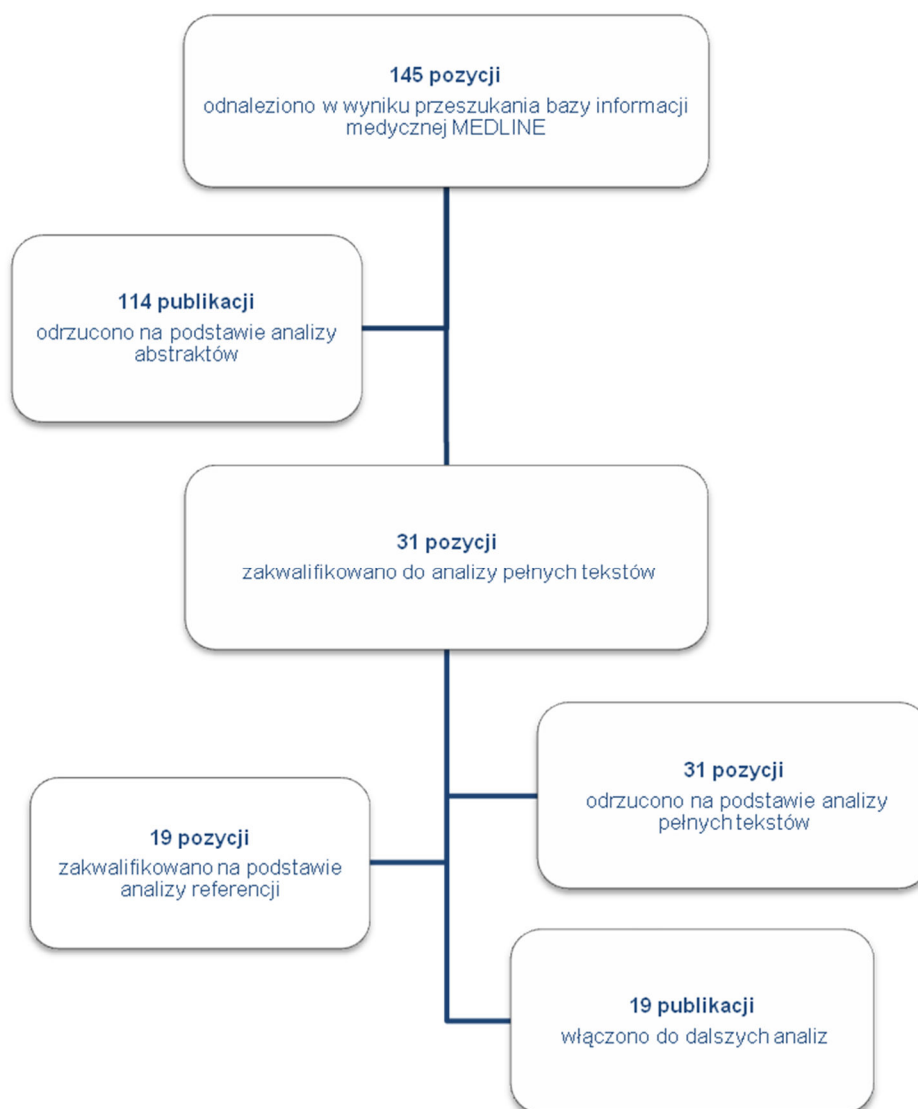
Tabela 38.

Strategia wyszukiwania badań dotyczących chorobowości łuszczycy w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	psoriasis	42 111
#2	population OR epidemiol* OR epidemiology OR registry OR register OR database OR cross-sectional OR cohort	3 633 157
#3	"systematic review"	87 057
#4	#1 AND #2 AND #3	145
Data przeszukania: 24 lutego 2017		

W wyniku przeszukania bazy PubMed zgodnie z zamieszczoną strategią (Tabela 38) zidentyfikowanych zostało 145 pozycji, z których do następnego etapu prac zakwalifikowano 31 doniesień. Po przeanalizowaniu pełnych tekstów badań wybrano 14 przeglądów systematycznych, na podstawie których w ramach analizy referencji zidentyfikowano 19 publikacji spełniających kryteria włączenia i wyłączenia (Tabela 37). Przebieg selekcji badań, w tym liczbę badań naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach przeglądu systematycznego zamieszczono w poniższym diagramie (Rysunek 2).

Rysunek 2.
Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących epidemiologii łuszczycy



W celu oszacowania liczebności populacji docelowej konieczne było oszacowanie odsetka pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy, z brakiem odpowiedzi, brakiem tolerancji lub brakiem wskazań do stosowania innego typu leczenia systemowego. Ze względu na niewielką ilość danych uzyskaną w opisanym powyżej przeszukaniu zdecydowano się na przeprowadzenie dodatkowego przeszukania w tym zakresie.

Kryteria włączenia i wyłączenia doniesień naukowych do analizy oraz strategię wyszukiwania badań zamieszczono w tabelach poniżej (Tabela 39, Tabela 40)

Tabela 39.
Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących chorobowości łuszczycy w bazie PubMed

