



IGNORANTIA NOCET

Skilarence[®] (fumaran dimetylu) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Almirall Sp. z o.o.

Warszawa, 1.02.2019 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 1.02.2019 r. Analiza ekonomiczna została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4330.1.2019.ER.2

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
[Redacted]	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
[Redacted]	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Almirall Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	19
2. Strategia analityczna.....	20
3. Perspektywa	21
4. Horyzont czasowy	21
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	22
5.1. Skuteczność kliniczna	22
5.2. Profil bezpieczeństwa	24
6. Technika analityczna.....	25
7. Modelowanie.....	27
7.1. Struktura modelu.....	28
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami	32
7.2.1. Odpowiedź PASI	33
7.2.2. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia	35
7.2.3. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby.....	36
7.2.4. Prawdopodobieństwo zgonu	39
7.3. Jakość życia w modelu Markowa	39
7.4. Horyzont czasowy w modelu	41
7.5. Dyskontowanie.....	42

8. Analiza kosztów	42
8.1. Koszt fumaranu dimetylu leków biologicznych.....	44
8.1.1. Dawkowanie leków.....	44
8.1.2. Ceny leków	47
8.2. Koszt podania fumaranu dimetylu oraz leków biologicznych	52
8.3. Koszt monitorowania i diagnostyki dla fumaranu dimetylu oraz terapii lekami biologicznymi	54
8.4. Koszt BSC oraz REM.....	60
8.5. Całkowity koszt różniący	65
9. Założenia i dane wejściowe	66
10. Wyniki analizy	68
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	68
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	85
10.3. Analiza CUR	89
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	94
11.1. Analiza wartości skrajnych oraz scenariuszy	102
11.2. Analiza progowa.....	169
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	192
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	195
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	196
13. Walidacja modelu	202
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	202

13.2. Walidacja konwergencji.....	205
13.3. Walidacja zewnętrzna	206
14. Ograniczenia i założenia	208
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	212
16. Dyskusja	212
17. Załączniki	216
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	216
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	216
17.1.2. Strategia wyszukiwania	217
17.1.3. Selekcja badań.....	217
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	219
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	219
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	227
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	227
17.2.2. Strategia wyszukiwania	228
17.2.3. Selekcja badań.....	229
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	231
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	231
17.3. Przeglądy systematyczne literatury dla kluczowych danych wejściowych modelu	231

17.3.1. Dyskontynuacja leczenia	231
17.3.2. Nawrót choroby	234
17.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	238
17.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	238
18. Spis tabel	241
19. Spis rysunków	246
20. Bibliografia.....	247

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADA	adalimumab
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AKL	analiza kliniczna
anty-TNF- α	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – inhibitory czynnika martwicy nowotworu (postać alfa)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWW	wielokierunkowa analiza wrażliwości
BSA	ang. <i>body surface area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsza terapia wspomagająca
BIW	ang. <i>biweekly</i> – dwa razy w tygodniu
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CrI	ang. <i>credible interval</i> – przedział wiarygodności
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów użyteczności
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik jakości życia w schorzeniach dermatologicznych
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EOW	ang. <i>every other week</i> – co drugi tydzień
ETA	etanercept
FAEs	ang. <i>fumaric acid esters</i> – estry kwasu fumaranowego
FDM	fumaran dimetylu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IL	interleukina
INF	infliksymab
IS	istotność statystyczna
m.c.	masa ciała
MTX	metotreksat
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PASI	ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PGA	ang. <i>Physician's Global Assessment</i> – ogólna ocena stanu pacjenta przez lekarza stosowana w monitorowaniu zmian łuszczycowych
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	Program Lekowy
PLC	placebo
PUVA	ang. <i>psoralen ultra-violet A</i> – naświetlanie w połączeniu z podawaniem psoralenu (fotochemioterapia)
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
QW	ang. <i>quaque week</i> – raz na tydzień
REM	remisja
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SE	ang. <i>standard error</i> – błąd standardowy
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworowej
UST	ustekinumab
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce fumaranu dimetylu (Skilarence®) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI >10, BSA>10 oraz DLQI >10), u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne.

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, finansowany będzie w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej lek dostępny w aptece na receptę.

METODYKA

Zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w *Analizie problemu decyzyjnego*, uwzględniając wnioskowane usytuowanie fumaranu dimetylu w schemacie terapeutycznym (po wyczerpaniu dostępnych opcji terapii systemowej) oraz aktualną praktykę kliniczną leczenia chorych na łuszczycę plackowatą, przyjęto, iż w analizowanej populacji chorych komparatorem dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającym aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanym ze środków publicznych są leki biologiczne stosowane w ramach *Programu lekowego* leczenia łuszczycy plackowatej, tj. adalimumab (ADA), infliksymab (INF), etanercept (ETA) i ustekinumab (UST). W niniejszej analizie jako komparatora nie rozpatrywano iksekizumabu. Uzasadnieniem dla takiego podejścia jest brak możliwości ustalenia ceny leku, gdyż na dzień złożenia wniosku substancja ta nie jest refundowana z budżetu płatnika publicznego w omawianym wskazaniu.

Wybór komparatorów został przeprowadzony zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* oraz zgodnie z *Wytocznymi oceny technologii medycznych AOTMiT*.

Lek Skilarence® będzie stosowany w sytuacji wyczerpania możliwości leczenia konwencjonalnego. Takie pozycjonowanie fumaranu dimetylu (FDM) w całej ścieżce leczenia łuszczycy plackowatej pozwala uznać za zasadne porównywanie ze sobą następujących sekwencji leczenia:

- ⊗ aktualnej: **leki biologiczne (ADA, ETA, INF, UST) → BSC¹**
- ⊗ nowej, powstałej po wprowadzeniu do praktyki klinicznej fumaranu dimetylu: **FDM → leki biologiczne (ADA, ETA, INF, UST) → BSC**

Uznano, iż w przypadku oceny opcji terapeutycznych mających na celu wydłużenie schematu leczenia chorych, analiza ścieżek terapeutycznych jest bardziej zasadna niż przedstawienie porównania z pojedynczym komparatorem. Zaproponowanie takiego podejścia wymaga przeprowadzenia metaanalizy sieciowej dla porównania fumaranu dimetylu względem leków biologicznych. W *Analizie klinicznej* przeprowadzono porównanie FDM z lekami biologicznymi, stąd wyniki metaanalizy sieciowej posłużyły do porównania rozpatrywanych ścieżek terapeutycznych. W związku z tym, iż FDM będzie stanowił dodatkową opcję terapeutyczną w leczeniu łuszczycy plackowatej, w niniejszej analizie zdecydowano się na porównanie dwóch alternatywnych ścieżek terapeutycznych.

W analizie postanowiono zaprezentować wyniki opłacalności kosztowej FDM względem leczenia biologicznego, będącego złożeniem wszystkich opcji terapii biologicznej dostępnych obecnie w *Programie lekowym* tj. adalimumabu, etanerceptu, infiksymbabu i ustekinumabu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Wyniki dla porównania z pojedynczymi opcjami terapeutycznymi, tj. dla porównania sekwencji:

- ⊗ **ADA → BSC vs. FDM → ADA → BSC;**
- ⊗ **ETA → BSC vs. FDM → ETA → BSC;**
- ⊗ **INF → BSC vs. FDM → INF → BSC;**
- ⊗ **UST → BSC vs. FDM → UST → BSC.**

przedstawiono uzupełniająco w rozdziale z wynikami analizy kosztów-użyteczności.

W analizie wykorzystano technikę syntezy danych dotyczących skuteczności poszczególnych interwencji za pomocą metaanalizy sieciowej, w której wzięto pod uwagę

¹ ang. *best supportive care*, najlepsza terapia wspomagająca

wyniki badań wszystkich rozpatrywanych technologii medycznych w porównaniu z placebo lub w porównaniu z innym lekiem biologicznym. Wykorzystując wyniki porównań pośrednich pomiędzy wszystkimi interwencjami w ramach metaanalizy sieciowej (gdzie za wspólną referencję przyjęto placebo) możliwe stało się porównanie leczenia sekwencyjnego FDM i lekami biologicznymi (adalimumab, infliksymab, etanercept lub ustekinumab) z sytuacją występującą obecnie (leczenie wyłącznie lekami biologicznymi). Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie dla poszczególnych interwencji stosowanych na ścieżce leczenia przypisano w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej. Jest to podejście zgodne z tym, przyjętym w modelach globalnych dostarczonych przez Zamawiającego. Synteza wyników skuteczności leków została przeprowadzona zgodnie z metodyką zalecaną przez NICE.

[Redacted text block]

Należy zaznaczyć, iż zgodnie z zapisami obowiązującego *Programu lekowego*, możliwość zmiany terapii biologicznej na inną jest możliwa jedynie w przypadku:

- ⊕ wystąpienia nadwrażliwości na substancję czynną lub substancje pomocnicze lub
- ⊕ wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z podaniem substancji czynnej, których uniknięcie jest możliwe po podaniu innej substancji czynnej, lub
- ⊕ stwierdzenia innych, potwierdzonych badaniem pacjenta, przeciwwskazań do podawania substancji czynnej leku biologicznego.

[Redacted text block]

Na podstawie wyników przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wykazano różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego (leczenie sekwencyjne z udziałem FDM w I linii, lekami biologicznymi w kolejnej linii oraz BSC po wyczerpaniu możliwości leczenia biologicznego) a postępowaniem alternatywnym (leczenie sekwencyjne z wykorzystaniem jedynie leków biologicznych oraz BSC po wyczerpaniu możliwości leczenia biologicznego) w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym i ciężkim. Zatem do oceny opłacalności stosowania FDM względem powyższych komparatorów wykonano analizę użyteczności kosztów (CUA). Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością (QALY). Odstąpiono od opracowania analizy efektywności kosztów, z uwagi na brak różnic w efekcie zdrowotnym mierzonym liczbą przeżytych lat (ang. *life years*, LY) pomiędzy porównywanymi interwencjami. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa dostosowano dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszt leków biologicznych oraz koszty leków w BSC i w remisji (REM), koszty diagnostyki (w tym koszt kwalifikacji chorego do Programu lekowego *Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej*), monitorowania i oceny skuteczności leczenia w trakcie terapii lekiem biologicznym oraz koszty diagnostyki i monitorowania (w tym także koszt zabiegów fototerapii) w BSC i REM, a także koszt związany z podaniem leków.

[Redacted content]

[REDACTED]

W modelu uwzględniono użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w zależności od poprawy w skali PASI. Wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego.

[REDACTED]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnim horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

WYNIKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]


[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

 [Redacted text block]






























[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Finansowanie FDM w leczeniu dorosłych chorych na umiarkowaną i ciężką postać łuszczycy plackowatej przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu łuszczycy plackowatej. Część chorych uniknie, a u części chorych odsunięta w czasie zostanie kosztowna terapia biologiczna.

Podkreślić należy również fakt, że do leczenia potencjalnie kwalifikowałyby się niewielka liczba chorych, przez co wydatek płatnika jest ograniczony. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce fumaranu dimetylu (Skilarence®) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka).

Populacja:

- ⊕ Dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (PASI >10, BSA>10 oraz DLQI >10), u których nie rozważa się innego leczenia systemowego niż leczenie biologiczne.

Interwencja:

- ⊕ fumaran dimetylu (FDM).

Komparatory:

- ⊕ adalimumab (ADA), etanercept (ETA), inliksymab (INF), ustekinumab (UST).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊗ odpowiedź na leczenie PASI-50, PASI-75, PASI-90,
 - ⊗ lata życia skorygowane o jakość.

Kryterium odpowiedzi PASI jest powszechnie stosowanym narzędziem oceny skuteczności leczenia łuszczycy plackowatej. Wskaźnik PASI oblicza się na podstawie obszaru występowania łuszczycy na głowie, rękach, nogach i tułowie. Brane są także pod uwagę stopień zaczerwienienia zmian, ich grubość i stopień złuszczenia. PASI jest skalą ciągłą i może przyjmować wartości od 0 do 72, przy czym im wyższy wynik tym większy stopień nasilenia zmian łuszczycowych. Program lekowy „*Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej*” definiuje uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie jako zmniejszenie wartości PASI o 75% w początkowym okresie leczenia (tzw. faza indukcji leczenia) albo uzyskanie poprawy wskaźnika PASI w przedziale 50-75% wraz z

jednoczesnym uzyskaniem poprawy jakości życia ocenianej za pomocą skali DLQI o minimum 5 punktów. W praktyce, w ramach badań klinicznych, mierzone jest pierwsze z tych kryteriów, tj. uzyskanie odpowiedzi PASI-75. W modelu ekonomicznym uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie zostało określone w sposób zbieżny z zapisem *Programu lekowego*.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego [67].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej* [19, 18].

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskiej praktyki klinicznej modelu Markowa (model otrzymany od Zamawiającego), w którym uwzględniono wyniki porównania dla leczenia sekwencyjnego z wykorzystaniem FDM w I linii leczenia, terapii biologicznej w kolejnej linii leczenia oraz BSC po wyczerpaniu możliwości leczenia biologicznego w programie lekowym względem leczenia sekwencyjnego z wykorzystaniem w I linii terapii biologicznej² [redacted] oraz BSC po wyczerpaniu możliwości leczenia biologicznego w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [18] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości i analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

² [redacted]

Należy podkreślić, iż zachodzą okoliczności opisane w art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz w §5 ust. 5 pkt 2 i 3 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* ponieważ *Analiza kliniczna* nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości technologii wnioskowanej nad którymkolwiek z komparatorów. Z racji tej konieczne było wykonanie analizy CUR (ang. *cost utility ratio*, współczynnik kosztów użyteczności).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*³, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [79])
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [67].

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 67].

W analizie uwzględniono dożywni horyzont czasowy (zamykający się w cyklu, w którym chory osiąga wiek 100 lat). Uzasadnieniem przyjęcia dożywni horyzontu czasowego jest specyfika jednostki chorobowej, która charakteryzuje się zmiennym przebiegiem, z

³ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu

okresami zaostrzeń i remisji, łuszczycza plackowata jest chorobą prowadzącą do stopniowo narastających zmian skórnych.

Ponieważ jest to choroba przewlekła, prowadząca do zaawansowania zmian skórnych, której głównym celem leczenia jest długoterminowe utrzymywanie możliwie jak najwyższej jakości życia zależnej od stanu zdrowia oraz zapobieganie zmian strukturalnych, wpływ leczenia na życie i funkcjonowanie pacjenta ujawnia się zatem w ciągu całego życia chorego na łuszczycę plackowatą.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności FDM względem placebo

Ocenę skuteczności FDM względem placebo (PLC) wykonano na podstawie badania *BRIDGE* (publikacja *Mrowietz 2017* [41]). W badaniu tym dokonano również porównania FDM względem leku Fumaderm® (hipoteza *non-inferiority*).

Oceny skuteczności FDM względem PLC dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- ⊕ jakość życia (DLQI);
- ⊕ odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów PASI:
 - ⊗ częstość występowania poprawy wskaźnika PASI (PASI 50, PASI 75, PASI 90);
 - ⊗ pogorszenie zmian łuszczycowych po zakończeniu leczenia;
 - ⊗ nawrót choroby;
 - ⊗ zmiana wskaźnika PASI względem wartości początkowych;
- ⊕ aktywność choroby (skala ogólnej oceny aktywności choroby przez lekarza, wskaźnik remisji choroby, wskaźnik BSA);
- ⊕ wskaźnik sukcesu terapeutycznego (złożony punkt końcowy).

Analiza została przeprowadzona dla kolejnych okresów obserwacji, tj. 3, 8 oraz 16 tygodni, przy czym nie dla wszystkich punktów końcowych i nie ze wszystkich badań były dostępne dane dla wszystkich wymienionych powyżej okresów. Dodatkowo w badaniu *BRIDGE* część

wyników została przedstawiona również dla okresu wynoszącego 2 miesiące po zakończeniu leczenia.

Oceny jakości życia chorych biorących udział w badaniu *BRIDGE* dokonano na podstawie skali DLQI. Zarówno po 16 tygodniach leczenia, jak i 2 miesiące po zakończeniu terapii wyniki wskazują na znamiennej statystycznie wyższą jakość życia chorych, którzy zostali poddani terapii z zastosowaniem FDM.

W publikacji *Mrowietz 2017* zamieszczono informację, że nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do częstości występowania odpowiedzi PASI 75 w 3. lub w 8. tygodniu leczenia (szczegółowe wyniki dla oceny w 3. tyg. nie zostały przedstawione w odnalezionych publikacjach).

Wyniki przeprowadzone dla okresu obserwacji wynoszącego 16 tygodni wskazują, iż zarówno odpowiedź PASI 50, jak również PASI 75 i PASI 90, były znamiennej statystycznie częściej odnotowywane u chorych poddanych terapii FDM w porównaniu z chorymi przyjmującymi PLC.

Wyniki dla pozostałych punktów końcowych, które nie miały wpływu na wyniki analizy ekonomicznej, przedstawiono szczegółowo w *Analizie klinicznej* [18].

Ocena skuteczności FDM względem leków biologicznych (NMA)

Metaanalizę sieciową przeprowadzono w celu oszacowania efektu względnego terapii FDM względem wybranych komparatorów (ADA, ETA, INF i UST)⁴.

[Redacted content]

⁴ W ramach metaanalizy włączono również badania dla substancji iksekizumab, jednak nie uwzględniono jej w analizie ekonomicznej jako komparator z uwagi na to, iż nie jest technologia refundowana w Polsce

[Redacted text block]

5.2. Profil bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa FDM względem placebo

Ocenę bezpieczeństwa FDM względem PLC wykonano na podstawie badania *BRIDGE* (publikacja *Mrowietz 2017*).

W ramach *Analizy klinicznej* przeanalizowano częstość występowania:

- zgonów;
- ciężkich działań niepożądanych;
- działań niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia;
- zdarzeń niepożądanych powstałych w czasie trwania leczenia.