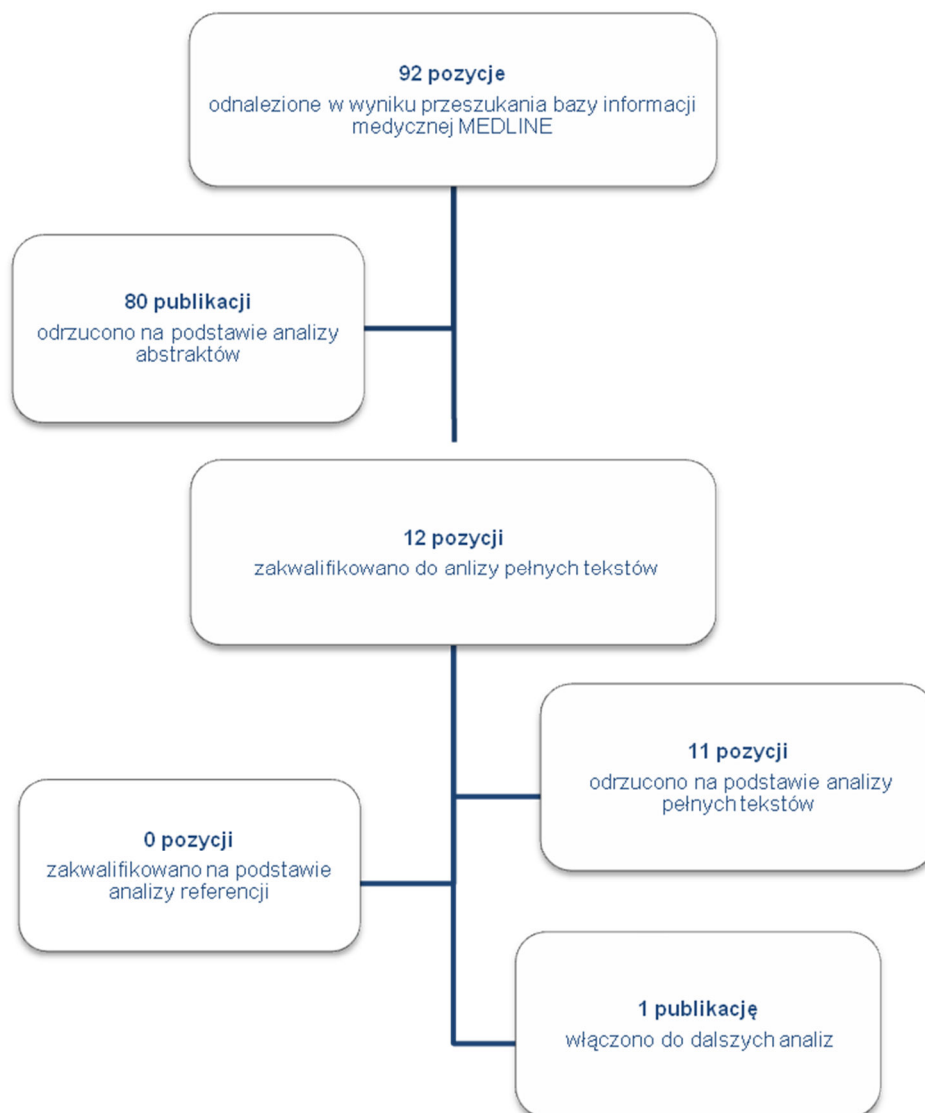
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • Badania epidemiologiczne na temat chorobowości łuszczycy • Badania przeprowadzone w populacji polskiej 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych dotyczących rozpowszechnienia łuszczycy • Populacja inna niż Polska

Tabela 40.
Strategia wyszukiwania badań dotyczących chorobowości łuszczycy w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	psoriasis	42 135
#2	population OR epidemiol* OR epidemiology OR registry OR register OR database OR cross-sectional OR cohort	3 633 988
#3	Poland	156 188
#4	#1 AND #2 AND #3	92
Data przeszukania: 24 lutego 2017		

W wyniku przeszukania bazy PubMed zgodnie z zamieszczoną strategią (Tabela 40) odnalezione zostały 92 badania, z których do kolejnego etapu prac zakwalifikowano 12 doniesień. Po przeanalizowaniu pełnych tekstów wybrano 1 publikację (Palotai 2010 [23]) spełniającą kryteria włączenia i wyłączenia (Tabela 39). Przebieg weryfikacji doniesień naukowych, w tym liczbę publikacji wykluczonych w kolejnych etapach przeglądu systematycznego przedstawiono na poniższym diagramie (Rysunek 3).

Rysunek 3.
Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących epidemiologii łuszczycy w populacji polskiej



W celu oszacowania liczebności populacji docelowej konieczne było wyznaczenie odsetka populacji chorych na łuszczycę po niepowodzeniu leczenia systemowego. Ze względu na niewielką ilość danych uzyskaną w opisanym powyżej przeszukaniu zdecydowano się na przeprowadzenie dodatkowego przeszukania w tym zakresie.

Kryteria włączenia i wyłączenia doniesień naukowych do analizy oraz strategię wyszukiwania badań zamieszczono w tabelach poniżej (Tabela 41, Tabela 42)

Tabela 41.

Kryteria włączenia i wyłączenia badań dotyczących niepowodzenia leczenia systemowego łuszczycy w bazie PubMed

Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<ul style="list-style-type: none"> • Badania przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię. • Dane dotyczące niepowodzenia leczenia systemowego (w tym metotreksatem, cyklosporyną, metodą PUVA lub retinoidami). 	<ul style="list-style-type: none"> • Brak danych na temat niepowodzenia leczenia systemowego. • Informacje wyłącznie dla jednej z metod terapii systemowej. • Brak danych umożliwiających zaimplementowanie w modelu. • Mała liczba pacjentów w badaniu.

Tabela 42.

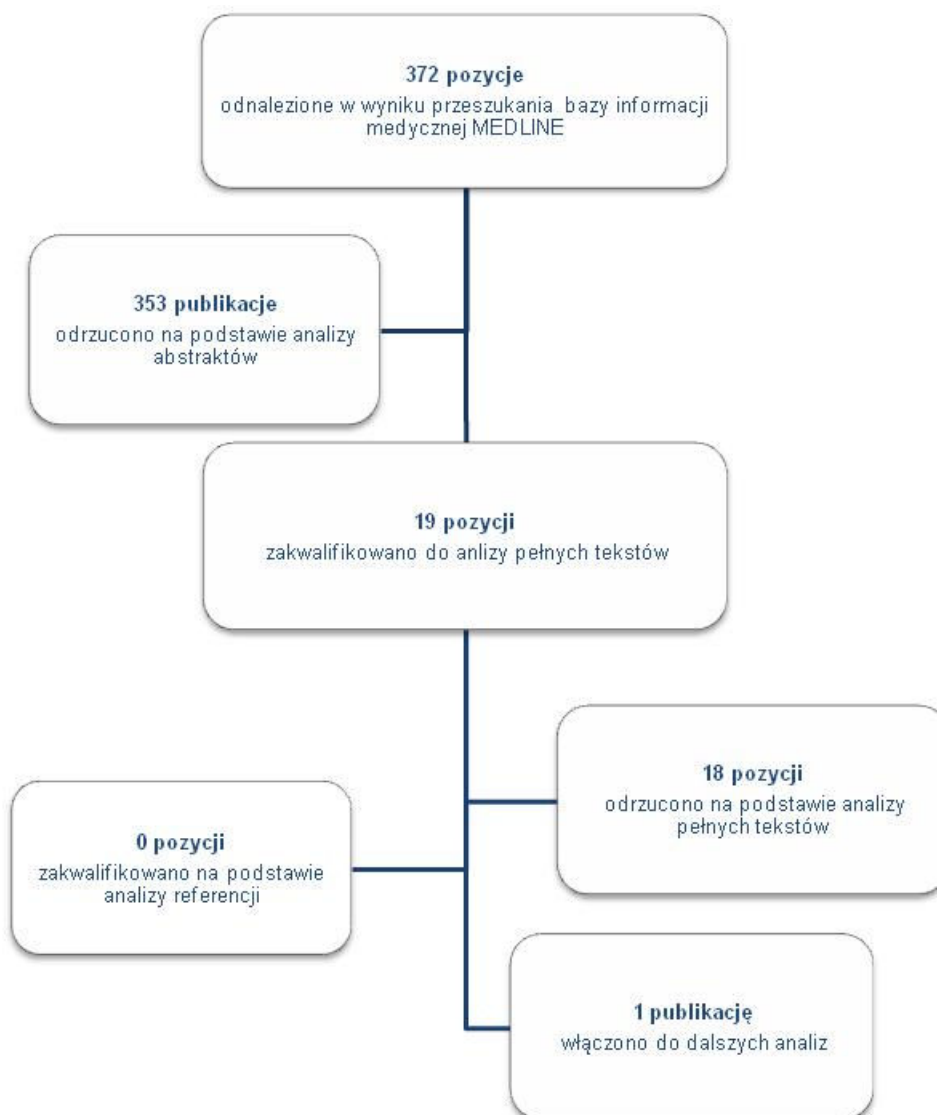
Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dotyczących niepowodzenia leczenia systemowego w bazie PubMed

Lp.	Zapytanie / słowo kluczowe	Liczba wyników
#1	psoriasis	42 135
#2	failure or failed	953 636
#3	#1 AND #2 AND ("systemic treatment" OR "systemic therapy" OR methotrexate OR PUVA OR phototherapy OR cyclosporine OR ciclosporin OR retinoid OR retinoids)	372

Data przeszukania: 24 lutego 2017

W wyniku przeszukania bazy PubMed zgodnie z zamieszczoną strategią (Tabela 42) zidentyfikowanych zostało 372 pozycje, z których do następnego etapu prac zakwalifikowano 19 doniesień. Po przeanalizowaniu pełnych tekstów badań wybrano 1 publikację spełniającą kryteria włączenia i wyłączenia (Tabela 41). Przebieg weryfikacji doniesień naukowych, w tym liczbę publikacji wykluczonych w kolejnych etapach przeglądu systematycznego przedstawiono w poniższym diagramie (Rysunek 4).

Rysunek 4.
Diagram procesu selekcji publikacji dotyczących niepowodzenia leczenia systemowego



Na podstawie przedstawionego powyżej przeglądu systematycznego odnaleziono tylko jedną publikację – Feldman 2005 [22], zawierającą niezbędne dane do oszacowania odsetka osób, u których nastąpiło niepowodzenie terapii systemowej.

A.2.2. Analiza danych

W ramach analizy wpływu na budżet populację docelową zdefiniowano jako dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (zdefiniowanej jako PASI > 10, DLQI > 10 i BSA > 10%), u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły powikłania po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej.

A.2.2.1 Chorobowość łuszczycy

W pierwszym etapie przeanalizowano publikacje dotyczące chorobowości łuszczycy w Europie. W celu oszacowania liczebności populacji chorych z łuszczycą w Polsce wykorzystano dane z badań epidemiologicznych odnalezionych w wyniku systematycznego przeszukania bazy informacji medycznych Medline (wykorzystane strategie przeszukania zostały przedstawione w Tabeli 37, Tabela 38). Uwzględniono badania, w których przedstawiono dane dotyczące chorobowości w poszczególnych grupach wiekowych.

Poniżej przedstawiono odnalezione w ramach przeglądu systematycznego publikacje dotyczące chorobowości łuszczycy (Tabela 43).

Tabela 43.
Odnalezione publikacje dotyczące chorobowości na łuszczycę

Publikacja	Badana populacja	Liczebność badanej populacji	Chorobowość	Czy chorobowość podzielona na grupy wiekowe?	Czy wykorzystano w analizie
Seminara 2010 [44]	Wielka Brytania (pacjenci zarejestrowani w bazie danych THIN)	7 520 293 (w tym 6 260 029 osób w wieku co najmniej 20 lat)	2,17% ^a	Tak	Nie
Gelfand 2005 [45]	Wielka Brytania (pacjenci zarejestrowani w bazie medycznej GPRD od 1987 do 2002 roku)	7 533 475	1,52%	Tak	Nie
O'Neill and Kelly 1996 [46]	Stany Zjednoczone	58 257	1,32%	Nie	Nie
Stern 2004 [47]	Stany Zjednoczone	27 220 (w tym 21 921 osób rasy białej)	2,47% ^d	Tylko dla całkowitego rozpowszechnia łuszczycy bez podziału ze względu na kolor skóry	Nie
Augustin 2010 [18]	Niemcy (osoby ubezpieczone w ramach opieki zdrowotnej)	1 344 071	2,53%	Tak	Tak
Schmitt 2010 [48]	Niemcy (pacjenci włączeni do bazy GKV-database Saxony)	233 566	1,35% ^b	Nie	Nie
Helmick 2014 [49]	Stany Zjednoczone (badanie ankietowe przeprowadzone w latach 2003-2006 oraz 2009-2010)	10 676	3,7% ^c	Nie	Nie

Publikacja	Badana populacja	Liczebność badanej populacji	Chorobowość	Czy chorobowość podzielona na grupy wiekowe?	Czy wykorzystano w analizie
Ferrandiz 2014 [50]	Hiszpania (wylosowana, reprezentatywna próbka osób)	12 711	2,31%	Tak	Nie
Schlander 2008 [51]	Niemcy (baza danych pacjentów z północnej Badenii)	ok. 2 238 000	2,00%	Tak	Nie
Saraceno 2008 [52]	Włochy (badanie ankietowe na reprezentatywnej próbie osób)	4 109	2,90%	Nie	Nie
Borzęcki 2012 [53]	Polska (dane statystyczne pochodzące z Lubelskiego Oddziału Narodowego Funduszu Zdrowia)	-	1,50%	Nie	Nie
Gillard 2005 [54]	Wielka Brytania (pacjenci z bazy danych DIN-LINK)	789 300	0,78%	Nie	Nie
Augustin 2011 [55]	Niemcy (dane dermatologiczne pracowników w branży przemysłowej)	90 880	2,03%	Tak	Nie
Lindberg 2014 [56]	Szwecja (losowa próbka dorosłych Szwedów)	4 875	3,9%	Nie	Nie

- a) W populacji co najmniej 20 i więcej lat
 b) W populacji co najmniej 15 i więcej lat
 c) W populacji rasy białej z wyłączeniem ludności hiszpańskojęzycznej
 d) W populacji rasy białej

Na odnalezione doniesienia naukowe składają się cztery publikacje, w których analizowano populację niemiecką, trzy badania brytyjskie, trzy oparte na populacji Stanów Zjednoczonych oraz po jednym badaniu na podstawie populacji polskiej, hiszpańskiej, włoskiej i szwedzkiej.