W badaniu *BRIDGE* nie odnotowano żadnych zgonów ani ciężkich działań niepożądanych w czasie 16 tygodni leczenia.

Odnotowano jednak liczne zdarzenia i działania niepożądane z istotnie statystycznie większą częstością występowania w grupie chorych przyjmujących interwencję FDM niż PLC. Do najczęściej raportowanych działań należały zaburzenia żołądka i jelit, w tym biegunka, ból brzucha oraz brzuch nadbrzusza, a także zaczerwienienie klasyfikowane jako zaburzenie naczyniowe. Odnotowane działania nie były działaniami zagrażającymi życiu chorych.

Większość zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany. Nie odnotowano znamiennej statystycznie różnicy w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą chorych przyjmujących FDM a grupą kontrolną. W badaniu *BRIDGE* odnotowano, że dla wielu zdarzeń niepożądanych częstość ich

występowania jest istotnie statystycznie większa w grupie chorych przyjmujących FDM niż w grupie chorych przyjmujących PLC. Jak w przypadku działań niepożądanych, najczęściej raportowano zaburzenia żołądka i jelit, w tym biegunkę, ból brzucha oraz nadbrzusza. Istotnie statystycznie częściej raportowano również zaczerwienienie (zaburzenia naczyniowe). Odnotowane zdarzenia niepożądane nie zagrażały życiu chorych.

Należy podkreślić, że w przypadku porównania aktywnej interwencji z placebo nie jest możliwa obiektywna ocena jej profilu bezpieczeństwa. Porównanie z placebo umożliwia jedynie wskazanie zdarzeń, które mogą, ale nie muszą okazać się charakterystycznymi dla badanej interwencji. W celu dopełnienia oceny profilu bezpieczeństwa FDM dokonano analizy częstości występowania zdarzeń i działań niepożądanych na podstawie badań obserwacyjnych i eksperymentalnych w dłuższym okresie obserwacji niż w badaniu *BRIDGE* (tj. powyżej 16 tygodni – szczegóły zaprezentowano w *Analizie klinicznej*) oraz dokonano porównania FDM względem leków biologicznych w ramach NMA.

Ocena bezpieczeństwa FDM względem leków biologicznych (NMA)

[Redacted content]

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie

ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*⁵ (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [67, 77].

Ponadto, Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, obliczono wartości współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla obu porównywanych ścieżek terapeutycznych.

Dodatkowo zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*). Odstąpiono natomiast od wykonania analizy kosztów-efektywności (CEA, ang. *cost-effectiveness analysis*) w uwagi na brak różnic w przeżyciu chorych pomiędzy porównywanymi interwencjami.


Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [77]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [78]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014—2016* [52] PKB per capita wyniosło w Polsce 46 651 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **139 953 PLN**.

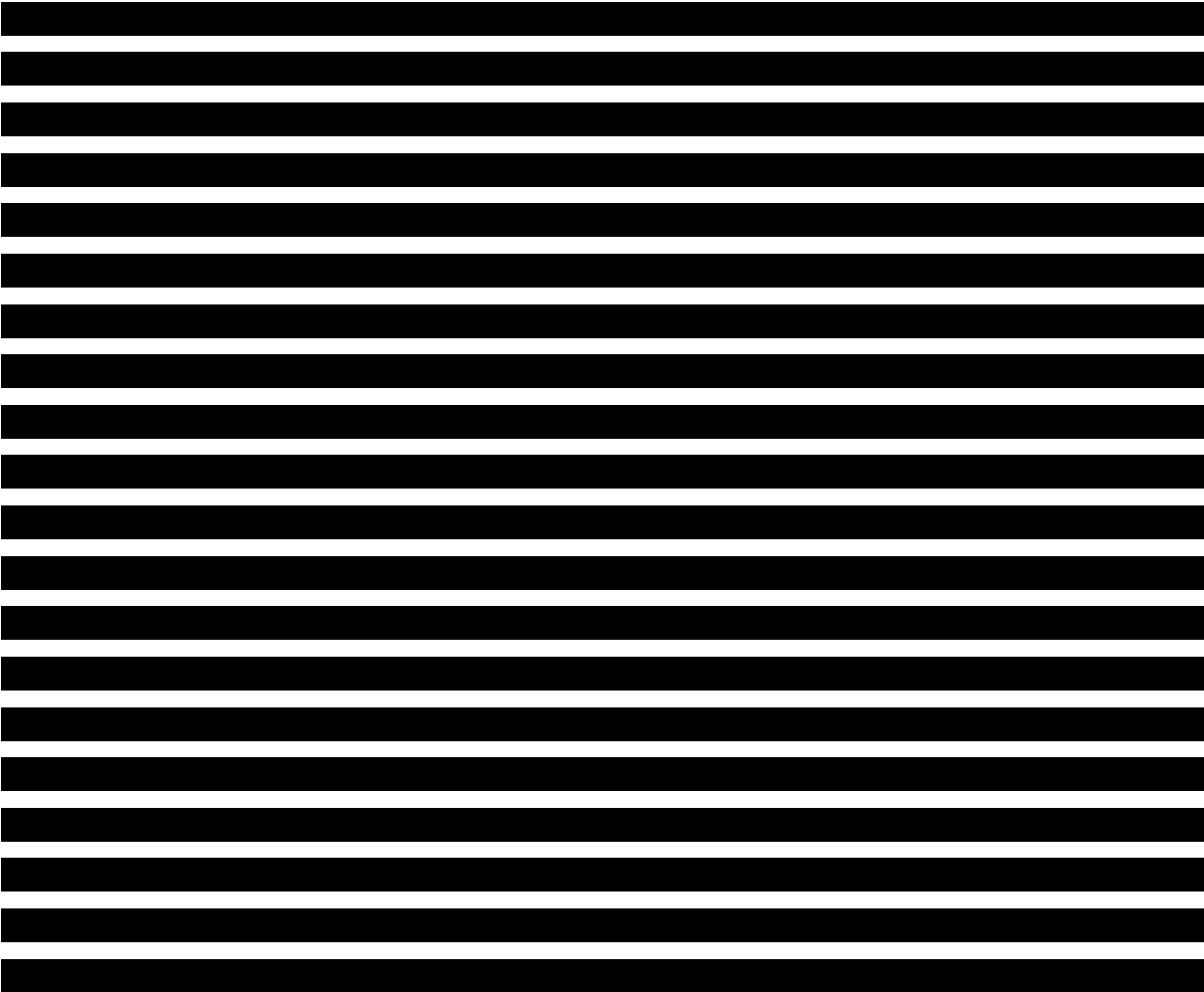
Ponadto oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii

⁵ Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji*), a także cenę zbytu netto przy której współczynnik ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, nie jest wyższy od współczynnika ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych w tych samych jednostkach (§5 ust. 5 pkt 2 i 3 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania furamanu dimetylu vs. terapii biologicznej (ADA, ETA, INF i UST) w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano kohortowy model Markowa dostarczony przez Zamawiającego. 



[REDACTED]

7.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).





Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym (horyzont zamyka się w momencie osiągnięcia przez chorego wieku 100 lat). Średni wiek chorego z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej oszacowany na podstawie badania *BRIDGE* wynosi 44 lata.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

[REDACTED]



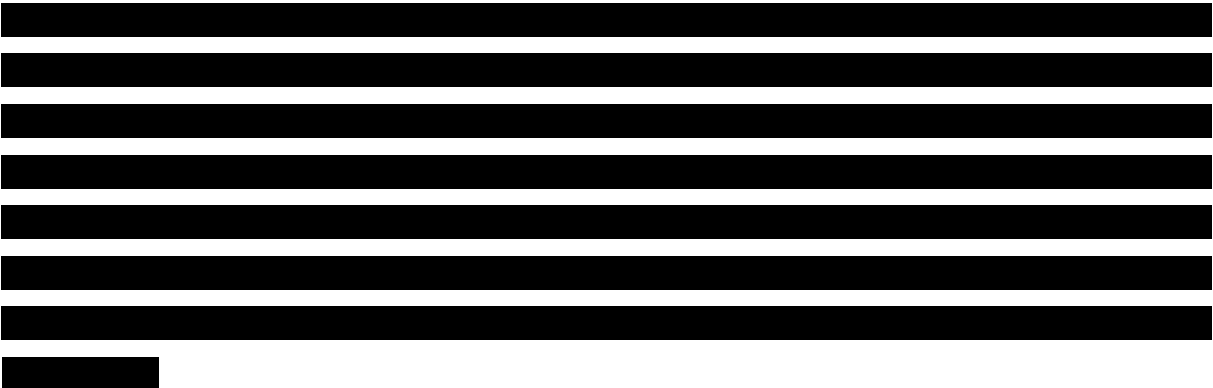
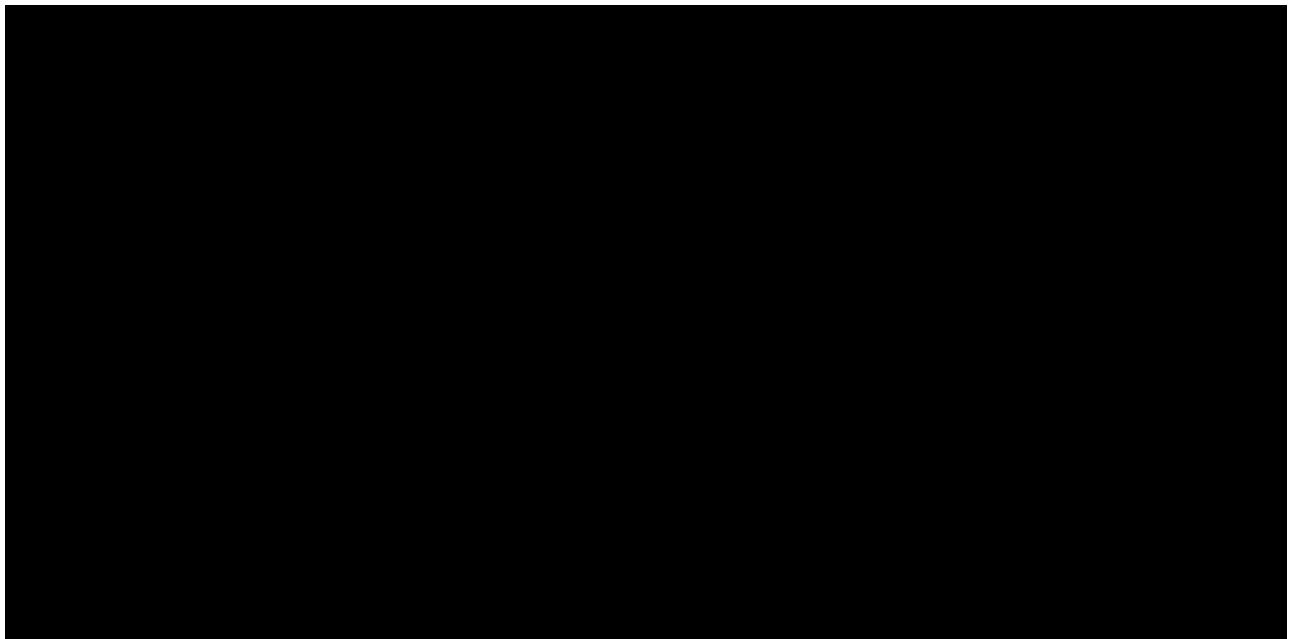
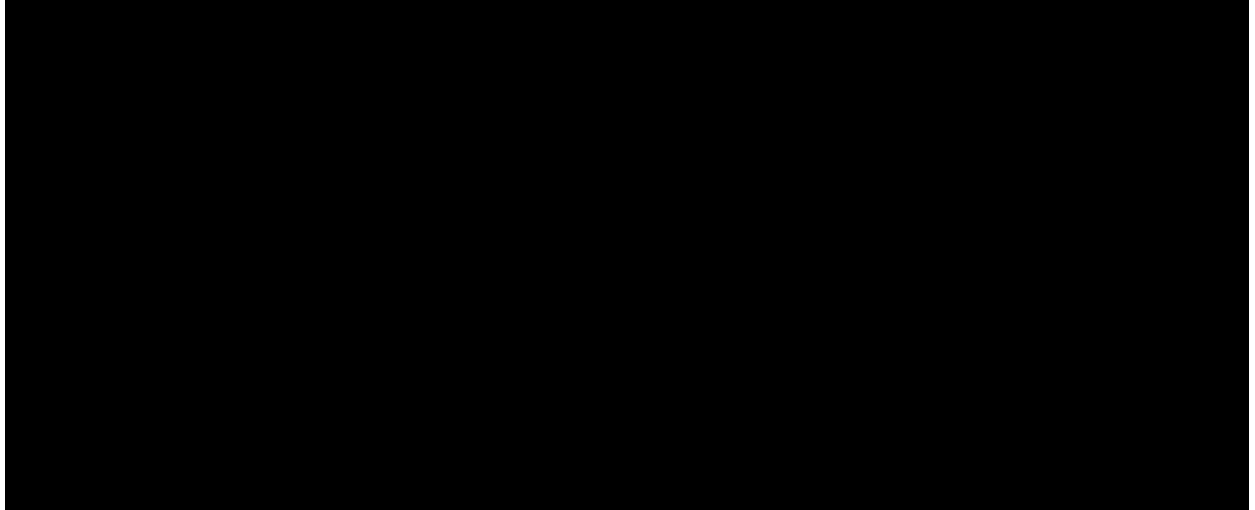
Tabela 1.
Udziały leków biologicznych w linii leczenia biologicznego na podstawie *Protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego*

Substancja	Udziały leków
ADA	
ETA	
INF	
UST	

Każde leczenie w ramach sekwencji potraktowano jako osobny stan, w którym może znaleźć się chory. Konstrukcja modelu pozwala na wyszczególnienie różnych możliwości przejścia pomiędzy stanami dla chorego odpowiadającego lub nieodpowiadającego na leczenie.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej. Na rysunku opisano przebieg leczenia chorego rozpoczynającego leczenie z wykorzystaniem technologii wnioskowanej (FDM). Schemat przebiegu leczenia w ramieniu komparatora różni się jedynie brakiem linii leczenia FDM, chory rozpoczyna ścieżkę terapeutyczną od zastosowania terapii biologicznej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym jest faza indukcji leczenia – trwa ona 16 tygodni w przypadku leczenia FDM oraz od 12 do 16 tygodni leczenia, w zależności od wybranej terapii [REDACTED] [REDACTED]⁶⁾, po której określana jest odpowiedź na leczenie oparta na kryterium PASI 75.

Po ocenie odpowiedzi na leczenie następuje stan okresu kontynuacji leczenia (inaczej faza podtrzymania). W przypadku leczenia FDM trwa on do momentu utraty adekwatnej odpowiedzi na leczenie lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do odstawienia leku. Z kolei w przypadku terapii biologicznej faza podtrzymania trwa do momentu osiągnięcia maksymalnego czasu leczenia określonego z wykorzystaniem zapisów programu lekowego i przyjętych na jego podstawie założeń (od 24 do 96 tygodni leczenia w zależności od wybranej terapii biologicznej, [REDACTED]). Chorzy są narażeni na ryzyko dyskontynuacji leczenia biologicznego w okresie podtrzymania ze względu na wtórną nieskuteczność leczenia lub wystąpienie zdarzeń niepożądanych.

Po zakończeniu leczenia biologicznego chorzy przechodzą w stan remisji. Jest to stan przejściowy, z którego chorzy mogą powrócić do stanu początkowego, czyli okresu indukcji leczenia biologicznego. Chory powraca do leczenia biologicznego tą samą substancją, na której leczenie wykazał adekwatną odpowiedź.

Stan BSC jest ostatnią opcją leczenia po nieskuteczności terapii wcześniejszych linii (dwóch w ramieniu FDM oraz jednej w ramieniu komparatora).

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów. Stan ten skonstruowano w oparciu o tablice życia dostępne dla Polski.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 7.3..

⁶⁾ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami

Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie PASI dla FDM i leków biologicznych zostały oszacowane na podstawie przedstawionej w *Analizie klinicznej* metaanalizy sieciowej (NMA) [18]. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi PASI 50, PASI 75 i PASI 90 zostały oszacowane w ramach metaanalizy sieciowej przedstawionej w *Analizie klinicznej* [18] zarówno dla FDM, jak i dla leków biologicznych włączonych do niniejszej analizy.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki metaanalizy sieciowej przedstawiono w *Analizie klinicznej*.

7.2.1. Odpowiedź PASI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2.2. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 3.
Roczne prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 4.
Prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia na cykl modelu

7.2.3. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby

Zgodnie z zapisami *Programu lekowego* po zakończonym leczeniu biologicznym i nawrocie choroby, zdefiniowanym jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości w momencie odstawienia leku i wykazania wartości wskaźnika PASI wyższego niż 10, chory może powrócić do leczenia biologicznego, które

wywołało adekwatną odpowiedź na leczenie. W modelu założono, że każdy chory, który zakończy leczenie biologiczne zgodnie z czasem określonym przez zapisy programu będzie przechodził w stan remisji [REDACTED]

[REDACTED] Po nawrocie choroby, chory będzie mógł powrócić do leczenia tym samym skutecznym lekiem, rozpoczynając terapię biologiczną od początku (od fazy indukcji). Przejście ze stanu remisji do ponownego leczenia odbędzie się z określonym prawdopodobieństwem nawrotu choroby.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.2.4. Prawdopodobieństwo zgonu

Przeżycie chorego zostało oszacowane na podstawie tablic życia publikowanych przez Główny Urząd Statystyczny (GUS), w których przedstawiono roczne prawdopodobieństwa zgonu w populacji generalnej w zależności od wieku (z podziałem na kobiety i mężczyzn):

$$P_{Dc} = 1 - e^{-(m*r_m + (1-m)*r_k)*28}$$

$$r_m = -\ln(1 - P_{Dm})/365,25$$

$$r_k = -\ln(1 - P_{Dk})/365,25$$

Gdzie P_{Dc} to prawdopodobieństwo zgonu na cykl, r_m – to współczynnik umieralności mężczyzn na dzień, r_k - współczynnik umieralności kobiet na dzień, m to odsetek mężczyzn w populacji – 65% zaczerpnięty z badania *BRIDGE*, P_{Dm} oraz P_{Dk} to roczne prawdopodobieństwa zgonu mężczyzn i kobiet na cykl (na podstawie tablic życia). Średni wiek wejścia chorego do modelu wynosi 44,4 lata na podstawie danych z badania *BRIDGE*.