Jedynym odnalezionym w ramach przeglądu systematycznego doniesieniem naukowym opierającym się na populacji polskiej, to badanie w formie abstraktu - Borzęcki 2012 [53]. W streszczeniu badania zamieszczono jedynie szczerunkowo informacje, nie przedstawiono dokładniej metodyki wyznaczenia chorobowości łuszczycy w Polsce, a wyznaczona wartość rozpowszechnienia łuszczycy w Polsce (co najmniej 1,5% w skali kraju) oszacowana została wyłącznie na podstawie danych statystycznych Lubelskiego Oddziału Narodowego Funduszu Zdrowia. W związku z brakiem możliwości rzetelnej oceny wyników badania Borzęcki 2012 zdecydowano nie uwzględnić go w dalszej analizie.

Z czterech odnalezionych badań opierających się na populacji niemieckiej (Augustin 2010 [18], Augustin 2011 [55], Schlander 2008 [51] i Schmitt 2010 [48]) zdecydowano się na odrzucenie trzech z nich.

Pierwszym badaniem dotyczącym populacji niemieckiej, które wykluczono z analizy, jest publikacja Augustin 2011 [55]. Badanie odrzucone zostało z powodu analizowanej populacji, na którą składali się pracownicy branży przemysłowej w Niemczech. Łuszczycy, jako choroba przewlekła i mającą duży wpływ na jakość życia osób dotkniętych schorzeniem, może być utrudnieniem w podjęciu pracy zawodowej. W związku z powyższym wydaje się, że rozpowszechnienie łuszczycy wyznaczone wyłącznie na podstawie grupy osób aktywnych zawodowo może być mniejsze w porównaniu z populacją ogólną kraju. Wnioskowanie takie potwierdzają wyniki badania Augustin 2010 [18], opierające się na niemieckiej populacji osób ubezpieczonych, w którym chorobowość łuszczycy wyznaczona została na wyższym poziomie.

Drugim badaniem opierającym się na populacji niemieckiej jest doniesienie Schlander 2008 [51]. Pomimo względnie dużej próbki osób, na podstawie której wyznaczono całkowite rozpowszechnienie choroby (2,03%) oraz raportowania wartości chorobowości łuszczycy z podziałem na grupy wiekowe i płeć, wyniki opierały się wyłącznie na jednym regionie Niemiec (północna Badenia). Dodatkowo, z racji dysponowania jedynie abstraktem badania Schlander 2008, zdecydowano się nie wykorzystywać go w dalszej części analizy.

Kolejnym badaniem, w którym odnaleziono rozpowszechnienie łuszczycy w populacji niemieckiej jest badanie Schmitt 2010 [48]. Doniesienie opierało się na danych pacjentów włączonych do bazy GKV database Saxony i skupiało się w głównej mierze na analizie wpływu łuszczycy na zachorowalność na choroby psychiczne i czynniki zwiększające ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Ponadto w badaniu raportowano wartość rozpowszechnienia łuszczycy w populacji osób w wieku co najmniej 15 lat na poziomie 1,35%

Doniesienie Augustin 2010 [18] to ostatnie z odnalezionych badań, w którym analizowano rozpowszechnienie łuszczycy w populacji niemieckiej. Do analizy włączonych zostało ponad 1,3 mln osób z całych Niemiec, ubezpieczonych w ramach niemieckiej opieki zdrowotnej. W badaniu Augustin 2010, poza wyznaczeniem chorobowości łuszczycy w całej badanej populacji (2,53%), raportowano również bardzo dokładne współczynniki rozpowszechnienia choroby dla 5 letnich przedziałów wiekowych przedstawione w formie wykresu kolumnowego. Zostały one sczytane za pomocą programu CurveSnap v1.1 i zamieszczone w poniższej tabeli (Tabela 44).

Tabela 44.
Chorobowość łuszczycy z podziałem na grupy wiekowe w badaniu Augustin 2010 [18]

Grupa wiekowa [w latach]	Chorobowość [%]
15-19	1,20
20-24	1,55
25-29	1,88
30-34	2,31
35-39	2,64
40-44	2,92

Grupa wiekowa [w latach]	Chorobowość [%]
45-49	3,28
50-54	3,73
55-59	4,38
60-64	4,05
65-69	4,08
70-74	4,28
75-79	4,03
80-84	3,60
85-89	3,72
90-94	2,25
≥ 95	2,16

W przeszukaniu systematycznym odnaleziono również 3 badania (Gillard 2005 [54], Gelfand 2005 [45] i Seminara 2011 [44]) opierające swoje wyniki na populacji brytyjskiej. Publikacja Gillard 2005 [54] opierała się na osobach z bazy lekarskiej DIN-LINK, w której znajdowało się prawie 790 tys. pacjentów korzystających z 350 placówek zdrowotnych pierwszego kontaktu pomiędzy 1 kwietnia 2002 a 1 kwietnia 2003 roku. W powyższym badaniu zidentyfikowano 6 120 osób z łuszczycą otrzymujących pomoc w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Na podstawie tych danych oszacowano chorobowość łuszczycy na poziomie 0,78%. Powyższy odsetek znacząco odbiega od pozostałych wartości odnalezionych w ramach przeszukania, w związku z czym zdecydowano się odrzucić badanie Gillard 2005 z dalszej analizy.

Pozostałe dwa badania analizujące chorobowość łuszczycy w populacji brytyjskiej tj. Gelfand 2005 [45] i Seminara 2011 [44] opierają się odpowiednio na pacjentach z bazy GPRD (ang. *General Practice Research Database*) oraz THIN (ang. *The Health Improvement Network*). Do obu z nich włączonych zostało po ponad 7,5 mln osób, jednakże na podstawie pełnej treści publikacji Seminara 2011 wynika, że około połowa praktyk lekarskich zarejestrowanych w bazie THIN znajduje się również w bazie GPRD. W związku z powyższym oraz faktem, że badanie Gelfand 2005 przeprowadzono w latach 1987–2002 zdecydowano się wykluczyć je z dalszej analizy i włączyć przedstawiające bardziej aktualne dane badanie Seminara 2011. Podsumowanie z oszacowaną chorobowością łuszczycy w populacji brytyjskiej w zależności od wieku przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 45).

Tabela 45.
Chorobowość łuszczycy z podziałem na grupy wiekowe w badaniu Seminara 2011 [44]

Grupa wiekowa [w latach]	Chorobowość [%]
< 10	0,09
10-20	0,59
20-29	1,48

Grupa wiekowa [w latach]	Chorobowość [%]
30-39	1,74
40-49	2,14
50-59	2,58
60-69	2,98
70-79	3,04
80-89	2,60
≥ 90	1,44

W przeszukaniu odnaleziono również 3 doniesienia naukowe (Stern 2004 [47], O'Neill 1996 [46] i Helmick 2014 [49]) raportujące rozpowszechnienie łuszczycy w populacji amerykańskiej.

Badanie O'Neill 1996 [46] dotyczyło w głównej mierze wyznaczenia jakości stanu zdrowia pacjentów z łuszczycą. Dodatkowo, w ramach badania wyznaczono chorobowość łuszczycy na poziomie 1,32% na podstawie danych o 58 257 pacjentów z pięciu placówek zdrowotnych w Cleveland. Ze względu na znaczącą rozbieżność wartości rozpowszechnienia łuszczycy względem pozostałych badań, względnie niewielką próbkę populacji, na podstawie której wyznaczono analizowany parametr, zdecydowano nie wykorzystywać badania O'Neill 1996 w dalszej części analizy.

Kolejnym odrzuconym badaniem opartym na populacji amerykańskiej było doniesienie Stern 2004 [47]. We wspomnianej publikacji dokonano wywiadu lekarskiego pośród ponad 27 tys. dorosłych pacjentów, na podstawie którego wyznaczono rozpowszechnienie łuszczycy w populacji Stanów Zjednoczonych na poziomie 2,21%. Dodatkowo, w badaniu raportowano chorobowość łuszczycy wyłącznie w podgrupie populacji białej (2,47%), lecz bez wyszczególnienia szczegółowych wartości w zależności od wieku. Z tego powodu oraz ze względu na fakt, że wyniki ogólne rozpowszechnienia choroby na podstawie badania Stern 2004 i Augustin 2010 są porównywalne (2,47% vs 2,53%), zdecydowano się nie uwzględnić badania amerykańskiego w dalszych pracach.

Ostatnim badaniem przeprowadzonym na próbce osób ze Stanów Zjednoczonych było doniesienie Helmick 2014 [49]. Analiza opierała się danych pacjentów z lat 2003–2006 oraz 2009–2010 raportowanych przez NHANES (ang. *National Health and Nutrition Examination Surveys*). W badaniu wzięło udział prawie 11 tys. osób, z których w przypadku 275 osób zdiagnozowano kiedykolwiek łuszczycę. Na podstawie szczególnych danych obu grup wyznaczono odsetek rozpowszechnienia łuszczycy dostosowany do wieku wśród osób w wieku pomiędzy 20–59 lat m.in. dla całej populacji oraz rasy kaukaskiej odpowiednio na poziomie 3,1% oraz 3,7%. Jednocześnie z powodu braku raportowania danych odnośnie chorobowości z zależności od wieku zdecydowano nie włączać powyższego badania do dalszych części analizy.

W publikacji Ferrandiz 2014 [50] ustalono rozpowszechnienie łuszczycy na poziomie 2,30% opierając się na wylosowanej reprezentatywnej próbce (12 711 osób) populacji hiszpańskiej. Dodatkowo w

ramach badania przedstawiono wyniki w zależności od poszczególnych regionów Hiszpanii, a także w zależności od wieku pacjentów. Pomimo, że dane raportowane w badaniu Ferrandiz 2014 są zbliżone do wyników doniesień Augustin 2010 i Seminara 2010, z uwagi na bardziej odmienne warunki geograficzne i klimatyczne, które mogą mieć wpływ na chorobowość łuszczycy zdecydowano się odrzucić badanie Ferrandiz 2014.

Kolejną publikacją, w której raportowano chorobowość łuszczycy jest włoskie badanie ankietowe Saraceno 2008 [52]. W ramach badania oszacowano poziom rozpowszechnienia łuszczycy na poziomie 2,9%, który wyznaczono na podstawie ponad 4 tys. osób. Niestety w ramach badania nie przedstawiono danych z podziałem na wiek czy płeć populacji w związku z powyższym zdecydowano się nie wykorzystywać go w dalszym etapie prac.

Ostatnią analizowaną publikacją było badanie Lindberg 2014 [56], którego głównym celem było zbadanie jakości życia Szwedów za pomocą kwestionariusza SF-36 oraz zużycia przez nich leków dermatologicznych. W ramach powyższego badania ankietowego ustalono również odsetek chorobowości łuszczycy na poziomie 3,9%. Z uwagi na fakt, że rozpowszechnienie łuszczycy nie było głównym celem badania oraz z racji, że uzyskana w publikacji wartość odbiega znacząco od pozostałych odnalezionych odsetków osób z łuszczycą, zdecydowano nie uwzględniać go w analizie.

Podsumowując, jak wynika z odnalezionych w ramach przeszukania danych, chorobowość łuszczycy w krajach europejskich oraz w Stanach Zjednoczonych mieści się w przedziale 1–4%. Najrzetelniejsze wyniki, oszacowane na najliczniejszych populacjach to badania Seminara 2011 [44] i Augustin 2010 [18] oparte na podstawie danych z UK i Niemiec. Biorąc pod uwagę uwarunkowania klimatyczne i geograficzne wydaje się, że rozpowszechnienie łuszczycy w populacji polskiej powinno być bliższe rozpowszechnieniu choroby wśród populacji niemieckiej aniżeli brytyjskiej. Stanowisko takie, ze względu na fakt, że w badaniu Augustin 2010 raportowana chorobowość łuszczycy jest na wyższym poziomie niż badaniu Seminara 2011 jest równocześnie założeniem konserwatywnym, maksymalizującym liczebność populacji docelowej jak i całkowite wydatki oszacowane w analizie. W związku z powyższym wyniki doniesienia Augustin 2010 wykorzystano w analizie.

A.2.2.2 Łuszczycy plackowata

W ramach odnalezionych badań w trakcie analizy referencji wyników przeszukań systematycznych bazy PubMed (w tym Medline) przeanalizowano następujące publikacje raportujące chorobowość łuszczycy plackowatej (Tabela 46).