7.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (Wytyczne AOTMiT) oraz NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [1, 42]. EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia

codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

[Redacted text block]

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dotyczącego jakości życia nie udało się odnaleźć bezpośrednich pomiarów jakości życia w skali EQ-5D dla wszystkich analizowanych stanów klinicznych.

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności uwzględnione w niniejszej analizie scenariusza bazowego.

Tabela 6.
Wartości użyteczności bazowej o wzroście użyteczności w zależności od odpowiedzi PASI uwzględnione w modelu w analizie podstawowej

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W analizie uwzględniono dożywni horyzont czasowy (horyzont zamyka się w momencie osiągnięcia przez chorego wieku 100 lat. Uzasadnieniem przyjęcia dożywotniego horyzontu

czasowego jest specyfika łuszczycy plackowatej, która charakteryzuje się zmiennym przebiegiem, z okresami zaostrzeń i remisji.

Łuszczycza plackowata to choroba przewlekła, która może prowadzić do zaawansowanych zmian skórnych. Głównym celem jej leczenia jest długoterminowe utrzymanie możliwie jak najwyższej jakości życia zależnej od stanu zdrowia, czyli wpływ na chorobę może ujawnić się w ciągu całego życia chorego.

Ponadto należy zaznaczyć, iż różnice w kosztach i efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi interwencjami są widoczne w każdym momencie życia chorego, z tego powodu konieczne jest przyjęcie w modelowaniu dożywotniego horyzontu czasowego, aby uchwycić możliwie najpełniej rozbieżności w uzyskiwanych efektach terapeutycznych oraz ponoszonych kosztach leczenia.

7.5. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie do finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1].

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

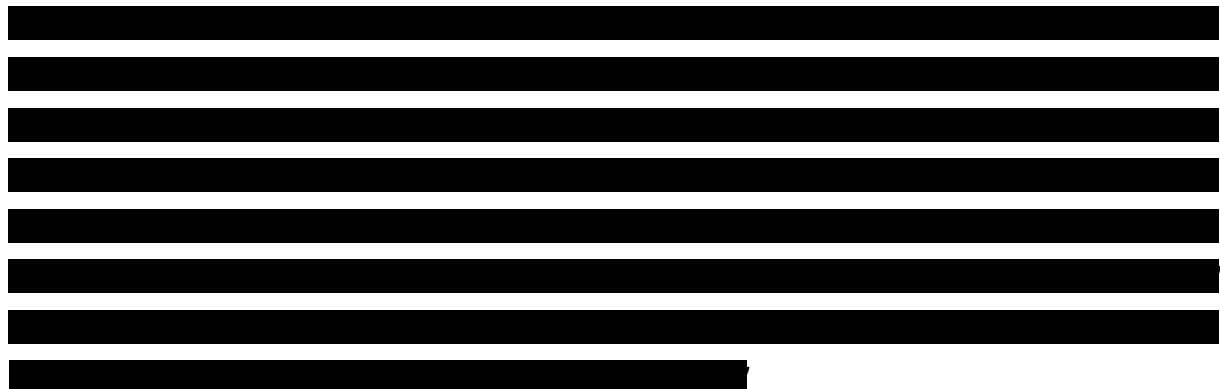
W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*), w analizie z perspektywy

płatnika publicznego (oraz z perspektywy wspólnej) uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszty leków biologicznych i fumaranu dimetylu (FDM) oraz koszt leków stosowanych w BSC i REM;
- ⊕ koszty podania leków;
- ⊕ koszty diagnostyki (w tym koszt kwalifikacji chorego do Programu lekowego *Leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej* oraz koszty przed rozpoczęciem terapii fumaranem dimetylu), monitorowania i oceny skuteczności leczenia fumaranem dimetylu oraz lekami biologicznymi (w tym także koszt zabiegów fototerapii oraz leczenia szpitalnego) oraz koszty diagnostyki i monitorowania (w tym także koszt zabiegów fototerapii oraz leczenia szpitalnego) w BSC i REM.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Uznano, że w analizie nie ma kosztów bezpośrednich które można uznać by za nieróżniące.



Wycena zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych substancji, kosztów podania leków oraz diagnostyki i monitorowania chorych), oszacowano na podstawie danych pochodzących z *Zarządzenia Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe* [86], *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r.* [53], *Zarządzenie Nr 64/2018/DSZOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna* [85], *Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 sierpnia 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne*

oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne [87] oraz Informatora o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia [26].

8.1. Koszt fumaranu dimetylu leków biologicznych

8.1.1. Dawkowanie leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawek analizowanych leków.

FUMARAN DIMETYLU

Zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Skilarence®* [15] leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, u dorosłych chorych wymagających farmakoterapii ogólnej, powinno rozpocząć się od małej dawki początkowej i ulegać stopniowemu zwiększaniu. W pierwszym tygodniu produkt leczniczy *Skilarence®* 30 mg przyjmuje się raz na dobę, w drugim tygodniu dwa razy na dobę, a w trzecim tygodniu trzy razy na dobę. Od czwartego tygodnia leczenie sprowadza się do stosowania tylko jednej tabletki *Skilarence®* 120 mg. Tę dawkę zwiększa się następnie o jedną tabletkę *Skilarence®* 120 mg tygodniowo, podawaną o różnych porach dnia, przez kolejnych 5 tygodni. Maksymalna dozwolona dawka dobową wynosi 720 mg (3 razy po 2 tabletki 120 mg produktu leczniczego *Skilarence®*).

W przypadku, gdy leczenie okazuje się skuteczne, przy istotnej klinicznie poprawie, zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Skilarence®* [15] należy rozważyć stopniowe zmniejszanie dawki dobowej produktu leczniczego do wymaganej indywidualnie dawki podtrzymującej.

W niniejszej analizie, zgodnie z założeniami modelu globalnego, przyjęto schemat zwiększania dawki zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Skilarence®* [15] do maksymalnej dawki dobowej 720 mg w 9 tygodniu leczenia. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


LEKI BIOLOGICZNE

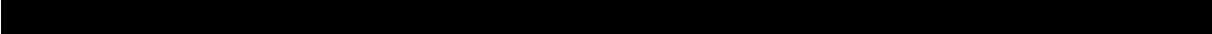
ADALIMUMAB (ADA)


Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Humira*® [11] określono, że w leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego zalecana dawka adalimumabu u dorosłych chorych wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień. *Program lekowy leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej* określa, że adalimumab stosowany jest w wymienionych dawkach wyłącznie u pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej.

ETANERCEPT (ETA)

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Enbrel*® [10] określono, że w leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego etanercept podawany jest w dawce 50 mg raz w tygodniu lub 25 mg dwa razy w tygodniu. W uzasadnionych przypadkach dopuszczalne jest stosowanie dawki 50 mg dwa razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie 50 mg raz w tygodniu lub 25 mg 2 razy w tygodniu. W przypadku zapisów *Programu lekowego leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej*, etanercept stosowany jest w wymienionych dawkach wyłącznie u pacjentów z ciężką postacią łuszczycy plackowatej.

W analizie podstawowej przyjęto dawkowanie etanerceptu 50 mg OW (ang. *quaque week* – raz w tygodniu) oraz 25 mg BIW (ang. *biweekly* – dwa razy w tygodniu) w tygodniu z wagą 50% dla każdego schematu dawkowania. 





INFLIKSYMAB (INF)








Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Remsima*® [13] oraz *Programu lekowego leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej* określono, że w leczeniu pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów o przebiegu agresywnym oraz w leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego infliksymab podawany jest w dawce 5 mg/kg masy ciała w infuzji dożylniej w tygodniach 0, 2 i 6, a następnie co 8 tygodni.

USTEKINUMAB (UST)

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Stelara*® [14] oraz *Programu lekowego leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej* określono, że w leczeniu przewlekłej łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego ustekinumab podawany jest w dawce początkowej wynoszącej 45 mg lub 90 mg (u pacjentów powyżej 100 kg m.c.) podanej w podskórnym wstrzyknięciu, następnie w dawce 45 mg lub 90 mg po 4 tygodniach, a potem w ten samej dawce co 12 tygodni. Zgodnie z zapisami *Programu lekowego leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej* ustekinumab stosowany jest w podanych dawkach w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu ciężkim.

Dawkowane leków uwzględnione w analizie w podziale na kolejne cykle leczenia oraz uśrednione dawki leków w cyklach indukcji leczenia oraz podtrzymania (ciągłego stosowania w przypadku fumaranu dimetylu lub stosowania ograniczonego zapisami *Programu lekowego* w przypadku leków biologicznych) zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Substancja	Dawka leku w cyklu – 14 dni (mg)									Średnia dawka leku w cyklu – 14 dni (mg)	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	indukcja leczenia*	podtrzymanie
FDM	630	1 470	4 200	7 560							
ADA	120	40	40	40	40	40	40	40	40	50	40
ETA	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
INF**	389	389	0	389	0	0	0	0	389	233,4	97,25
UST***	57	57	0	0	0	0	0	57	0	21,45	9,53

*Czas przeznaczony na indukcję leczenia fumaranem dimetylu (FDM), adalimumabem (ADA) oraz ustekinumabem (UST) wynosi 16 tygodni (8 cykli). W przypadku wyboru etanerceptu (ETA) czas indukcji leczenia wynosi 12 tygodni (6 cykli), a czas indukcji leczenia dla terapii infliksimabem (INF) wynosi 10 tygodni (5 cykli).

**Przyjęto średnią wagę pacjentów wynoszącą 77,8 kg na podstawie założeń modelu globalnego (publikacji Reich 2009 [61]).

*** Ostatnia dawka dla terapii UST, po której następuje analiza skuteczności terapii zgodnie z zapisami programu powinna nastąpić w 28 tygodniu przyjmowania leku. Ze względu na konstrukcję modelu i wyniki NMA przyjęty czas indukcji dla terapii UST wynosi 16 tygodni. W celu zachowania spójności z zapisami programu, w modelu uwzględniono koszt dodatkowej dawki w cyklu indukcji - w ostatnim 8 cyklu indukcji.

8.1.2. Ceny leków

FUMARAN DIMETYLU

Obecnie lek Skilarence® nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono finansowanie leku w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej „lek dostępny w aptece na receptę”, oraz przyjęto, że lek wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3.

W analizie uwzględniono trzy prezentacje leku Skilarence® – opakowania 30 mg, 42 tabl., 120 mg, 90 tabl. oraz 120 mg, 180 tabl. Biorąc pod uwagę przyjęte w analizie stopniowo zwiększające się dawkowanie substancji, określono, że w początkowej fazie indukcji leczenia fumaranem dimetylu (3 tygodnie) chory będzie przyjmował leki korzystając z prezentacji 30 mg, 42 tabl.⁷, by w kolejnych cyklach indukcji oraz następującego potem okresu podtrzymania przyjmować leki korzystając z prezentacji 120 mg, 90 tabl lub 120 mg, 180 tabl.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz cenę detaliczną leku (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej) [77].

[REDACTED]

⁷ Pacjent zużyje w tym czasie jedno opakowanie leku.

Tabela 8.
Ceny leku Skilarence® uwzględnione w analizie (PLN)

LEKI BIOLOGICZNE

Adalimumab, ustekinumab, etanercept i infliksymab są finansowane w ramach *Programu lekowego leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)* i wydawane są świadczeniobiorcy bezpłatnie.

W analizie podstawowej uwzględniono ceny leków biologicznych oszacowane na podstawie danych NFZ o liczbie zrefundowanych opakowań leków oraz kwocie refundacji za okres styczeń 2017 r. – październik 2018 r. [31, 32]. Wyznaczone ceny za opakowanie leków biologicznych oraz ważony liczbą mg koszt NFZ przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 9).

Tabela 9.
Ceny leków biologicznych uwzględnione w analizie na podstawie danych refundacyjnych NFZ

Substancja	Prezentacja	Dawka	Liczba zrefundowanych opakowań	Kwota refundacji (PLN)	Koszt NFZ za opakowanie (PLN)	Ważony liczbą mg koszt NFZ za mg (PLN)
ADA	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 amp.-strz. (+2 gaziki))	40 mg	66 240,68	220 176 333,20	3 323,88	41,55
	Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 40		0,00	0,00	b/d*	

Substancja	Prezentacja	Dawka	Liczba zrefundowanych opakowań	Kwota refundacji (PLN)	Koszt NFZ za opakowanie (PLN)	Ważony liczbą mg koszt NFZ za mg (PLN)
	mg (2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki)					
	Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg (2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki)		0,00	0,00	b/d*	
ETA	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml (4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików)	25 mg	3 944,00	6 109 754,46	1 549,13	15,49
	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, 4 amp. - strzyk. 0,51 ml		0,00	0,00	n/d	
	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg, 4 amp.-strzyk. 0,5 ml		0,00	0,00	n/d	
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg (4 amp.-strz. po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem)	50 mg	11 173,26	28 156 001,25	2 519,95	11,52
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg (4 wstrz. po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem)		16 619,91	38 105 864,20	2 292,78	
	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 4 amp.-strzyk.		1 365,20	2 200 797,17	1 612,07	
	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 4 amp.-4 wstrzykiwacze 1 ml		1 620,13	2 480 667,77	1 531,16	
	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50		1 904,76	4 145 700,55	2 176,50	

Substancja	Prezentacja	Dawka	Liczba zrefundowanych opakowań	Kwota refundacji (PLN)	Koszt NFZ za opakowanie (PLN)	Ważony liczbą mg koszt NFZ za mg (PLN)
	mg, 4 amp.-wstrz.po 1 ml		4 859,50	11 402 722,64	2 346,48	
	Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, 4 wstrz.po 1 ml					
INF	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg (1 fiol.)	100 mg	30 459,24	32 950 952,78	1 081,80	10,71
	Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol	100 mg	923,57	667 379,17	722,61	
UST	Stelara, roztwór do wstrzykiwań, 45 mg, 1 amp-strz.	45 mg	1 835,11	16 549 824,58	9 018,43	200,41

*dla leku Imraldi nie są dostępne dane o liczbie zrefundowanych opakowań, stąd koszt w wariantcie uwzględniającym dane DGL jest niższy dla adalimumabu niż w wariantcie na danych z Obwieszczenia

Ceny leków biologicznych na podstawie *Obwieszczenia MZ* [53] uwzględniono w analizie wrażliwości (rozdział 11.). Ceny leków biologicznych uwzględnione na podstawie *Obwieszczenia MZ* oraz oszacowany średni koszt NFZ za mg przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 10.

Ceny leków uwzględnionych w analizie scenariuszy na podstawie *Obwieszczenia MZ* (PLN)

Substancja	Prezentacja	Dawka	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Średni ważony koszt NFZ za mg
ADA	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg (2 amp.-strz. (+2 gaziki))	40 mg	4 363,63	2 102,67	26,28
	Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we ampulko-strzykawce, 40 mg (2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki)		2 102,67	2 102,67	
	Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg (2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki)		2 102,67	2 102,67	

Substancja	Prezentacja	Dawka	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Średni ważony koszt NFZ za mg
ETA	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml (4 fiol. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików)	25 mg	1 984,50	1 445,85	14,46
	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg, 4 amp. - strzyk. 0,51 ml		1 573,43	1 445,85	
	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg, 4 amp.-strzyk. 0,5 ml		1 573,43	1 445,85	
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg (4 amp.-strz. po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem)	50 mg	3 969,00	2 891,70	14,46
	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg (4 wstrz. po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem)		3 969,00	2 891,70	
	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 4 amp.-strzyk.		3 146,85	2 891,70	
	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 4 amp.-4 wstrzykiwacze 1 ml		3 146,85	2 891,70	
	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg, 4 amp.-wstrz.po 1 ml		2 891,70	2 891,70	
	Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg, 4 wstrz.po 1 ml		2 891,70	2 891,70	
INF	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg (1 fiol.)	100 mg	1 354,00	1 037,61	10,38
	Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg, 1 fiol.	100 mg	1 048,95	1 037,61	
UST	Stelara, roztwór do wstrzykiwań , 45 mg, 1 amp-strz.	45 mg	12 980,90	12 980,90	288,46

W oparciu o dawkowanie oraz ceny leków, a także proponowane warunki RSS wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na dawkę w cyklu leczenia (14 dni). Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 11.

Koszt fumaranu dimetylu oraz leków biologicznych w przeliczeniu na dawkę w cyklu leczenia (PLN) przy uwzględnieniu proponowanych warunkach RSS oraz w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej

Substancja	Średni koszt leków w cyklu (PLN)	
	indukcja leczenia	podtrzymanie
Perspektywa płatnika publicznego		
FDM z RSS	■	■
FDM bez RSS	■	■
Perspektywa wspólna		
FDM z RSS	■	■
FDM bez RSS	■	■
Perspektywa płatnika oraz perspektywa wspólna		
ADA	2 077,43	1 661,94
ETA	1 350,52	1 350,52
INF	2 500,26	1 041,77
UST	4 298,41	1 910,40

8.2. Koszt podania fumaranu dimetylu oraz leków biologicznych

FUMARAN DIMETYLU

Koszty podania leku Skilarence®, ze względu na formę prezentacji (doustne tabletki dojelitowe), przyjęto na poziomie 0 PLN.