Tabela 46.
Odnalezione publikacje dotyczące chorobowości łuszczycy plackowatej

Badanie	Populacja	Liczba osób w badaniu	Wartość	Czy wykorzystano w analizie
Dubertret 2006 [19]	Belgia, Czechy, Finlandia, Francja, Holandia, Niemcy oraz Włochy	17 990	75,0%	Tak
Radtke 2009 [57]	Niemcy	2 040	86,6%	Nie

Badanie	Populacja	Liczba osób w badaniu	Wartość	Czy wykorzystano w analizie
Cranenburgh 2013 [58]	Holandia	1 200	67,8%	Nie
Kerkhof 2008 [20]	Dania, Estonia, Hiszpania, Islandia, Norwegia, Słowacja, Szwecja, Wielka Brytania, Wyspy Owcze	7 575	80,0%	Tak

Z 4 odnalezionych doniesień, w których zamieszczono dane odnośnie udziału występowania łuszczycy plackowatej wśród wszystkich pacjentów ze zdiagnozowaną łuszczycą, dwa z nich wykonano w ramach badań stowarzyszenia Europejskiej Federacji Chorych na Łuszczycę (ang. *European Federation of Psoriasis Foundations*, EUOPSO) oraz po jednym na populacji niemieckiej oraz holenderskiej.

Doniesienie Dubertret 2006 [19] to pierwsza z odnalezionych prac wykonana we współpracy z EUOPSO, której celem było określenie wpływu łuszczycy na styl życia i samopoczucie osoby dotkniętej chorobą. W ramach badania, prawie 18 tys. pacjentów z 7 krajów europejskich (Belgii, Czech, Finlandii, Francji, Holandii, Niemiec oraz Włoch) wypełniło ankiety zawierające pytania m.in. na temat typu łuszczycy, oceny stopnia nasilenia choroby czy jakości życia. Na podstawie wypełnionych kwestionariuszy oszacowano, że łuszczycza plackowata stanowi 75% wszystkich zdiagnozowanych przypadków choroby.

Kolejnym odnalezionym doniesieniem w ramach kolaboracji z EUOPSO jest praca w formie plakatu – Kerkhof 2008 [20]. Podobnie jak w publikacji Dubertret 2006, głównym celem badania Kerhof 2008 było wyznaczanie jakości życia pacjentów z łuszczycą. Do analizy włączonych zostało 7,5 tys. pacjentów z 9 krajów europejskich (Danii, Estonii, Hiszpanii, Islandii, Norwegii, Słowacji, Szwecji, Wielkiej Brytanii oraz Wysp Owczych), którzy wypełnili odpowiednie ankiety. Zgodnie z otrzymanymi danymi, łuszczycza plackowata stanowiła ok. 80% wszystkich rozpoznanych przypadków łuszczycy.

W niniejszej analizie zdecydowano się połączyć dane pochodzące ze współpracy z EUOPSO tj. z badań Dubertret 2006 i Kerhof 2008 i przyjąć, że odsetek pacjentów z łuszczycą plackowatą jest równy średniej ważonej liczebnością wymienionych badań. Dokładną wartość uzyskaną w wyniku skompilowania danych z obu doniesień zaprezentowano w poniższej tabeli (Tabela 47)

Tabela 47.
Rozpowszechnienie łuszczycy plackowatej wśród pacjentów ze zdiagnozowaną łuszczycą

Źródło	Wartość
Na podstawie Dubertret 2006 [19] i Kerhof 2008 [20]	76,48%

Doniesienie Cranenburgh 2013 [58] to holenderskie badanie ankietowe przeprowadzone przez Internet wśród 1 200 dorosłych pacjentów z łuszczycą, którego nadrzędnym celem była ocena zadowolenia z rodzaju stosowanego leczenia. W powyższym doniesieniu naukowym zaprezentowano również

zbiorcze charakterystyki grupy osób włączonej do analizy, z których wynika, że 67,8% z badanych stanowili pacjenci z łuszczycą plackowatą.

Radtko 2009 [57] to niemieckie, wielośrodkowe badanie obserwacyjne, skupiające się na ustaleniu rozpowszechnienia łuszczycowego zapalenie stawów wśród osób ze zdiagnozowaną łuszczycą. Z pośród 2 040 osób włączonych do analizy, na łuszczycę plackowatą cierpiało 86,6% z nich.

Wartości odsetka łuszczycy plackowatej wśród wszystkich zdiagnozowanych przypadków łuszczycy u pacjentów w badaniach Cranenburgh 2013 i Radtko 2009 wynosiły odpowiednio 67,8% i 86,6% i różniły się o około 10 punktów procentowych od wyników w ramach badań EUROPSO. Z uwagi na fakt, że oba wymienione badania dotyczyły względnie niewielkiej liczby osób oraz opierały się na danych wyłącznie z jednego kraju, w niniejszej analizie zdecydowano się nie włączać ich do dalszych prac.

A.2.2.3 Umiarkowana i ciężka postać łuszczycy

W wyniku przeprowadzonych przeszukań odnaleziono 5 publikacji, w których raportowano dane odnośnie odsetka osób z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy (Tabela 48).

Tabela 48.
Odnalezione badania raportujące odsetek występowania ciężkiej postaci łuszczycy

Badanie	Populacja	Definicja ciężkiej łuszczycy	Wartość
Palotai 2010 [23]	Czech Estonia, Litwy, Łotwy, Polski, Rosji, Słowacji, Słowenii i Węgier	PASI > 10 i DLQI > 10	37,24%
Seminara 2011 [44]	Wielka Brytania	BSA ≥ 10	12,26%
Dubertret 2006 [19]	Belgia, Czechy, Finlandia, Francja, Holandia, Niemcy oraz Włochy	BSA ≥ 10	17,00%
Horn 2007 [59]	Stany Zjednoczone	BSA ≥ 10	27,70%
Kerkhof 2008 [20]	Dania, Estonia, Hiszpania, Islandia, Norwegia, Słowacja, Szwecja, Wielka Brytania, Wyspy Owcze	BSA ≥ 10	16,00%

Definicje ciężkiej łuszczycy wykorzystane w przedstawionych w powyższej tabeli badaniach nie są zgodne z definicją uwzględnioną w niniejszej analizie, wobec czego nie pozwalają na dokładne oszacowanie populacji docelowej oraz ogólnej analizy.