LEKI BIOLOGICZNE

Częstość podań leków biologicznych opisywanych w analizie określono na podstawie dawkowania substancji opisanego w uwzględnionych charakterystykach produktów leczniczych oraz zapisach *Programu lekowego*. Średnie częstości podań leków oszacowane dla cykli okresu indukcji leczenia oraz podtrzymania leczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.

Średnia częstość podania leków w 14-dniowych cyklach indukcji leczenia oraz podtrzymania

Substancja	Średnia liczba podań w cyklu (14 dni)
------------	---------------------------------------

	indukcji leczenia	podtrzymania
FDM	0,00	0,00
ADA	1,13	1,00
ETA	3,00	3,00
INF	0,60	0,25
UST	0,38	0,17

Leki biologiczne – adalimumab, ustekimumab oraz etanercept podaje się podskórnie. Podanie wymienionych leków odbywa się w ramach *Przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu* i zgodnie z aktualną wyceną, zawartą w *Zarządzeniu nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ* wartość punktowa tego świadczenia wynosi 108,16 [86]. Infliksimab zgodnie z *Charakterystyką Produktu Leczniczego* produktu *Remsima*® [13] podaje się poprzez infuzję dożylną trwającą 2 godziny, po której następuje obserwacja pacjenta przez 1-2 godziny. Infuzja dożylna odbywa się zgodnie z *Zarządzeniem nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ* w ramach *Hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu* i wartość punktowa tego świadczenia wynosi 486,72 [86]. Koszt punktów oszacowano na podstawie Informatora o umowach [26]. W poniższej tabeli przedstawiono świadczenia przypisane typom podania leków wraz z ich wyceną.

Tabela 13.
Świadczenia w ramach których następuje podanie leków biologicznych

Substancja / Typ podania	Świadczenie	Wycena punktowa	Koszt punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
ADA, ETA, UST / Podanie s.c.	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	1,00	108,16
INF / Podanie i.v.	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	1,00	486,72

Koszt podania leków uwzględnionych w niniejszej analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14.
Średni koszt podania leków w 14-dniowych cyklach leczenia oraz podtrzymania (PLN)

Substancja	Średni koszt podania leków w cyklu (PLN)	
	Indukcji leczenia	podtrzymania
FDM	0,00	0,00
ADA	121,68	108,16
ETA	324,48	324,48
INF	292,03	121,68
UST	40,56	18,03

8.3. Koszt monitorowania i diagnostyki dla fumaranu dimetylu oraz terapii lekami biologicznymi

FUMARAN DIMETYLU

W analizie założono, iż przed rozpoczęciem terapii z wykorzystaniem fumaranu dimetylu wykonuje się badania wymienione w kwalifikacji do programu lekowego *Leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej*. Diagnostyka wykonywana w kwalifikacji do leczenia biologicznego obejmuje badania, które uwzględnione zostały w modelu globalnym dla fumaranu dimetylu oraz opisywane są w *ChPL Skilarence®*. Badaniom tym przyporządkowano koszty określone na podstawie wyceny świadczeń wykonywanych w ramach Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (AOS) zgodnie z *Zarządzeniem Nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 grudnia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna* [85]. Badania obserwacyjne przed rozpoczęciem leczenia FDM będą wykonywane w ramach świadczenia *W13 Świadczenia specjalistycznego 3-go typu*, którego koszt wynosi 121 pkt⁸.

Zgodnie z założeniami modelu globalnego oraz *ChPL Skilarence®* przyjęto także, że w trakcie monitorowania w terapii FDM będzie wykonywany podstawowy zakres badań

⁸ Ze względu na konstrukcję modelu koszt badań przed rozpoczęciem leczenia FDM rozliczany jest w okresie trwania indukcji leczenia fumaranem dimetylu. Całkowity koszt badań podzielony został na liczbę cykli indukcji leczenia FDM (8 cykli).

hematologicznych, a także sprawdzających czynność nerek oraz wątroby. Przyjęto, za autorami modelu globalnego, że badania monitorujące będą odbywać się raz w miesiącu w trakcie okresu indukcji leczenia fumaranem dimetylu oraz raz na 2,4 miesiąca w okresie leczenia podtrzymującego FDM⁹. Badania monitorujące będą wykonywane w ramach świadczenia *W12 Świadczenia specjalistycznego 2-go typu*, którego koszt określono na podstawie wspomnianego zarządzenia na 65 punktów.

W poniższej tabeli zebrano wyszczególnione typy badań wykonywane przed rozpoczęciem leczenia FDM oraz badania monitorujące w trakcie trwania terapii wraz z przypisanymi im świadczeniami.

Tabela 15.

Badania diagnostyczne wykonywane u chorych przed rozpoczęciem leczenia fumaranem dimetylu oraz w trakcie monitorowania terapii

Badanie	Świadczenie specjalistyczne w kwalifikacji do leczenia FDM	Świadczenie specjalistyczne w okresie monitorowania w leczeniu FDM
Bilirubina	n/d	W12
Morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów)	W13	
Odczyn Biernackiego (OB)		
Aminotransferaza asparaginianowa (AspAT)		
Aminotransferaza alaninowa (AIAT)		
Stężenie kreatyniny w surowicy		
Białko C-reaktywne		
Badanie ogólne moczu		
Próba tuberkulinowa		
Hormon tyreotropowy TSH (wykluczenie ciąży)		
Przeciwciała <i>Treponema pallidum</i> - (VDRL)		
Przeciwciała HIV		
Obecność antygenu HBs		
Przeciwciała HCV		

⁹



Badanie	Świadczenie specjalistyczne w kwalifikacji do leczenia FDM	Świadczenie specjalistyczne w okresie monitorowania w leczeniu FDM
Przeciwciała przeciwko <i>Borrelia burgdorferi</i>		
USG jamy brzusznej		
RTG klatki piersiowej		

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

10 [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 17.
Koszt świadczeń dla monitorowania i diagnostyki, z uwzględnieniem zabiegów fototerapii oraz leczenia szpitalnego w terapii fumaranem dimetylu

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] ¹²	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

¹¹ [Redacted]
¹² [Redacted]

LEKI BIOLOGICZNE

Dla wszystkich leków biologicznych uwzględnionych w niniejszej analizie (ADA, UST, ETA, INF) stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej zgodnie z zapisami programu lekowego, wykonano wycenę kosztów monitorowania oraz diagnostyki w oparciu o *Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ* określające warunki zawierania i realizacji umów w zakresie programów lekowych [86]. Koszty związane z wykonaniem pełnych badań w programie zostały ujęte w ramach rocznej wyceny ryczałtowej obejmującej uśredniony koszt badań diagnostycznych wykonywanych w trakcie realizacji programu lekowego, rozliczanej w częściach odpowiadających okresowi realizacji świadczeń. W niniejszej analizie przyjęto, że diagnostyka i monitorowanie terapii rozliczane są proporcjonalnie do liczby cykli leczenia¹³, co pozwoliło na przypisanie stałego kosztu badań diagnostycznych do każdego z cykli indukcji leczenia i aktywnego leczenia biologicznego. Wycenę świadczenia związanego z diagnostyką i monitorowaniem w programie lekowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.
Diagnostyka w programie lekowym Leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej

Świadczenie	Wycena punktowa	Wartość punktu ¹⁴	Roczny koszt świadczenia (PLN)	Koszt na cykl (14 dni) (PLN)
Diagnostyka w programie leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	778,75	1,00	778,75	29,95

Do kosztu monitorowania i diagnostyki w trakcie trwania indukcji terapii z wykorzystaniem wszystkich uwzględnianych w analizie terapii biologicznych zaliczono także świadczenie *Kwalifikacja i weryfikacja leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej* na podstawie załącznika nr 1 *Zarządzenia nr 75/2018/DGL Prezesa NFZ* [86], które rozliczane jest w modelu trakcie indukcji leczenia lekami biologicznymi

¹³ Oszacowań dokonano przy założeniu, że rok składa się z 52 tygodni.

¹⁴ Wartość na podstawie Informatora o umowach NFZ [26]

Tabela 19.
Kwalifikacja w programie lekowym Leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej

Świadczenie	Wycena punktowa	Wartość punktu ¹⁵	Roczny koszt świadczenia (PLN)
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	338,00	1,00	338,00

[Redacted content]

¹⁵ Wartość na podstawie Informatora o umowach NFZ [26]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted] ¹⁶	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

Tabela 21.
Średnie koszty monitorowania dla poszczególnych terapii biologicznych w cyklach leczenia oraz ciągłego stosowania (PLN)

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

[Redacted text]

8.4. Koszt BSC oraz REM

W niniejszej analizie przyjęto, że BSC oznacza opieką standardową po nieuzyskaniu odpowiedzi na dostępne linie leczenia w postaci fumaranu dimetylu lub leczenia biologicznego oraz po wtórnej utracie odpowiedzi na leczenie biologiczne lub leczenie fumaranem dimetylu.

¹⁶ Wartość na podstawie Informatora o umowach NFZ [26]

Wykonane analizy dla leków biologicznych przedłożone AOTMiT - *Remsima*® [3], *Cosentyx*® [2] oraz *Taltz*® [4] uwzględniały koszty opieki standardowej zarówno dla pacjentów w remisji po leczeniu biologicznym, jak i dla pacjentów po nieskutecznym leczeniu biologicznym. W przypadku analizy dla leku *Taltz*® przedłożonej Agencji, założono, że BSC oznacza opiekę standardową po nieuzyskaniu odpowiedzi na leczenie lub wtórnej utracie odpowiedzi, po wykorzystaniu opcji leczenia biologicznego. W niniejszej analizie, ze względu na występowanie dodatkowej opcji terapeutycznej przyjęto, że BSC to opieka standardowa po nieuzyskaniu odpowiedzi na dostępne linie leczenia w zależności od ramienia komparatora albo wtórnej utracie odpowiedzi na leczenie. REM, podobnie, jak w przypadku analizy dla leku *Taltz*® oznacza opiekę standardową pacjentów w remisji choroby po leczeniu biologicznym, rozumianej jako przekroczenie czasu leczenia zgodnie z zapisami *Programu lekowego*.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

17

17

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

W celu wyznaczenia średniego kosztu stosowania poszczególnych leków dokonano oszacowania udziałów wszystkich dostępnych w ramach *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* prezentacji leków na podstawie liczby zrefundowanych DDD w całkowitej wielkości refundacji wziętych pod uwagę substancji (wykorzystano dane za okres styczeń 2017 – październik 2018 [31, 32]). Metotreksat, cyklosporyna oraz acytretyna są wydawane świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową.

Poniższa tabela przedstawia wielkość kosztów związanych z leczeniem w ramach BSC oraz REM z perspektywy NFZ.

Tabela 23.
Koszty leków związane z leczeniem BSC i REM (PLN)

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie powyższych rozważań oszacowano wielkość ponoszonych kosztów w cyklu oraz przedstawiono je w poniższej tabeli.

18

[REDACTED]

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	Dożywni (zamknięty w momencie osiągnięcia przez chorego wieku 100 lat)	Założenie
Długość cyklu w modelowaniu	14 dni	Założenie
Średni wiek chorego wchodzącego do modelu	44 lata	BRIDGE
Proporcja mężczyzn	65%	
Średnia waga chorego	77,8 kg	Reich 2009
Proporcja chorych z wagą ciała powyżej 100 kg	■	Założenie
Odsetki chorych stosujących dawki ETA 50 mg QW/25 mg BIW	■	Założenie
Skuteczność kliniczna – odpowiedź PASI-50 w fazie indukcji	Rozdział 7.2.1.	NMA [18]
Skuteczność kliniczna – odpowiedź PASI-75 w fazie indukcji	Rozdział 7.2.1.	
Skuteczność kliniczna – odpowiedź PASI-90 w fazie indukcji	Rozdział 7.2.1.	
■	■	■
■	■	■
Dawkowanie FDM	Rozdział 8.1.1.	Dane z badania BRIDGE oraz FUTURE
Dawkowanie pozostałych leków biologicznych	Rozdział 8.1.1.	Program lekowy, ChPL [10, 11, 13, 14]
Cena zbytu netto FDM (PLN) 42 tabl. 30 mg	■	Dane dostarczone przez Zamawiającego [16]
Cena zbytu netto FDM (PLN) 90 tabl. 120 mg	■	Dane dostarczone przez Zamawiającego [16]
Cena zbytu netto FDM (PLN) 180 tabl. 120 mg	■	Dane dostarczone przez Zamawiającego [16]
RSS	■	■
Udziały terapii biologicznych w kolejnych liniach leczenia	■	■
Czas trwania okresu indukcji	Rozdział 7.2.1.	Program lekowy, NMA [18]

Parametr	Wartość	Źródło
Maksymalny czas leczenia w Programie lekowym	Rozdział 7.2.3.	Program lekowy
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Krzywa przeżycia całkowitego	Rozdział 7.2.4.	Tablice trwania życia GUS
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	AOTMiT [1]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	AOTMiT [1]

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Podstawowe wyniki kosztów-użyteczności dla FDM --> terapia biologiczna --> BSC vs. terapia biologiczna --> BSC

Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli przedstawiono również koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględniane w niniejszej analizie. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w wariancie z RSS i bez RSS.

Tabela 27.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora dla analizy podstawowej

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

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

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

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

Wnioskowanie dla perspektywy wspólnej oraz wersji bez RSS jest analogiczne.

Dodatkowe wyniki kosztów-użyteczności dla FDM --> ADA --> BSC vs. ADA --> BSC, FDM --> ETA --> BSC vs. ETA --> BSC, FDM --> INF --> BSC vs. INF --> BSC oraz FDM --> UST --> BSC vs. UST --> BSC

Łączne wartości QALY oraz koszty dla analizowanych dodatkowo technologii medycznych przedstawiono w poniższych tabelach. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego oraz w wariacie z RSS i bez RSS.

**Tabela 29.
Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania sekwencji z FDM vs. sekwencji bez FDM w analizie uzupełniającej – FDM --> ADA --> BSC vs. ADA --> BSC**

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

[Redacted text block]

Tabela 30.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania sekwencji z FDM vs. sekwencji bez FDM w analizie uzupełniającej – FDM --> ETA --> BSC vs. ETA --> BSC

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]






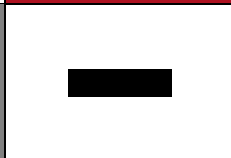
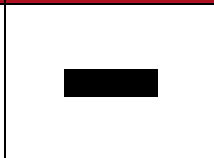
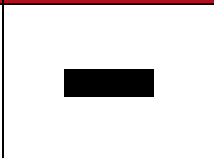
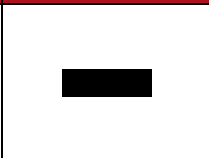
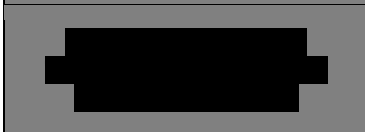




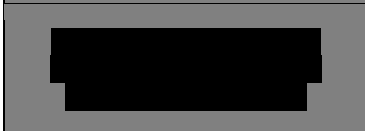




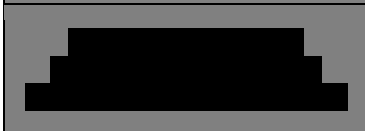



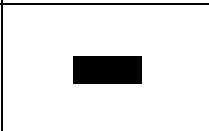

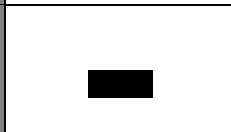
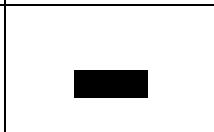
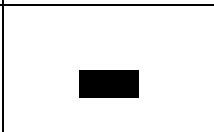
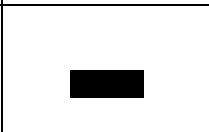
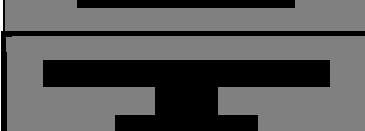




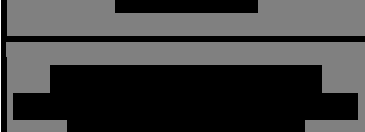




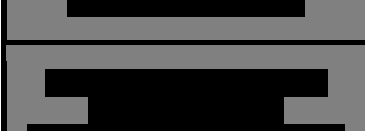






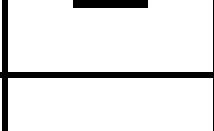
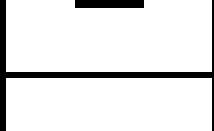













[REDACTED]































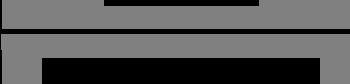

























[REDACTED]



Wartości kosztów inkrementalnych oraz inkrementalnych wartości QALY dla analizy uzupełniającej przedstawiono w poniższych tabelach. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY.


Tabela 33.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku w analizie uzupełniającej


				
				
				
				
				
				
				
				
				
				
				
				
				
				


				
				
				
				
				
				
				
				
				
				
				
				
				
				


				
				
				
				
				
				
				
				
				
				
				
				
				


				
				
				
				
				
				
				
				
































Wnioskowanie dla perspektywy wspólnej oraz wersji bez RSS jest analogiczne.

[Redacted text block]

Wnioskowanie dla perspektywy wspólnej oraz wersji bez RSS jest analogiczne.

[Redacted text block]

Wnioskowanie dla perspektywy wspólnej oraz wersji bez RSS jest analogiczne.

[Redacted text block]

Wnioskowanie dla perspektywy wspólnej oraz wersji bez RSS jest analogiczne.

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego QALY oraz poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w wariacie bez oraz z uwzględnieniem RSS.

10.3. Analiza CUR

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, obliczono takie wartości cen zbytu netto, aby:

- ⊕ koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (art. 13. Ust. 3 i 4 *Ustawy o refundacji*);
- ⊕ współczynnik ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość nie jest wyższy od żadnego ze współczynników dla technologii opcjonalnych (§5 ust. 5 pkt 2 i 3 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Zapis Ustawy różni się od zapisu wprowadzonego w *Rozporządzeniu*, stąd postanowiono policzyć dwie pary cen, jednej oszacowanej przy założeniu zrównania kosztów całkowitych obu porównywanych sekwencji leczenia (na podstawie *Ustawy o refundacji*), drugiej zaś przy założeniu zrównania współczynników CUR obu porównywanych sekwencji leczenia.

Wartości kosztów całkowitych oszacowane w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.

Wartości kosztów całkowitych w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie (PLN)

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

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

Poniżej przedstawiono oszacowanie ceny z art. 13 ust. 3 *Ustawy o refundacji*.

Tabela 36.
Wartości ceny z art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji (PLN)

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

Dane wejściowe i założenia w analizie CUR są zgodne z założeniami analizy kosztów-użyteczności. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37.
Wartości CUR w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie (PLN)

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

Poniżej przedstawiono oszacowanie ceny z §5 ust. 5 pkt 2 i 3 Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań.

Tabela 38.
Wartości ceny z (§5 ust. 5 pkt 2 i 3 Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań (PLN)

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

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

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono także dla dodatkowych scenariuszy uwzględnionych w niniejszej analizie.

Dla wszystkich parametrów wykonane także analizę progową.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

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

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

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

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

11.1. Analiza wartości skrajnych oraz scenariuszy

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji dla wartości skrajnych oraz scenariuszy, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

Lp.	Nazwa leku	Cena		Koszt	Wzrost		Ciężar ciała	
		Netto	Brutto		Min.	Max.	Min.	Max.
1	Skilarence 150 mg/100 mg/100 mg	1000	1000	1000	150	100	100	100
2	Skilarence 150 mg/100 mg/100 mg	1000	1000	1000	150	100	100	100
3	Skilarence 150 mg/100 mg/100 mg	1000	1000	1000	150	100	100	100
4	Skilarence 150 mg/100 mg/100 mg	1000	1000	1000	150	100	100	100
5	Skilarence 150 mg/100 mg/100 mg	1000	1000	1000	150	100	100	100
6	Skilarence 150 mg/100 mg/100 mg	1000	1000	1000	150	100	100	100
7	Skilarence 150 mg/100 mg/100 mg	1000	1000	1000	150	100	100	100
8	Skilarence 150 mg/100 mg/100 mg	1000	1000	1000	150	100	100	100
9	Skilarence 150 mg/100 mg/100 mg	1000	1000	1000	150	100	100	100
10	Skilarence 150 mg/100 mg/100 mg	1000	1000	1000	150	100	100	100
11	Skilarence 150 mg/100 mg/100 mg	1000	1000	1000	150	100	100	100
12	Skilarence 150 mg/100 mg/100 mg	1000	1000	1000	150	100	100	100
13	Skilarence 150 mg/100 mg/100 mg	1000	1000	1000	150	100	100	100
14	Skilarence 150 mg/100 mg/100 mg	1000	1000	1000	150	100	100	100
15	Skilarence 150 mg/100 mg/100 mg	1000	1000	1000	150	100	100	100
16	Skilarence 150 mg/100 mg/100 mg	1000	1000	1000	150	100	100	100
17	Skilarence 150 mg/100 mg/100 mg	1000	1000	1000	150	100	100	100
18	Skilarence 150 mg/100 mg/100 mg	1000	1000	1000	150	100	100	100
19	Skilarence 150 mg/100 mg/100 mg	1000	1000	1000	150	100	100	100
20	Skilarence 150 mg/100 mg/100 mg	1000	1000	1000	150	100	100	100

Lp.	Nazwa choroby	Wiek	Płeć	Ciężar ciała	Skilarence®		Inne leki	
					Wzrost	CIężar ciała	Wzrost	CIężar ciała
1	Łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	18-64	M	70-90	1,70-1,90	70-90	1,70-1,90	70-90
		65+	M	70-90	1,70-1,90	70-90	1,70-1,90	70-90
2	Łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	18-64	M	70-90	1,70-1,90	70-90	1,70-1,90	70-90
		65+	M	70-90	1,70-1,90	70-90	1,70-1,90	70-90
3	Łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	18-64	M	70-90	1,70-1,90	70-90	1,70-1,90	70-90
		65+	M	70-90	1,70-1,90	70-90	1,70-1,90	70-90
4	Łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	18-64	M	70-90	1,70-1,90	70-90	1,70-1,90	70-90
		65+	M	70-90	1,70-1,90	70-90	1,70-1,90	70-90
5	Łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	18-64	M	70-90	1,70-1,90	70-90	1,70-1,90	70-90
		65+	M	70-90	1,70-1,90	70-90	1,70-1,90	70-90
6	Łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	18-64	M	70-90	1,70-1,90	70-90	1,70-1,90	70-90
		65+	M	70-90	1,70-1,90	70-90	1,70-1,90	70-90
7	Łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	18-64	M	70-90	1,70-1,90	70-90	1,70-1,90	70-90
		65+	M	70-90	1,70-1,90	70-90	1,70-1,90	70-90
8	Łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	18-64	M	70-90	1,70-1,90	70-90	1,70-1,90	70-90
		65+	M	70-90	1,70-1,90	70-90	1,70-1,90	70-90
9	Łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	18-64	M	70-90	1,70-1,90	70-90	1,70-1,90	70-90
		65+	M	70-90	1,70-1,90	70-90	1,70-1,90	70-90
10	Łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	18-64	M	70-90	1,70-1,90	70-90	1,70-1,90	70-90
		65+	M	70-90	1,70-1,90	70-90	1,70-1,90	70-90

-	-	-		-	-		-	
		T	-		T	T	T	T
		T	-	-	-	-	-	-
		T	-	-	-	-	-	-

Tabela 45.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania sekwencji FDM --> ADA --> BSC vs ADA --> BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego

-	-	-		-	-		-	
		T	-		T	T	T	T
		T	-	-	-	-	-	-
		T	-	-	-	-	-	-
		T	-	-	-	-	-	-
		T	-	-	-	-	-	-
		T	-	-	-	-	-	-

Kategoria	Leczenie	Skilarence®		Koszt	Leczenie porównawcze		Wskazanie	
		Skilarence®	Skilarence®		Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®
Kategoria 1	Leczenie 1	Skilarence®	Skilarence®	Koszt	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®
	Leczenie 2	Skilarence®	Skilarence®	Koszt	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®
Kategoria 2	Leczenie 1	Skilarence®	Skilarence®	Koszt	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®
	Leczenie 2	Skilarence®	Skilarence®	Koszt	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®
Kategoria 3	Leczenie 1	Skilarence®	Skilarence®	Koszt	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®
	Leczenie 2	Skilarence®	Skilarence®	Koszt	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®
Kategoria 4	Leczenie 1	Skilarence®	Skilarence®	Koszt	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®
	Leczenie 2	Skilarence®	Skilarence®	Koszt	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®
Kategoria 5	Leczenie 1	Skilarence®	Skilarence®	Koszt	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®
	Leczenie 2	Skilarence®	Skilarence®	Koszt	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®
Kategoria 6	Leczenie 1	Skilarence®	Skilarence®	Koszt	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®
	Leczenie 2	Skilarence®	Skilarence®	Koszt	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®
Kategoria 7	Leczenie 1	Skilarence®	Skilarence®	Koszt	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®
	Leczenie 2	Skilarence®	Skilarence®	Koszt	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®
Kategoria 8	Leczenie 1	Skilarence®	Skilarence®	Koszt	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®
	Leczenie 2	Skilarence®	Skilarence®	Koszt	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®
Kategoria 9	Leczenie 1	Skilarence®	Skilarence®	Koszt	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®
	Leczenie 2	Skilarence®	Skilarence®	Koszt	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®
Kategoria 10	Leczenie 1	Skilarence®	Skilarence®	Koszt	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®
	Leczenie 2	Skilarence®	Skilarence®	Koszt	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®

Kategoria	Leczenie	Skilarence®		Koszt	Skilarence®		Skilarence®	
		Wzrost	Wiek		Wzrost	Wiek	Wzrost	Wiek
Kategoria 1	Leczenie 1	1	1	1	1	1	1	1
	Leczenie 2	1	1	1	1	1	1	1
Kategoria 2	Leczenie 1	1	1	1	1	1	1	1
	Leczenie 2	1	1	1	1	1	1	1
Kategoria 3	Leczenie 1	1	1	1	1	1	1	1
	Leczenie 2	1	1	1	1	1	1	1
Kategoria 4	Leczenie 1	1	1	1	1	1	1	1
	Leczenie 2	1	1	1	1	1	1	1
Kategoria 5	Leczenie 1	1	1	1	1	1	1	1
	Leczenie 2	1	1	1	1	1	1	1
Kategoria 6	Leczenie 1	1	1	1	1	1	1	1
	Leczenie 2	1	1	1	1	1	1	1
Kategoria 7	Leczenie 1	1	1	1	1	1	1	1
	Leczenie 2	1	1	1	1	1	1	1
Kategoria 8	Leczenie 1	1	1	1	1	1	1	1
	Leczenie 2	1	1	1	1	1	1	1
Kategoria 9	Leczenie 1	1	1	1	1	1	1	1
	Leczenie 2	1	1	1	1	1	1	1
Kategoria 10	Leczenie 1	1	1	1	1	1	1	1
	Leczenie 2	1	1	1	1	1	1	1
Kategoria 11	Leczenie 1	1	1	1	1	1	1	1
	Leczenie 2	1	1	1	1	1	1	1
Kategoria 12	Leczenie 1	1	1	1	1	1	1	1
	Leczenie 2	1	1	1	1	1	1	1
Kategoria 13	Leczenie 1	1	1	1	1	1	1	1
	Leczenie 2	1	1	1	1	1	1	1
Kategoria 14	Leczenie 1	1	1	1	1	1	1	1
	Leczenie 2	1	1	1	1	1	1	1
Kategoria 15	Leczenie 1	1	1	1	1	1	1	1
	Leczenie 2	1	1	1	1	1	1	1
Kategoria 16	Leczenie 1	1	1	1	1	1	1	1
	Leczenie 2	1	1	1	1	1	1	1
Kategoria 17	Leczenie 1	1	1	1	1	1	1	1
	Leczenie 2	1	1	1	1	1	1	1
Kategoria 18	Leczenie 1	1	1	1	1	1	1	1
	Leczenie 2	1	1	1	1	1	1	1
Kategoria 19	Leczenie 1	1	1	1	1	1	1	1
	Leczenie 2	1	1	1	1	1	1	1
Kategoria 20	Leczenie 1	1	1	1	1	1	1	1
	Leczenie 2	1	1	1	1	1	1	1

-	-	-	-	-		-	
				-	-	-	-
		T					
		T					
		T					
		T					
		T					
		T					

Tabela 51.
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania sekwencji FDM --> ETA --> BSC vs ETA --> BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej

Wariant	Wzrost	Ciężar ciała		Wiek	Koszt		Skuteczność	
		kg	cm		PLN	PLN	%	%
Wariant 1	170	70	170	50	100000	100000	100	100
Wariant 2	170	70	170	50	100000	100000	100	100
	170	70	170	50	100000	100000	100	100
Wariant 3	170	70	170	50	100000	100000	100	100
Wariant 4	170	70	170	50	100000	100000	100	100
	170	70	170	50	100000	100000	100	100
Wariant 5	170	70	170	50	100000	100000	100	100
	170	70	170	50	100000	100000	100	100
Wariant 6	170	70	170	50	100000	100000	100	100
	170	70	170	50	100000	100000	100	100
Wariant 7	170	70	170	50	100000	100000	100	100
	170	70	170	50	100000	100000	100	100

-	-	-		-	-		-	
		T	-		-	-	-	-
-	-	T	-	-	-	-	-	-
	-	T	-	-	-	-	-	-
	-	T	-	-	-	-	-	-
-	-	T	-	-	-	-	-	-

Tabela 54.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania sekwencji FDM --> INF --> BSC vs INF --> BSC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie wspólnej

Wariant	Wzrost	Ciężar ciała		Wiek	Składowe		Całkowite	
		kg	cm		kg	cm	kg	cm
Wariant 1	175	75	175	50	175	75	175	75
Wariant 2	175	75	175	50	175	75	175	75
	175	75	175	50	175	75	175	75
Wariant 3	175	75	175	50	175	75	175	75
Wariant 4	175	75	175	50	175	75	175	75
	175	75	175	50	175	75	175	75
Wariant 5	175	75	175	50	175	75	175	75
	175	75	175	50	175	75	175	75
Wariant 6	175	75	175	50	175	75	175	75
	175	75	175	50	175	75	175	75
Wariant 7	175	75	175	50	175	75	175	75
	175	75	175	50	175	75	175	75
Wariant 8	175	75	175	50	175	75	175	75

Kod	Nazwa	Opis		Kod	Cena		Wartość	
		Opis	Opis		Opis	Opis	Opis	Opis
		T						
		T						
		T						
		T						
		T						
		T						
		T						

[Redacted text block]

- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- ⊕ [Redacted list item]

[Redacted text block]

11.2. Analiza progowa

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla analizy progowej w perspektywie płatnika publicznego. Wyniki w perspektywie wspólnej są bardzo zbliżone.

Parametry uwzględnione w analizie progowej oraz zakres ich zmienności i źródła danych zostały przedstawione w rozdziale 11.

	Skilarence [®]	Alternatywa			Skilarence [®]	Alternatywa	Skilarence [®]
1	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
26	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
27	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
29	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
31	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
32	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
33	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
34	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
35	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
36	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
37	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
38	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
39	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
40	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
41	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
42	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
43	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
44	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
45	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
46	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
47	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
48	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
49	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
50	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
51	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
52	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
53	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
54	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
55	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
56	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
57	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
58	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
59	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
60	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
61	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
62	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
63	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
64	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
65	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
66	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
67	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
68	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
69	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
70	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
71	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
72	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
73	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
74	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
75	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
76	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
77	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
78	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
79	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
80	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
81	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
82	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
83	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
84	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
85	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
86	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
87	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
88	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
89	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
90	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
91	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
92	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
93	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
94	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
95	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
96	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
97	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0
98	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0

Zakład	Kod	Nazwa leku	Wzrost	Ciężar ciała	Wiek

Tabela 62.
Wyniki analizy progowej z perspektywy płatnika publicznego – porównanie sekwencji FDM --> ADA --> BSC vs ADA --> BSC

Zakład	Kod	Nazwa leku	Wzrost	Ciężar ciała	Wiek
--------	-----	------------	--------	--------------	------

	Skilarence®	Skilarence® + BSC		Skilarence®	Skilarence® + BSC	Skilarence®
Skilarence®						
Skilarence® + BSC	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence® + BSC	Skilarence®	Skilarence® + BSC	Skilarence®
Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence® + BSC	Skilarence®	Skilarence® + BSC	Skilarence®
Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence® + BSC	Skilarence®	Skilarence® + BSC	Skilarence®
Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence® + BSC	Skilarence®	Skilarence® + BSC	Skilarence®
	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence® + BSC	Skilarence®	Skilarence® + BSC	Skilarence®
Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence® + BSC	Skilarence®	Skilarence® + BSC	Skilarence®
	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence® + BSC	Skilarence®	Skilarence® + BSC	Skilarence®
	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence® + BSC	Skilarence®	Skilarence® + BSC	Skilarence®
Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence® + BSC	Skilarence®	Skilarence® + BSC	Skilarence®

Tabela 63.
Wyniki analizy progowej z perspektywy wspólnej – porównanie sekwencji FDM --> ADA --> BSC vs ADA --> BSC

	Skilarence®	Skilarence® + BSC		Skilarence®	Skilarence® + BSC	Skilarence®
Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence® + BSC	Skilarence®	Skilarence® + BSC	Skilarence®
Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®	Skilarence® + BSC	Skilarence®	Skilarence® + BSC	Skilarence®

Tabela 64.
Wyniki analizy progowej z perspektywy płatnika publicznego – porównanie sekwencji FDM --> ETA --> BSC vs ETA --> BSC

Tabela 65. Wyniki analizy progowej z perspektywy wspólnej – porównanie sekwencji FDM --> ETA --> BSC vs ETA --> BSC

Tabela 66.
Wyniki analizy progowej z perspektywy płatnika publicznego – porównanie sekwencji FDM --> INF --> BSC vs INF --> BSC

	Skilarence®	BSC			Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®
Skilarence®	-	-	-	-	-	-	-
BSC	Skilarence®	-	Skilarence®	-	-	-	-
Skilarence®	Skilarence®	-	Skilarence®	-	-	-	-
Skilarence®	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-
-	Skilarence®	-	Skilarence®	-	-	-	-
	Skilarence®	-	Skilarence®	-	-	-	-
	Skilarence®	-	Skilarence®	-	-	-	-
-	Skilarence®	-	Skilarence®	-	-	-	-

Tabela 67.
Wyniki analizy progowej z perspektywy wspólnej – porównanie sekwencji FDM --> INF --> BSC vs INF --> BSC

	Skilarence®	BSC			Skilarence®	Skilarence®	Skilarence®
Skilarence®	-	-	-	-	-	-	-
-	Skilarence®	-	Skilarence®	-	-	-	-
	Skilarence®	-	Skilarence®	-	-	-	-

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 70.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Nazwa zmiennych	Rozkład	Wartości		Wartość
		Min	Max	
Wiek	Normalny	18	80	50
Waga	Normalny	50	100	75
Stwierdzenie choroby	Normalny	1	100	50
Wielkość choroby	Normalny	1	100	50
Wzrost	Normalny	150	200	175
Temperatura ciała	Normalny	36	42	38
Ciężar ciała	Normalny	50	100	75
Wzrost	Normalny	150	200	175
Temperatura ciała	Normalny	36	42	38
Wzrost	Normalny	150	200	175
Temperatura ciała	Normalny	36	42	38
Wzrost	Normalny	150	200	175
Temperatura ciała	Normalny	36	42	38

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono 1 000 symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia nieco lepszych efektów zdrowotnych, przy niższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla sekwencji leczenia w ramieniu FMD i sekwencji leczenia w ramieniu komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 71.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