W związku z powyższym, zdecydowano się oszacować stopień nasilenia choroby na podstawie raportowanych w doniesieniu naukowym Palotai 2010 [23] informacji o uzyskanych wartościach PASI, BSA i DLQI wśród pacjentów z łuszczycą pospolitą. Badanie Palotai 2010 przeprowadzone zostało pomiędzy wrześniem a grudniem 2008 roku w oparciu o dane z ankiet, wypełnionych przez lekarzy dermatologów oraz ich pacjentów z 9 państw Europy Środkowo-Wschodniej (Czech Estonia, Litwy, Łotwy, Polski, Rosji, Słowacji, Słowenii i Węgier). Łącznie do analizy włączonych zostało 913 dorosłych pacjentów z łuszczycą plackowatą, nieleczonych wcześniej lekami biologicznymi. W badaniu Palotai 2010 zaprezentowano wartości średnie, mediany, odchylenia standardowe dla wskaźników

oceny stopnia nasilenia łuszczycy uwzględnionych w definicji populacji docelowej analizy oraz odpowiednie współczynniki korelacji pomiędzy wskaźnikami. Szczegółowe wyniki dotyczące wartości PASI, BSA i DLQI wśród chorych w Polsce oraz tablicę korelacji pomiędzy wymienionymi współczynnikami przedstawiono w poniższych tabelach (Tabela 49–Tabela 50)

Tabela 49.
Zestawienie wartości współczynników oceniających nasilenie łuszczycy w populacji polskiej na podstawie badania Palotai 2010

Parametr	PASI	BSA	DLQI
Średnia	13	28,2	10,8
Odchylenie standardowe	9	19,7	6
Mediana	11,9	22	10

Tabela 50.
Współczynniki korelacji pomiędzy wskaźnikami oceniającymi nasilenie łuszczycy na podstawie badania Palotai 2010

Parametr	PASI	BSA	DLQI
PASI	1,00	0,83	0,39
BSA	0,83	1,00	0,40
DLQI	0,39	0,40	1,00

Powyższe dane wykorzystano w celu oszacowania odsetków pacjentów z łuszczycą spełniających kryteria włączenia do terapii lekami biologicznymi odnośnie nasilenia choroby oraz odsetek pacjentów kwalifikujących się do stosowania iksekizumabu na podstawie charakterystyki produktu leczniczego:

- dla iksekizumabu oraz infliksymabu – PASI > 10 oraz BSA > 10 oraz DLQI > 10,
- dla adalimumabu, ustekinumabu oraz etanerceptu – PASI > 18 oraz BSA > 10 oraz DLQI > 10,
- populacja ogólna - PASI > 10 i/lub BSA > 10% oraz DLQI > 10.

W tym celu w niniejszej analizie założono, że łączny rozkład wartości wskaźników mierzących stopień nasilenia łuszczycy (PASI, BSA, DLQI) ma trójwymiarowy rozkład normalny. Jednocześnie z racji na przyjęte założenie odnośnie rozkładu normalnego, wartości wskaźników mierzących stopień nasilenia łuszczycy jako wartości średnie rozkładu przyjęto wartości mediany odpowiednich parametrów. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości jako wartości średnie rozkładu przyjęto średnie arytmetyczne poszczególnych parametrów. Tablicę kowariancji rozkładu wyznaczono na podstawie wartości korelacji pomiędzy wskaźnikami oraz wartościami odchyłeń standardowych zgodnie z poniższym wzorem:

$$cov(i, j) = \sigma_i * \sigma_j * r(i, j)$$

gdzie:

$cov(i, j)$ – współczynnik kowariancji pomiędzy i -tym oraz j -tym wskaźnikiem nasilenia choroby,

σ_i – odchylenie standardowe od wartości średniej i -tego wskaźnika nasilenia choroby.

Tabele z wyznaczoną w powyższy sposób tablicą kowariancji przedstawiono poniżej (Tabela 51).

Tabela 51.

Tablica kowariancji wskaźników oceniających nasilenia choroby wyznaczona na podstawie Palotai 2010

Parametr	PASI	BSA	DLQI
PASI	81,00	147,16	21,06
BSA	147,16	388,09	47,28
DLQI	21,06	47,28	36,00

Finalne oszacowania wykonano przy użyciu programu statystycznego R, wykorzystując przy tym z wbudowanego pakietu *mnormt*, który pozwala na wykorzystywanie funkcji dystrybuanty wielowymiarowego rozkładu normalnego.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące odsetka pacjentów z łuszczycą plackowatą spełniającym analizowane wartości wskaźników umożliwiającym określenie nasilenia choroby przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 52)

Tabela 52.

Odsetek pacjentów według kryterium ciężkości łuszczycy

Kryterium ciężkości choroby	Wartość
PASI > 10, BSA > 10 oraz DLQI > 10	34,08%
PASI > 18, BSA > 10 oraz DLQI > 10	17,39%
PASI > 10 i/lub BSA > 10 oraz DLQI > 10	43,15%

A.2.2.4 Odsetek pacjentów objętych opieką dermatologiczną i leczeniem systemowym

Dwie spośród publikacji odnalezionych w ramach analizy referencji przedstawiają dane dotyczące odsetka pacjentów, którzy zostali objęci opieką dermatologiczną (Tabela 53). W obliczeniach uwzględniono dane z badania Kerkhof 2003 ze względu na większą próbę pacjentów objętych badaniem. Jednocześnie ze względu na fakt, iż w badaniu Kerkhof 2003 odsetek pacjentów objętych opieką dermatologiczną był wyższy od wartości raportowanej w badaniu Lebwohl 2014, przyjęte podejście stanowi założenie konserwatywne.

Tabela 53.

Zestawienie publikacji raportujących odsetek pacjentów objętych opieką dermatologiczną

Publikacja	Liczebność badanej populacji	Odsetek pacjentów objętych opieką dermatologiczną	Czy wykorzystano w analizie?
Kerkhof 2003 [20]	7 820	35,42%	Tak
Lebwohl 2014 [21]	3 426	26,95%	Nie

Ponadto w publikacji Palotai 2010 [23], wykorzystanej w niniejszej analizie do określenia częstości występowania umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy, raportowano dane dotyczące odsetka pacjentów objętych leczeniem systemowym (Tabela 54).

Tabela 54.
Podsumowanie dotyczące odsetka pacjentów objętych leczeniem systemowym

Publikacja	Odsetek pacjentów objętych leczeniem systemowym	Czy wykorzystano w analizie?
Palotai 2010 [23]	58,00%	Tak

A.2.2.5 Niepowodzenie leczenia systemowego

Na podstawie przeglądu systematycznego dotyczącego pacjentów po niepowodzeniu leczenia systemowego odnaleziono jedną publikację – Feldman 2005 [22], zawierającą niezbędne dane do oszacowania odsetka osób, u których nastąpiło niepowodzenie terapii systemowej. W badaniu Feldman 2005 oceny dokonano na podstawie amerykańskiego rejestru pacjentów z łuszczycą pochodzących z bazy ubezpieczyciela zdrowotnego w rejonie New England. W ramach rejestru odnalezionych zostało ponad 2000 osób, którzy w ciągu ostatniego roku stosowali acytretynę, metotreksat, cyklosporynę, naświetlanie UVB, naświetlanie UVB skojarzone z wykorzystaniem cygnoliny lub dziegci, albo leczenie metodą PUVA. Zgodnie z pełnym tekstem badania, za niepowodzenie terapii uznano:

- zmianę wyjściowej terapii na inną przy jednoczesnym braku powtórnego leczenia wyjściową terapią,
- przerwanie terapii w procesie miareczkowania,
- potrzebę włączenia do terapii leczenia wspomagającego,
- przerwanie terapii z powodu hospitalizacji związanej z leczeniem łuszczycy.