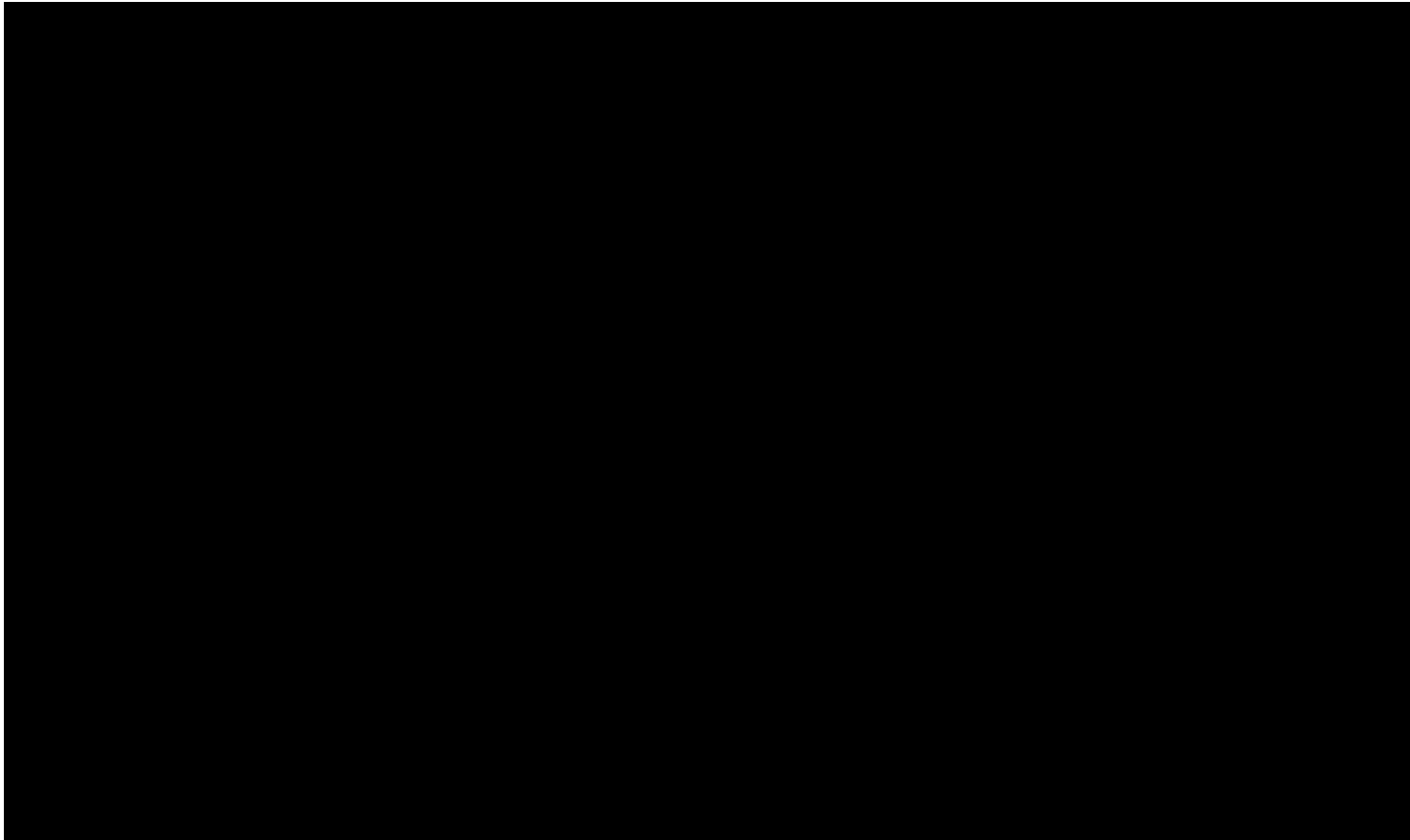
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]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

12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

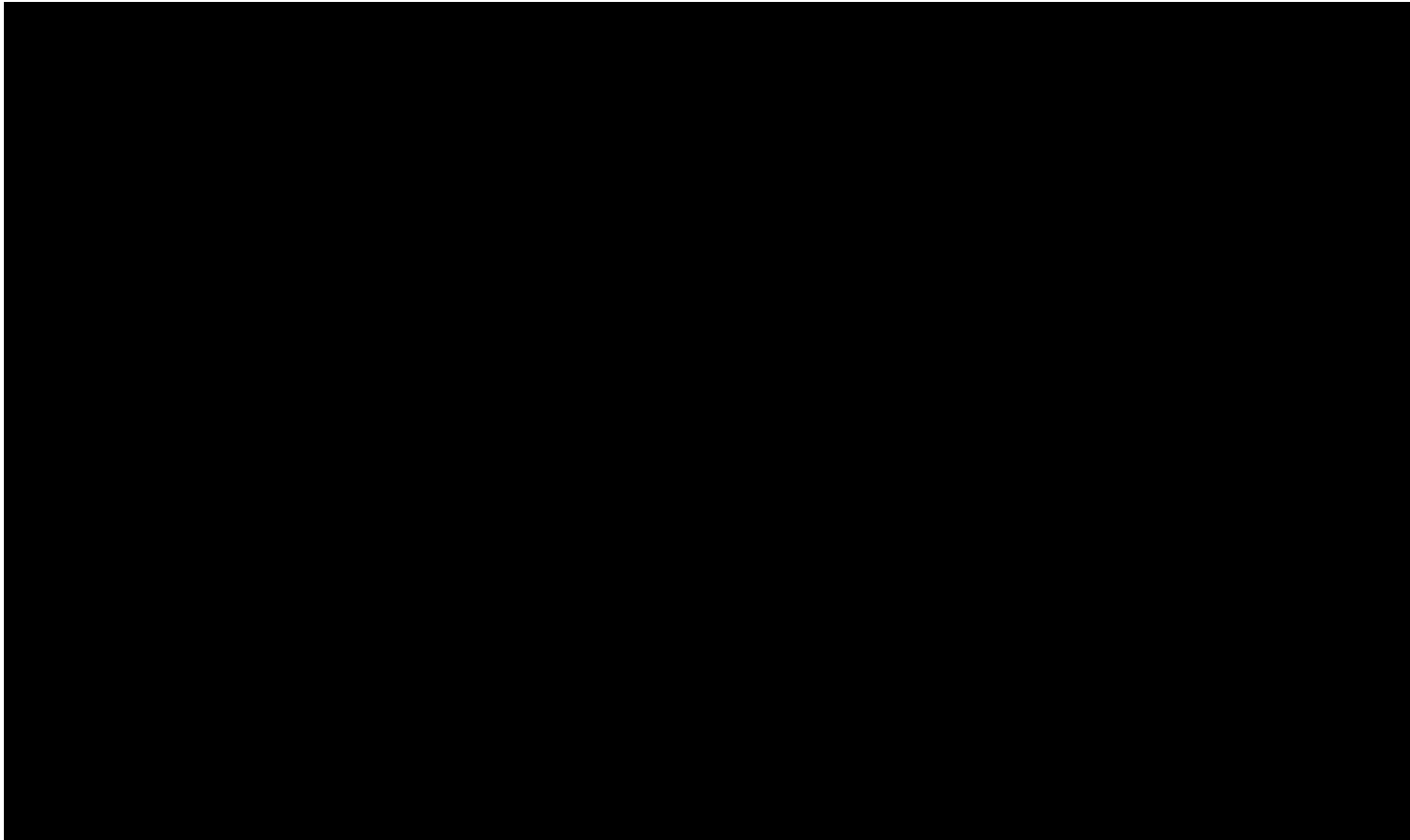
Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.

Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. Na poniższym wykresie widać, że sekwencja leczenia w ramieniu FDM przy niższych kosztach pozwala na osiągnięcie porównywalnych inkrementalnych efektów zdrowotnych względem sekwencji leczenia w ramieniu komparatora.

Rysunek 2.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wersja z RSS



Rysunek 3.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wersja bez RSS

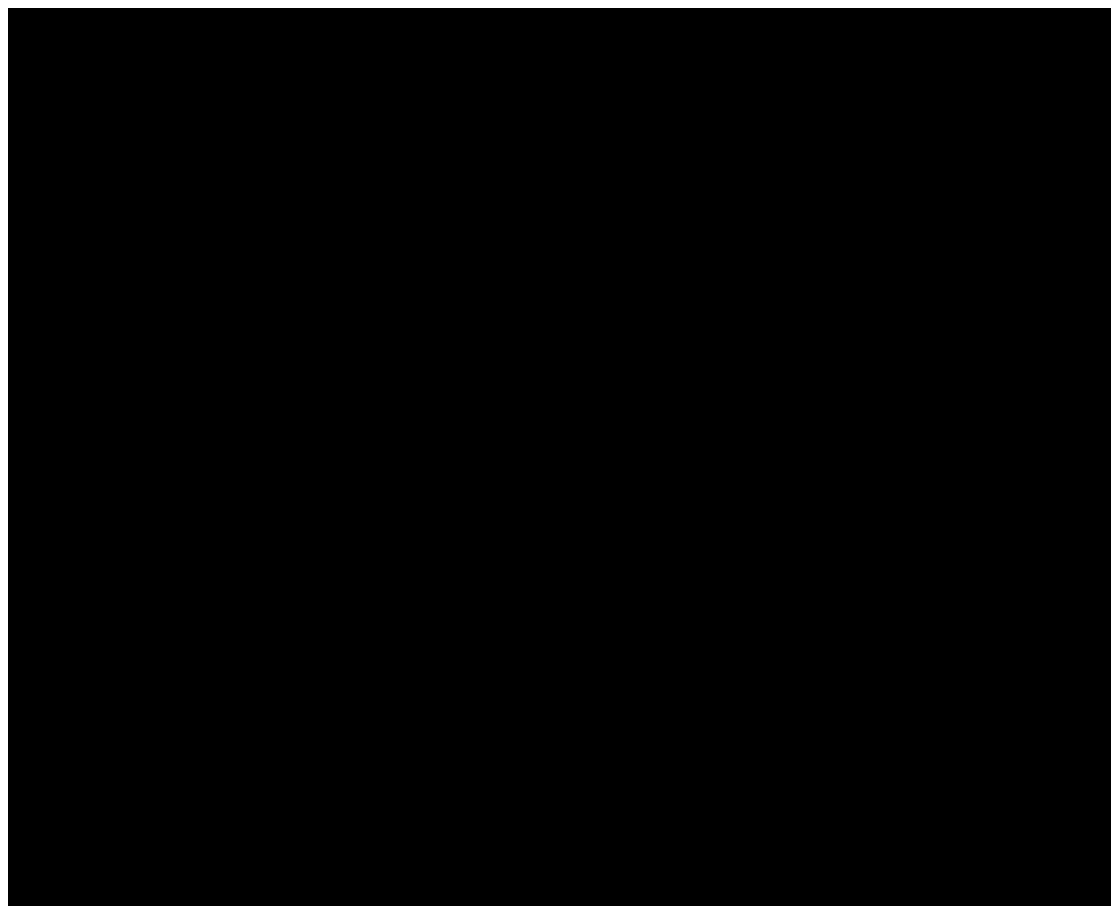


[Redacted text block]

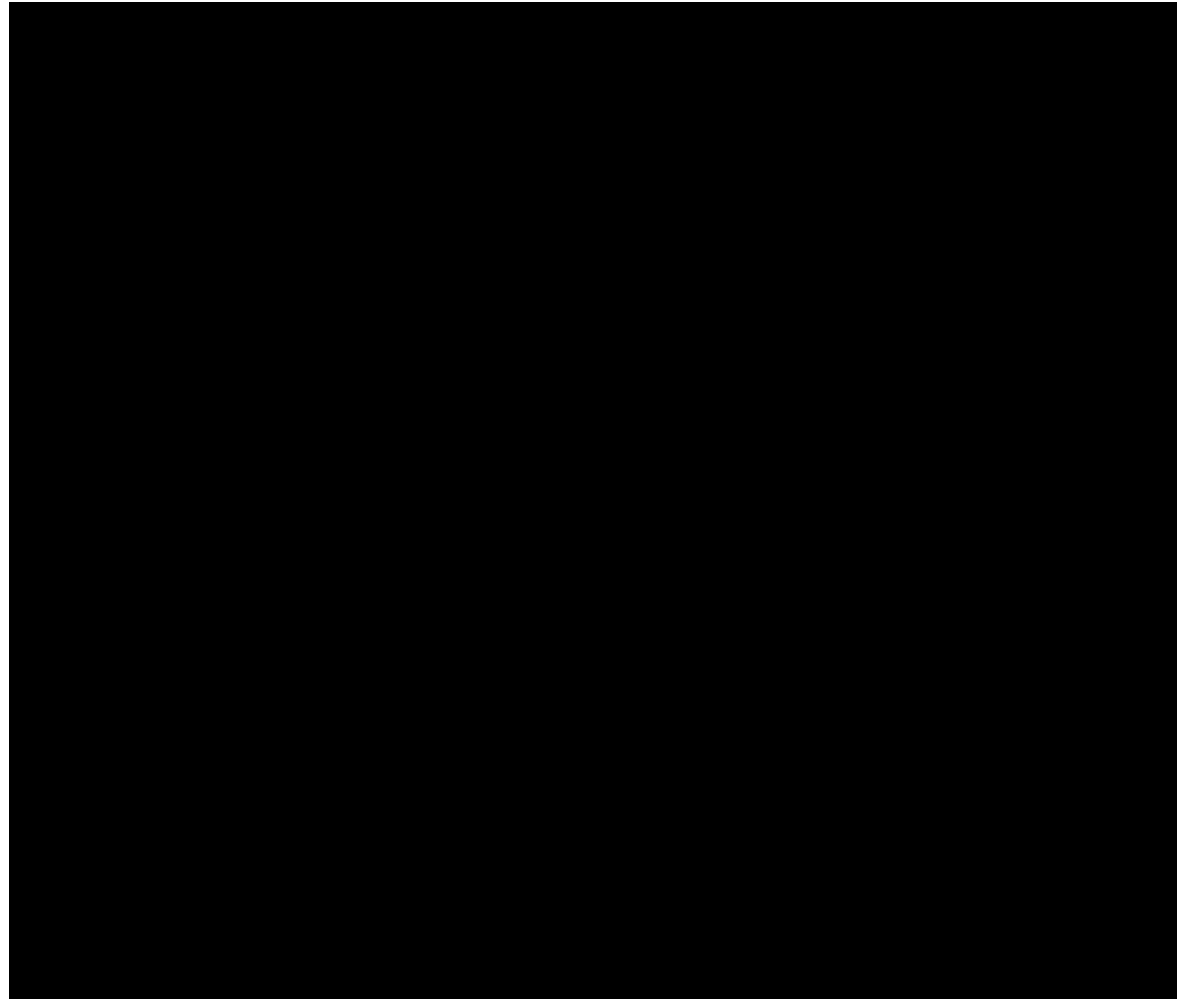
[Redacted text block]

Wyniki w perspektywie wspólnej w bardzo nieznacznym stopniu odbiegają od tych w perspektywie płatnika publicznego.

Rysunek 4.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wersja z RSS



Rysunek 5.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wersja bez RSS



13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości i scenariuszy) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 72.) – walidację wykonano z perspektywy płatnika publicznego w wersji bez RSS.

W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono 1 równanie:

- ⊕ odsetek chorych w trakcie fazy indukcji leczenia w I linii (FDM) + odsetek chorych w trakcie fazy podtrzymania leczenia w I linii (FDM) + odsetek chorych w trakcie fazy indukcji leczenia w II linii (leczenie biologiczne) + odsetek chorych w trakcie fazy podtrzymania leczenia w II linii (leczenie biologiczne) + odsetek chorych w razie remisji po II linii leczenia + odsetek chorych w trakcie leczenia BSC + skumulowany odsetek chorych w stanie zgonu = 1.

W ramach walidacji powyższe równanie zostało spełnione.

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji starano się porównać wyniki modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono jedną analizę ekonomiczną w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – fumaranu dimetylu (FDM).

Jedynym źródłem informacji na temat efektywności kosztowej technologii wnioskowanej jest odnaleziona w ramach przeglądu systematycznego publikacja *Kuster 2016* [33], w którym oszacowano efektywność kosztową terapii systemowych (w tym biologicznych) w leczenie umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej z perspektywy płatnika niemieckiego. W ramach analizy opracowano model Markowa w horyzoncie 2-letnim. Struktura modelu opiera się na leczeniu jednoliniowym (bez możliwości przejścia na kolejną linię leczenia), a adekwatna odpowiedź na leczenie była również mierzona wskaźnikiem PASI-75. Dane dotyczące skuteczności klinicznej również zaczerpnięto z przeprowadzonych i opisanych w innych publikacjach metaanalizach sieciowych, a wyniki nie odbiegały od tych, które uzyskano i przedstawiono w *Analizie klinicznej*.

Wyniki analizy kosztów-efektywności zaprezentowane w publikacji *Kuster 2016* (zaprezentowane w rozdziale 16.) są spójne pod kątem skuteczności klinicznej technologii wnioskowanej vs. leki biologiczne. Wyniki metaanalizy sieciowej opisane w *Analizie klinicznej*

także wskazują, iż technologia wnioskowana jest mniej skuteczna w porównaniu do leczenia biologicznego. Wyniki inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności nie są natomiast możliwe do porównania z wysokością progu opłacalności kosztowej określonego w Ustawie o refundacji z uwagi na to, iż miarą efektu terapeutycznego w analizie *Kuster 2016* nie były lata życia ani lata życia skorygowane jakością.

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

Analiza skuteczności podstawowych punktów końcowych, które stanowiły podstawę modelowania efektu zdrowotnego dla technologii wnioskowanej w analizie ekonomicznej (tj. PASI 50, PASI 75 i PASI 90) została przeprowadzona dla okresu obserwacji 16 tygodni, w którym oceniana była indukcja odpowiedzi na leczenie (badanie *BRIDGE*) [41]. W celu oceny skuteczności leczenia FDM w dłuższym okresie przeanalizowano włączone do Analizy klinicznej badanie *Wain 2010* [80], w którym oceniano częstość występowania odpowiedzi PASI 50, PASI 75 oraz PASI 90 w okresie obserwacji do 60 miesięcy. [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

14. Ograniczenia i założenia

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa dostosowano dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty przepisania i podania leku, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty BSC i REM.

W analizie wykorzystano technikę syntezy danych dotyczących skuteczności poszczególnych interwencji za pomocą metaanalizy sieciowej, w której wzięto pod uwagę wyniki badań wszystkich rozpatrywanych technologii medycznych w porównaniu z placebo¹⁹. Wykorzystując wyniki porównań pośrednich pomiędzy wszystkimi interwencjami w ramach metaanalizy sieciowej (gdzie za wspólną referencję przyjęto placebo) możliwe stało się porównanie leczenia sekwencyjnego FDM i lekami biologicznymi (adalimumab, etanercept, infliksymab lub ustekinumab) z leczeniem sekwencyjnym jedynie lekami biologicznymi obecnie finansowanymi z budżetu płatnika publicznego. Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie dla poszczególnych interwencji stosowanych na ścieżce leczenia przypisano w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej. Jest to podejście zgodne z tym, przyjętym w modelu globalnym dostarczonym przez Zamawiającego. Synteza wyników skuteczności leków została przeprowadzona zgodnie z metodyką zalecaną przez NICE.

W celu wykazania korzyści ze stosowania FDM jako dodatkowej opcji leczenia, podjęto decyzję o przeprowadzeniu w ramach analizy porównania ścieżek terapeutycznych. W ramieniu interwencji koszty oraz efekty zdrowotne szacowano z uwzględnieniem możliwości stosowania FDM w I linii leczenia po nieskuteczności konwencjonalnych terapii systemowych, natomiast w ramieniu komparatora jako pierwszy lek na ścieżce leczenia przyjęto lek biologiczny. [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

¹⁹ Przegląd systematyczny badań dla leków biologicznych w populacji chorych z łuszczycą plackową, stosujących uprzednio leczenie systemowe został opisany w *Analizie klinicznej*.

[REDACTED]

[REDACTED]


[REDACTED]







W modelu założono, że chorzy rozpoczynający leczenie FDM przechodzą przez wstępny okres terapii - okres indukcji (ang. *induction period*), po którym następuje ocena skuteczności leczenia (uzyskanie odpowiedzi PASI 75 po 16 tygodniach leczenia). Po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie chorzy przechodzą w stan podtrzymywania terapii (ang. *maintenance period*) i mogą przyjmować FDM, aż do momentu stwierdzenia wtórnej nieskuteczności leczenia albo wystąpienia zdarzeń niepożądanych. W przypadku wystąpienia tych zdarzeń chorzy przechodzą do linii leczenia biologicznego i jeśli odpowiedzą na to leczenie przyjmują je do momentu ograniczonego czasem leczenia w fazie podtrzymania (od 24 do 96 tygodni w zależności od przyjmowanej terapii biologicznej). Po zakończeniu skutecznego leczenia chorzy przechodzą w stan remisji, w którym utrzymują

adekwatną odpowiedź na wcześniejsze leczenie i znajdują się w nim do czasu nawrotu choroby, który może nastąpić zgodnie z oszacowanym prawdopodobieństwem. Chorzy mający nawrót choroby wracają do leczenia biologicznego, rozpoczynając cykl leczenia tą samą substancją od początku, czyli od fazy indukcji, przez okres podtrzymania, aż do przejścia do stanu remisja. Chorzy, którzy nie odpowiedzieli na leczenie biologiczne po początkowym okresie leczenia (faza indukcji) lub zakończyli leczenie biologiczne na skutek dyskontynuacji (związanej z wystąpieniem wtórnej nieskuteczności leczenia lub zdarzeń niepożądanych) wyczerpują dostępne opcje leczenia przyjmują BSC (*ang. best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające).

Ten sam schemat leczenia obowiązuje w ramionach komparatorów (w I linii leczenia terapia biologiczna wraz ze stanem remisji aż do zakończenia leczenia z użyciem BSC).

Zgodnie z zapisami *Programu lekowego* po zakończonym leczeniu biologicznym i nawrocie choroby, zdefiniowanym jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości w momencie odstawienia leku i wykazania wartości wskaźnika PASI wyższego niż 10, chory może powrócić do leczenia biologicznego, które wywołało adekwatną odpowiedź na leczenie. W modelu założono, że każdy chory, który zakończy leczenie biologiczne zgodnie z czasem określonym przez zapisy programu będzie przechodził w stan remisji. Po nawrocie choroby, chory będzie mógł powrócić do leczenia tym samym skutecznym lekiem, rozpoczynając terapię od początku (od fazy indukcji). Przejście ze stanu remisji do ponownego leczenia odbędzie się z określonym prawdopodobieństwem nawrotu choroby.

Założono, iż chory, dla którego wyczerpały się wszystkie opcje terapeutyczne, powraca do stosowania terapii systemowych. 

[Redacted text block]

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

[Redacted text block]

Finansowanie FDM w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu łuszczyca plackowatej. Ponadto, finansowanie FDM przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów. Ponadto część chorych uniknie, a u części chorych odsunięta w czasie zostanie kosztowna terapia biologiczna.

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd

systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. W przeglądzie odnaleziono jedną publikacji oceniającą efektywność kosztową technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu terapeutycznym: *Kuster 2016* [33].

W publikacji *Kuster 2016* przedstawiono wyniki analizy kosztów-efektywności stosowania wszystkich terapii systemowych zatwierdzonych do stosowania w populacji chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w Niemczech. Na potrzeby analizy skonstruowano model Markowa, który uwzględniał zależne od czasu prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami. Skuteczność kliniczna wszystkich rozpatrywanych interwencji została opisana na podstawie wskaźnika PASI 75, z oceną odpowiedzi w 12 tygodni leczenia dla wszystkich porównywanych interwencji. Wyniki skuteczności klinicznej zostały określone na podstawie metaanaliz sieciowych opisanych w innych publikacjach. Populację docelową stanowili dorośli chorzy na umiarkowaną do ciężkiej łuszczycę plackowatą, będący kandydatami do leczenia systemowego. Analizę wykonano w horyzoncie dwuletnim, z perspektywy społecznej. Efekt terapeutyczny nie był mierzony w analizie za pomocą wartości QALY bądź LY, a na podstawie czasu trwania leczenia z utrzymującą się odpowiedzią PASI 75. Jeśli chorzy utrzymywał odpowiedzi na leczenie PASI 75 w danym cyklu, wartość efektywności została określona jako 1, natomiast w przypadku braku odpowiedzi chorego przypisano wartość efektywności równą 0. Skumulowana miara efektywności przez 2-letni horyzont czasowy mogła maksymalnie osiągnąć wartość 8 (2-letni horyzont składał się z ośmiu 12-tygodniowych cykli). W modelu uwzględniono możliwość dyskontynuacji leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy kosztów-efektywności opublikowane w *Kuster 2016*. Najwyższą wartością efektywności cechuje się terapia infliksymabem (średnio 5,58 cykli na 8 z odpowiedzi PASI 75), najniższą zaś terapia z wykorzystaniem preparatów zawierających estry kwasu fumaranowego, których głównym składnikiem jest fumaran dimetylu (1,48). Lekiem z najniższą wartością współczynnika kosztów-efektywności jest metotreksat.

Tabela 74.
Wyniki analizy CEA zawartej w publikacji *Kuster 2016*

Interwencja oceniana	Całkowite koszty różniące (w euro)	Całkowite koszty różniące (w PLN)*	Całkowita wartość efektywności (odpowiedź PASI 75 na cykl)	CER (w euro)	CER (w PLN)	ICER FDM vs. ... (PLN)
----------------------	------------------------------------	------------------------------------	--	--------------	-------------	------------------------

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

-  [REDACTED]
-  [REDACTED]

[REDACTED]

-  [REDACTED]
-  [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

-  [REDACTED]
-  [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
 - ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.
-

17.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania²⁰, zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 76.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index"	70 740
2	psoriasis	45 906
3	moderate or severe or PASI or "Psoriasis Area Severity Index" OR "psoriasis severity" OR "Physical Global Assessment" OR "PGA" OR "Body surface area" OR BSA	1 162 420
4	#1 AND #2 AND #3	119

Data ostatniego wyszukiwania: 26.07 2018

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

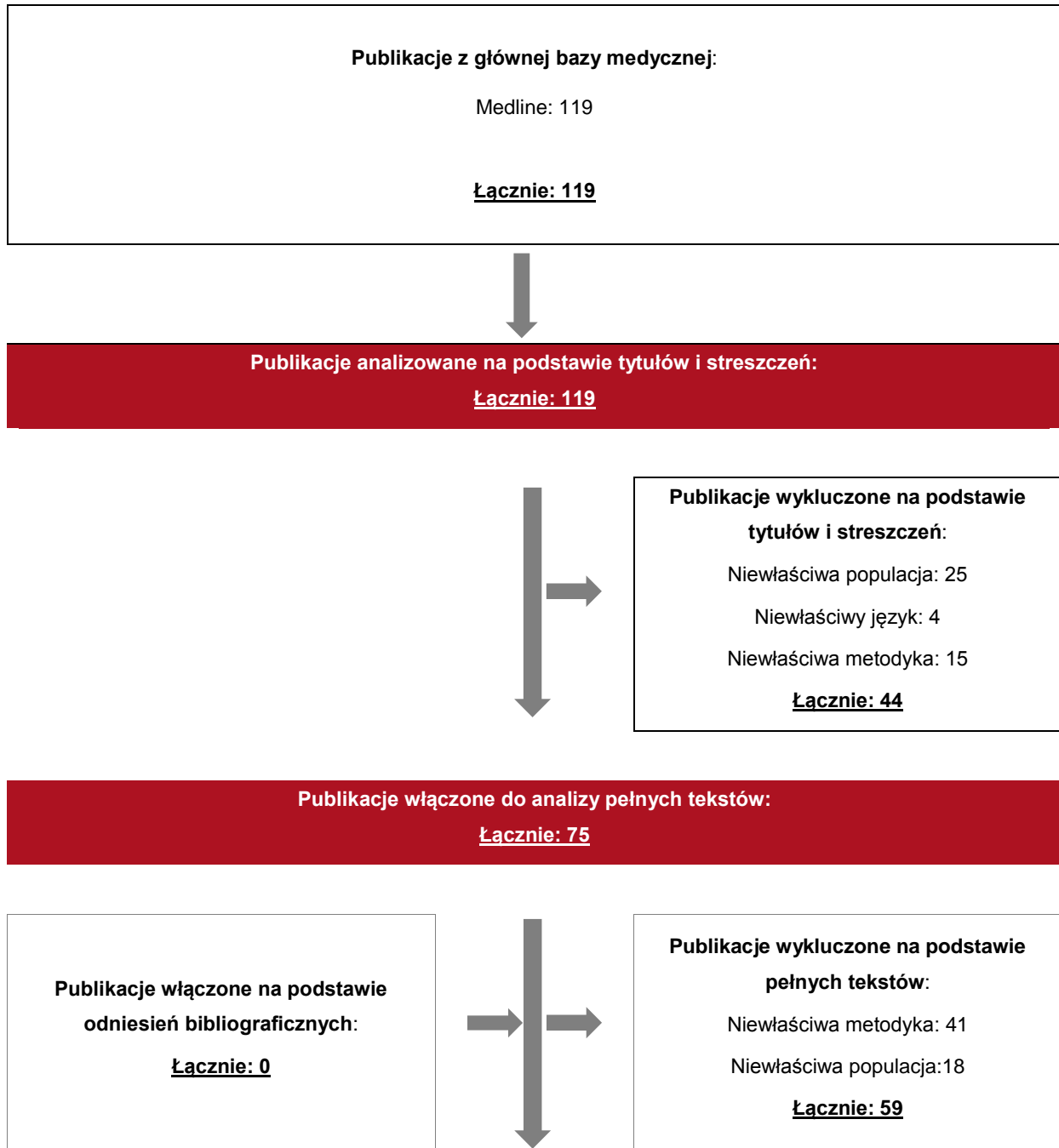
17.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MK, PK). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

²⁰ Podkreślić należy, że w analizowanym problemie zdrowotnym dostępnych jest bardzo dużo publikacji poglądowych, w których nie jest analizowana jakość życia chorych. Dlatego w niniejszej analizie zdecydowano się na zastosowanie bardziej swoistej strategii, w wyniku której poszukiwano badań oceniających jakość życia chorych.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA [58], przedstawionym poniżej.

Rysunek 6.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Publikacje włączone do analizy:

Łącznie: 16

17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 119 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 75 publikacje. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 16 publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 15 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Dauden 2009* [17], *Gniadecki 2011* [22], *Kalb 2013* [29], *Luger 2009* [35], *Luger 2016* [36], , *Mrowietz 2015* [40], *Norlin 2017* [51], *Pickard 2017* [55], *Reich 2009* [62], *Rencz 2014* [63], *Revicki 2008* [64], *Shikiar 2006* [68], *Thaçi 2013* [74], *Thaçi 2016* [75] oraz *Vender 2012* [82], *Johansson 2018* [28].

Badanie *Dauden 2009* opisuje postępy leczenia etanerceptem (ETA) wśród pacjentów z łuszczycą plackowatą umiarkowaną do ciężkiej (BSA ≥ 10 , PGA > 2) z kilku europejskich ośrodków. Grupa licząca 352 chorych przez 54 tygodnie otrzymywała 25 mg ETA BIW (ang. *twice weekly*, dwa razy w tygodniu), a druga grupa licząca 359 chorych 50 mg ETA BIW do czasu uzyskania odpowiedniej odpowiedzi na terapię, szacowanej przy wykorzystaniu wskaźnika PGA. W przypadku nawrotu choroby w drugiej grupie pacjentów, ponownie wdrażano terapię z obniżoną dawką 25 mg dwa razy w tygodniu. W badaniu określono stopień zmian chorobowych pacjentów przy wykorzystaniu wskaźników BSA, PASI oraz PGA. Wpływ opisywanej terapii na jakość życia chorych określono za pomocą kilku formularzy – określającego stopień niepokoju i depresji HADS (z ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*), DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index*) , SF-36 (ang. *36-item Short Form Health Survey*) oraz EQ-5D.

Publikacja *Gniadecki 2011* charakteryzuje wpływ leczenia etanerceptem na pacjentów z łuszczycą plackowatą umiarkowaną do ciężkiej (BSA ≥ 10 , PGA > 2) oraz z łuszczycowym zapaleniem stawów. W randomizowanym, wielośrodkowym badaniu pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy – jedną obejmującą 379 chorych przyjmujących 50 mg ETA dwa razy w tygodniu (próba podwójnie ślepa) oraz grupę 373 przyjmujących 50 mg ETA raz w tygodniu przez 12 tygodni w próbie podwójnie zaślepionej oraz przez kolejne 12 tygodni w próbie otwartej. Chorzy zostali przebadani pod kątem jakości życia przy wykorzystaniu kwestionariuszy EQ-5D, DLQI, HAQ-DI (ang. *Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) oraz HADS.

W publikacji *Kalb 2013* opisano jakość życia 215 chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej, którzy wzięli udział w wielośrodkowym badaniu PSUNRISE w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa związanego ze zmianą terapii ETA na INF u chorych z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie etanerceptem (trwające przynajmniej 4 miesiące). Chorzy otrzymywali INF w dawce 5mg/kg w określonych tygodniach leczenia: 0, 2, 6, 14 oraz 22. Jakość życia została określona przy użyciu kwestionariuszy DLQI, SF-36, EQ-5D oraz EQ-5D VAS (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions Visual Analogue Scale*). Zmiany chorobowe określono przy pomocy współczynnika PGA oraz PASI.

W publikacji *Luger 2009* przedstawiono wyniki randomizowanego, wielośrodkowego badania jakości życia 711 chorych na umiarkowaną lub ciężką postać łuszczycy plackowatej, leczonych etanerceptem z objawami łuszczycy stawów (64% chorych) oraz paznokci (79% chorych). Leczenie ETA było prowadzone w terapii ciągłej (z dawką 25 mg BIW) przez 54 tygodnie wśród 357 pacjentów oraz wśród 363 pacjentów (z dawką 50 mg BIW) do czasu uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie (nie dłużej niż przez 12 tygodni). Do oceny jakości życia wykorzystano kwestionariusze DLQI, HADS, SF-36, EQ-5D oraz EQ-5D VAS. Stan choroby oraz postępy leczenia określono przy wykorzystaniu wskaźników BSA, PASI oraz dla oceny zmian łuszczycy stawów wskaźnika SGA (ang. *Subject Global Assessment*) oraz NAPSI (ang. *Nail Psoriasis Severity Index*) dla łuszczycy paznokci.

Publikacja *Luger 2016* opisuje obserwacyjne, prospektywne, wielośrodkowe badanie skuteczności terapii ciągłej oraz przerywanej z wykorzystaniem etanerceptu wśród pacjentów z łuszczycą plackowatą umiarkowaną do ciężkiej (BSA ≥ 10 , PGA ≥ 3) z 224 niemieckich ośrodków, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejszą terapię systemową (lub wykazali jej nietolerancję) przy użyciu leków innych niż ETA. Zaawansowanie zmian łuszczycowych określano wśród 720 przy wykorzystaniu wskaźników PASI, BSA oraz sPGA (ang. *static*

Physician's Global Assessment). Jakość życia scharakteryzowano korzystając z kwestionariuszy EQ-5D oraz DLQI. Pacjenci byli monitorowani przez 36 miesięcy, odbywając w każdym 24 tygodniowym cyklu 3 wizyty w celu oceny stanu zdrowia. Na podstawie oceny zmian łuszczycowych określano, czy konieczna jest zmiana dawki ETA lub wznowienie terapii (w przypadku pacjentów, którzy przerwali terapię). Średni czas interwału między wznowieniami wyniósł 12,9 tygodnia.