Przedstawiona w badaniu Feldman 2005 definicja niepowodzenia punktu końcowego nie jest zbieżna z zapisaną w projekcie programu lekowego w części o niepowodzeniu leczenia systemowego. Jednocześnie, z braku odnalezienia innych, lepiej dopasowanych danych, zdecydowano się uwzględnić wyniki powyższego doniesienia w obliczeniach analizy.

W badaniu Feldman 2005 zamieszczono dane dotyczące niepowodzenia leczenia po 12, 26 i 52 tyg. stosowania podanych wyżej metod terapii. Jednocześnie, zgodnie z wyszczególnionymi w projekcie PL metodami klasycznej terapii ogólnej, zdecydowano się nie wykorzystywać raportowanych wyników dotyczących leczenia promieniami UVB. Podsumowanie zawierające odsetki osób, u których nastąpiło niepowodzenie leczenia zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 55)

Tabela 55.
Odsetki osób przerywających poszczególne metody leczenia systemowego na podstawie badania Feldman 2005

Metoda leczenia	Liczba pacjentów	Odsetek niepowodzenia terapii po 12 tyg. [%]	Odsetek niepowodzenia terapii po 26 tyg. [%]	Odsetek niepowodzenia terapii po 52 tyg. [%]
Acytretyna	235	17,4	22,7	28,4

Metoda leczenia	Liczba pacjentów	Odsetek niepowodzenia terapii po 12 tyg. [%]	Odsetek niepowodzenia terapii po 26 tyg. [%]	Odsetek niepowodzenia terapii po 52 tyg. [%]
Metotreksat	404	4,5	10,8	17,5
Cyklosporyna	101	8,9	20,9	28,2
PUVA	347	16,8	22,1	26,7

Na podstawie powyższych danych, w niniejszej analizie wyznaczono prawdopodobieństwo przerwania terapii w kolejnych okresach jako średni odsetek niepowodzenia poszczególnych terapii, ważony liczebnością pacjentów stosujących odpowiedni schemat leczenia. Oszacowane w ten sposób wartości przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 56).

Tabela 56.
Prawdopodobieństwo niepowodzenia systemowego oszacowane na podstawie badania Feldman 2005

Tydzień leczenia	Prawdopodobieństwo niepowodzenia leczenia systemowego [%]
12	11,62
26	17,92
52	23,79

Pomimo faktu, że zgodnie z proponowanym programem lekowym, niepowodzenie leczenia systemowego w zależności od otrzymywanej terapii powinno stwierdzone zostać po 2 lub 3 miesiącu leczenia, w niniejszej analizie zdecydowano się wykorzystać prawdopodobieństwo przerwania terapii po 52 tyg. leczenia. Powyższe podejście, biorąc pod uwagę fakt, że uzyskana wtedy wartość jest wyższa niż pozostałe, jest równocześnie założeniem konserwatywnym, maksymalizującym liczebność populacji docelowej.

A.2.3. Synteza danych

Liczebność populacji docelowej, tzn. dorosłych łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u których nie uzyskano poprawy lub wystąpiły powikłania po leczeniu z zastosowaniem przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej lub występują przeciwwskazania do stosowania metod terapii systemowej ze wskaźnikami PASI > 10, DLQI > 10, BSA > 10, wyznaczono na podstawie danych opisanych w poprzednim rozdziale. Populacja docelowa została zdefiniowana w oparciu o kryteria włączenia do programu lekowego określone w projekcie programu lekowego „Leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (ICD-10 L 40.0)”. Oszacowanie liczby osób objętej programem lekowym, przebiegało następująco:

- na podstawie danych demograficznych GUS [17] wyznaczono liczbę osób dorosłych (w wieku 18 lat i więcej) w Polsce w 2016 roku,
- na podstawie chorobowości łuszczycy z podziałem na grupy wiekowe określonej w badaniu Augustin 2010 [18] wyznaczono populację chorych na łuszczycę w Polsce w 2016 roku,

- na podstawie uśrednionych danych z uwzględnionych badań populacyjnych (Dubertret 2006 [19], Kerkhof 2008 [20]) wyznaczono odsetek chorych z łuszczycą plackowatą,
- na podstawie danych z badania Palotai 2010 [35] wyznaczono odsetek pacjentów z umiarkowaną/ciężką łuszczycą,
- w oparciu o dane z badania Kerkof 2003 [20] odsetek chorych z łuszczycą plackowatą objętych opieką dermatologiczną,
- na podstawie danych z badania Palotai 2010 [35] wyznaczono odsetek pacjentów z umiarkowaną/ciężką łuszczycą leczonych systemowo,
- na podstawie publikacji Feldman 2005 [22] wyznaczono odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia systemowego.
- kompilując powyższe dane, otrzymano liczebność populacji docelowej w 2016 roku.

Dokładny schemat obliczeń wraz z wynikami otrzymanymi w kolejnych krokach szacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 57).

Tabela 57.
Liczebność populacji docelowej w 2016 roku

Parametr	Wartość	Źródło
Populacja dorosłych w Polsce	31 532 051	GUS [17]
Chorobowość łuszczycy w Polsce	3,11%	Augustin 2010 [18]
Odsetek pacjentów z łuszczycą plackowatej	76,49%	Dubertret 2006 [19], Kerkhof 2003 [20]
Odsetek pacjentów z łuszczycą od umiarkowanej do ciężkiej	43,15%	Palotai 2010 [23]
Odsetek pacjentów objętych opieką dermatologiczną	35,42%	Kerkhof 2003 [20]
Odsetek pacjentów z umiarkowaną/ciężką łuszczycą leczonych systemowo	58,00%	Palotai 2010 [23]
Odsetek chorych z niepowodzeniem leczenia systemowego	19,80%	Feldman 2011 [22]
Populacja ogólna	10 765	