W publikacji *Mrowietz 2015* opisano występowanie jednego z symptomów klinicznych łuszczycy plackowatej - swędzenie (występujące u 96% badanych) oraz jego wpływ na jakość życia chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej (BSA ≥ 10 , PASI ≥ 10). Opisywani w analizie pacjenci brali udział w badaniu PRISTINE, które zostało przeprowadzone w celu określenia wpływu leczenia etanerceptem na chorych we wspomnianych wskazaniu. Podwójnie ślepe, randomizowane badanie objęło 270 pacjentów po stosowaniu przynajmniej jednego leku terapii systemowej²¹, którzy zostali przyporządkowani w stosunku 1:1 do dwóch grup – przyjmującej ETA 50 mg QW (ang. *once-weekly*) oraz przyjmującej 50 mg BIW przez 12 tygodni. Po upływie tego czasu, obie grupy przyjmowały dawkę 50 mg QW przez kolejne 12 tygodni. Jakość życia pacjentów określono przy wykorzystaniu kilku kwestionariuszy, w tym DLQI, HADS, FACIT-Fatigue (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) oraz EQ-5D.

W badaniu *Norlin 2017* przeanalizowano dane 2646 chorych na łuszczycę plackowatą ze szwedzkiego rejestru gromadzącego informacje dotyczące leczenia chorych na łuszczycę. Analiza uwzględniła stopień zaawansowania łuszczycy plackowatej określony przy pomocy wskaźnika PASI, a także jakość życia określoną przy pomocy dwóch kwestionariuszy EQ-5D oraz DLQI. W publikacji została wydzielona grupa 472 chorych z nieustępującą łuszczycą plackowatą umiarkowaną do ciężkiej (określoną przy pomocy wskaźnika PASI ≥ 10 i/lub DLQI ≥ 10), którzy korzystali z terapii systemowej (metotreksatu, acytretyny) lub terapii biologicznej (przy użyciu ADA, UST lub INF) przez okres przynajmniej 12 tygodni.

Publikacja *Pickard 2017* opisuje zależność między wartościami wskaźników określających jakość życia wśród chorych na łuszczycę plackowatą a stopniem zmian zaawansowania choroby określonych przy pomocy wskaźnika PASI, dla pacjentów korzystających z terapii ixekizumabem (IXE). Do oceny zależności wykorzystano dane pacjentów z łuszczycą

²¹ Na który wykazali nietolerancję, przeciwwskazania lub brak odpowiedzi.

plackowatą umiarkowaną do ciężkiej (PASI ≥ 12 , BSA > 10 , sPGA ≥ 3 , DLQI > 10) z 3 badań UNCOVER-1, UNCOVER-2 oraz UNCOVER-3 (oprócz IXE, pacjenci w badaniach przyjmowali placebo lub placebo i ETA), u których zdiagnozowano chorobę przynajmniej 6 miesięcy wcześniej. Chorzy oprócz określonych zmian łuszczycowych, wypełnili także kwestionariusz oceny jakości życia EQ-5D²² oraz zmodyfikowany kwestionariusz EQ-PSO, w którym dołączono dwie dodatkowe płaszczyzny powiązane z symptomami łuszczycy (dotyczące uczuleń skórnych oraz pewności siebie). Dodatkowo wykorzystano analizę wariancji w celu oszacowania zmian wskaźnika EQ-5D przypadających na zmniejszenie symptomów choroby określone przy wykorzystaniu zmian wskaźnika PASI (PASI < 50 , PASI 50 - < 75 , PASI 75 - < 90 , PASI 90 - < 100 oraz PASI 100).

W publikacji *Reich 2009* opisywane jest 12-tygodniowe, podwójnie ślepe badanie z grupą kontrolną, przeprowadzone wśród 142 chorych, które pozwoliło określić wpływ leczenia etanerceptem (z dawkowaniem 50 mg raz w tygodniu) na pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej (PASI ≥ 10 , BSA $\geq 10\%$). W badaniu określono jakość życia pacjentów przy wykorzystaniu kwestionariuszy DLQI oraz EQ-5D, a także przy użyciu kwestionariusza dla osób przewlekle chorych FACIT-F (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*). Zmiany chorobowe określone za pomocą wskaźników BSA oraz PASI.

Publikacja *Rencz 2015* opisuje wyniki badania przekrojowego dotyczącego jakości życia przeprowadzonego wśród 167 pacjentów z łuszczycą umiarkowaną do ciężkiej (BSA > 10 , PASI > 10 oraz DLQI > 10), z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D wśród pacjentów dwóch węgierskich klinik dermatologii. Pacjenci, którzy zostali włączeni w badanie zostali zdiagnozowani z łuszczycą przynajmniej 12 miesięcy wcześniej lub musieli przyjmować terapię systemową lub biologiczną. Część z pacjentów (107 chorych) zostało zdiagnozowanych z łuszczycą plackowatą.

W analizie *Revicki 2008* autorzy skupili się na ocenie wpływu terapii adalimumabem na jakość życia oraz inne wskaźniki oceny zmian chorobowych wśród 271 pacjentów z 23 europejskich i 5 kanadyjskich ośrodków. W podwójnie ślepym, podwójnie pozorowanym, randomizowanym badaniu trwającym 16 tygodni, pacjentów podzielono według stosunku 2:2:1 na grupy, którym podawano adalimumab (ADA), metotreksat (MTX) oraz placebo. Chorych scharakteryzowano pod kątem demograficznym, a także postępu zmian

²² W analizie zebrano dane przy wykorzystaniu 5 stopniowego kwestionariusza EQ-5D-5L oraz przeliczono je na wartości wskaźników w 3 stopniowej skali EQ-5D-3L.

chorobowych przy wykorzystaniu wskaźników PASI (do badania włączono chorych ze współczynnikiem PASI $\geq 10\%$ i BSA $\geq 10\%$) oraz PGA. W celu określenia jakości życia wykorzystano kwestionariusze DLQI, EQ-5D oraz EQ-5D VAS.

W publikacji *Shikar 2006* analizowano zależności między trzema kwestionariuszami oceny jakości życia u chorych – EQ-5D, DLQI oraz SF-36, a także ich czułość na zmiany kliniczne w trakcie trwania terapii u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią łuszczycy plackowatej (utrzymująca się ponad rok łuszczycą plackowatą ze wskaźnikiem BSA $\geq 5\%$). Kwestionariusze wykorzystano w randomizowanym, podwójnie ślepy, wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym na grupie 147 pacjentów, którzy przyjmowali adalimumab lub placebo przez 12 tygodni. Badacze określili stan kliniczny chorych oraz stopień nasilenia zmian łuszczycowych przy użyciu wskaźników PASI oraz PGA.

Badanie *Thaçi 2013* charakteryzuje wpływ terapii etanerceptem na jakość snu mierzoną kwestionariuszem do oceny jakości snu MOS-sleep (ang. *Medical Outcomes Study sleep questionnaire Index II*). Dane zostały zaczerpnięte z wieloośrodkowego, podwójnie ślepego, randomizowanego badania PRISTINE, które przeprowadzono w celu oceny bezpieczeństwa i wydajności terapii ETA, przy jednoczesnym stosowaniu terapii dodatkowej. Pacjenci z łuszczycą plackowatą umiarkowaną do ciężkiej (BSA $\geq 10\%$, PASI ≥ 10), którzy zakończyli niepowodzeniem terapię przynajmniej jednym lekiem systemowym, zostali podzieleni na dwie grupy - jedna przyjmowała 50 mg ETA raz w tygodniu (przez cały okres badania), druga 50 mg ETA BIW przez 12 tygodni ze zmianą na 50 mg ETA QW przez następne 12 tygodni. Pacjenci dodatkowo wypełnili kwestionariusze oceny jakości życia EQ-5D, DLQI oraz FACIT-Fatigue.

W analizie *Thaçi 2017* opisano wpływ stosowania leku apremilast (APR) na jakość życia pacjentów chorych na umiarkowaną lub ciężką postać łuszczycy plackowatej (PASI ≥ 12 , BSA $\geq 10\%$, PGA ≥ 3). Charakteryzowana grupa 1 255 chorych brała udział w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach ESTEEM i została podzielona według stosunku 2:1 na chorych przyjmujących APR lub placebo przez okres 16 tygodni (z następującym po tym czasie okresie przyjmowania APR do 32 tygodnia leczenia dla obu grup). Jakość życia określono przy wykorzystaniu kilku formularzy, w tym DLQI, zmodyfikowanego SF-36 oraz EQ-5D.

Badanie *Vender 2012* opisuje wpływ leczenia etanerceptem na jakość życia chorych na umiarkowaną lub ciężką postać łuszczycy plackowatej (PGA ≥ 3) wśród 246 pacjentów z kilku ośrodków w Kanadzie. Leczenie ETA prowadzone było przez rok, z początkową dawką 50

mg BIW przez 3 miesiące, a następnie z dawką 50 mg QW (ang. *once weekly*, raz w tygodniu) do końca trwania terapii. Do oceny jakości życia chorych wykorzystano kwestionariusze DLQI, EQ-5D, a także badania oceny satysfakcji z terapii TSQM (ang. *Treatment Satisfaction Questionnaire Medication*). Stopień zmian łuszczycowych w badaniu określono za pomocą wskaźnika BSA.

W publikacji Johansson 2018 opisano wyniki analizy kosztów-efektywności dla porównania terapii sekwencyjnych z iksekizumabem w I linii leczenia biologicznego vs. sekukinumabem na tym samym etapie leczenia. Autorzy analizy przedstawili wartości wzrostu użyteczności w stosunku do wartości bazowej w zależności od osiągniętej odpowiedzi na leczenie (PASI < 50, PASI 50, PASI 75, PASI 90 i PASI 100). Wartości te zostały oszacowane z wykorzystaniem modelu regresji z dostosowaniem do wyjściowych wartości użyteczności, na podstawie danych z kwestionariusza EQ-5D-5L zebranych w badaniach klinicznych UNCOVER dla iksekizumabu.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 77.

Wartości pomiaru jakości życia oraz stany zdrowia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Etap leczenia/Grupa badanych pacjentów	Jakość życia (skala EQ-5D)	SD	Stan zdrowia (PASI)	SD	Liczba pacjentów
<i>Daudén 2009</i>	Pacjenci rozpoczynający leczenie ETA terapią ciągłą	0,65	n/d	21,9	10,3	352
	Pacjenci rozpoczynający leczenie ETA terapią przerywaną	0,66	n/d	22,8	10,3	359
<i>Gniadecki 2011</i>	Pacjenci z łuszczycą plackowatą oraz łuszczycowym zapaleniem stawów rozpoczynający terapię ETA 50 mg/BIW/QW	0,48	0,32	b/d	b/d	379
	Pacjenci z łuszczycą plackowatą oraz łuszczycowym zapaleniem stawów rozpoczynający terapię ETA 50 mg/QW/QW	0,49	0,32	b/d	b/d	373
<i>Kalb 2013</i>	Pacjenci rozpoczynający leczenie INF (z przynajmniej jedną iniekcją)	0,78	0,18	11,6	6,6	215
<i>Luger 2009</i>	Pacjenci z bólem stawów	0,59	b/d	22,9	b/d	452
	Pacjenci bez bólu stawów	0,79	b/d	21,37	b/d	255

Autor badania i rok publikacji	Etap leczenia/Grupa badanych pacjentów	Jakość życia (skala EQ-5D)	SD	Stan zdrowia (PASI)	SD	Liczba pacjentów
	Pacjenci z łuszczycą paznokci	0,65	b/d	23,15	b/d	564
	Pacjenci bez łuszczycy paznokci	0,70	b/d	19,17	b/d	145
<i>Luger 2016</i>	Pacjenci rozpoczynający terapię ETA	0,817	0,236	b/d	b/d	666
<i>Mrowietz 2015</i>	Pacjenci przed rozpoczęciem leczenia bez objawów swędzenia	0,75	0,27	18,89	9,26	10
	Pacjenci przed rozpoczęciem leczenia z objawami łagodnego do umiarkowanego swędzenia	0,73	0,27	20,85	9,21	100
	Pacjenci przed rozpoczęciem leczenia z objawami ciężkiego swędzenia	0,60	0,32	21,49	9,40	160
<i>Norlin 2017</i>	Pacjenci z łuszczycą plackowatą umiarkowaną do ciężkiej	0,63	0,29	10,20	6,78	472
<i>Pickard 2017</i>	Pacjenci rozpoczynający leczenie IXE (EQ-5D-3L UK)	0,660	b/d	b/d	b/d	2085
	Pacjenci rozpoczynający leczenie IXE (EQ-5D-3L US)	0,748	b/d	b/d	b/d	
	Pacjenci rozpoczynający leczenie IXE (EQ-5D-5L UK)	0,761	b/d	b/d	b/d	
<i>Rencz 2014</i>	Pacjenci z łuszczycą plackowatą od umiarkowanej do ciężkiej	0,65	0,30	b/d	b/d	107
<i>Revicki 2008</i>	Pacjenci rozpoczynający leczenie ADA	0,7	0,3	20,1	7,4	103
	Pacjenci rozpoczynający leczenie MTX	0,7	0,2	19,5	7,4	108
	Pacjenci rozpoczynający przyjmowanie placebo	0,7	0,3	19,2	6,9	53
<i>Reich 2009</i>	Pacjenci rozpoczynający leczenie ETA	0,698	b/d	21,4	9,3	96
	Pacjenci rozpoczynający przyjmowanie placebo	0,662	b/d	21,0	8,7	46
<i>Shikar 2006</i>	Pacjenci rozpoczynający leczenie leczenia ADA	0,66	0,28	15,69	7,34	147
	Po 12 tyg. leczenia ADA	0,82	0,23	6,84	7,77	140
<i>Thaci 2013</i>	Pacjenci rozpoczynający leczenie ETA 50 mg/QW/QW	0,66	0,31	20,9	9,4	137
	Pacjenci rozpoczynający leczenie ETA 50 mg/BIW/QW	0,65	0,30	21,4	9,4	136

Autor badania i rok publikacji	Etap leczenia/Grupa badanych pacjentów	Jakość życia (skala EQ-5D)	SD	Stan zdrowia (PASI)	SD	Liczba pacjentów
<i>Thaci 2016</i>	Pacjenci przed rozpoczęciem badania ESTEEM 1 w grupie placebo	0,81	0,16	19,4	7,4	282
	Pacjenci przed rozpoczęciem badania ESTEEM 1 w grupie APR	0,80	0,17	18,7	7,2	562
	Pacjenci przed rozpoczęciem badania ESTEEM 2 w grupie placebo	0,78	0,19	20	8,0	137
	Pacjenci przed rozpoczęciem badania ESTEEM 2 w grupie APR	0,79	0,18	18,9	7,1	274
<i>Vender 2012</i>	Pacjenci rozpoczynający leczenie ETA	0,67	0,25	b/d	b/d	225

W Tabeli 78 przedstawiono wartości zmian wskaźników jakości życia w zależności od zmian PASI zamieszczonych w publikacjach *Pickard 2017* [55] i *Johansson 2018* [28].

Tabela 78.

Wartości zmian wskaźników jakości życia w zależności od zmian PASI w wyniku leczenia iksekizumabem zamieszczonych w publikacji *Pickard 2017*

Zmiana PASI	<i>Pickard 2017</i>						<i>Johansson 2018</i>	
	Zmiana wskaźnika oraz zakres zmienności							
	EQ-5D 3L UK	95% CI	EQ-5D 3L US	95% CI	EQ-5D 5L UK	95% CI	EQ-5D 5L UK	95% CI
PASI <50	0,029	(0,010 – 0,048)	0,018	(0,003 – 0,036)	0,029	(0,012 – 0,046)	0,012	b/d
PASI 50 - <75	0,125	(0,094 – 0,155)	0,08	(0,059 – 0,108)	0,094	(0,068 – 0,120)	0,100	b/d
PASI 75 - <90	0,166	(0,142 – 0,190)	0,121	(0,102 – 0,140)	0,130	(0,109 – 0,151)	0,131	b/d
PASI 90 - <100	0,184	(0,163 – 0,204)	0,13	(0,114 – 0,146)	0,139	(0,122 – 0,157)	0,144	b/d
PASI 100	0,189	(0,167 – 0,210)	0,135	(0,118 – 0,151)	0,141	(0,123 – 0,160)	0,153	b/d

W wyniku przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia odnaleziono ostatecznie 16 publikacji. Do analizy włączono ostatecznie wartości z badania *Pickard 2017* (EQ-5D-5L z wykorzystaniem taryf brytyjskich), w analizie wrażliwości testowano inne

wartości zamieszczone w tabeli (Tabela 78.), w tym te z publikacji *Johansson 2018*. Wartości z wymienionych publikacji można przypisać bezpośrednio do stanów rozpatrywanych w modelu, bez konieczności dostosowywania z przypadku wyboru zestawów użyteczności opublikowanych w innych odnalezionych w przeglądzie źródłach.

17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączane badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** chorzy z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą plackowatą;
- ⊕ **interwencja:** fumaran dimetylu;
- ⊕ **komparatory:** leki biologiczne; adalimumab, etanercept, infliksymab, ustekinumab;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 79.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 060 270
2	Skilarence OR "dimethyl fumarate" OR "fumaric acid esters"	1 019
3	1 AND 2	55

Data ostatniego wyszukiwania: 05.09.2018

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę COCHRANE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 80.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie COCHRANE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	69 764
2	Skilarence OR "dimethyl fumarate" OR "fumaric acid esters"	331
3	1 AND 2	19

Data ostatniego wyszukiwania: 05.09.2018

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji względem zdefiniowanego komparatora (leki biologiczne).

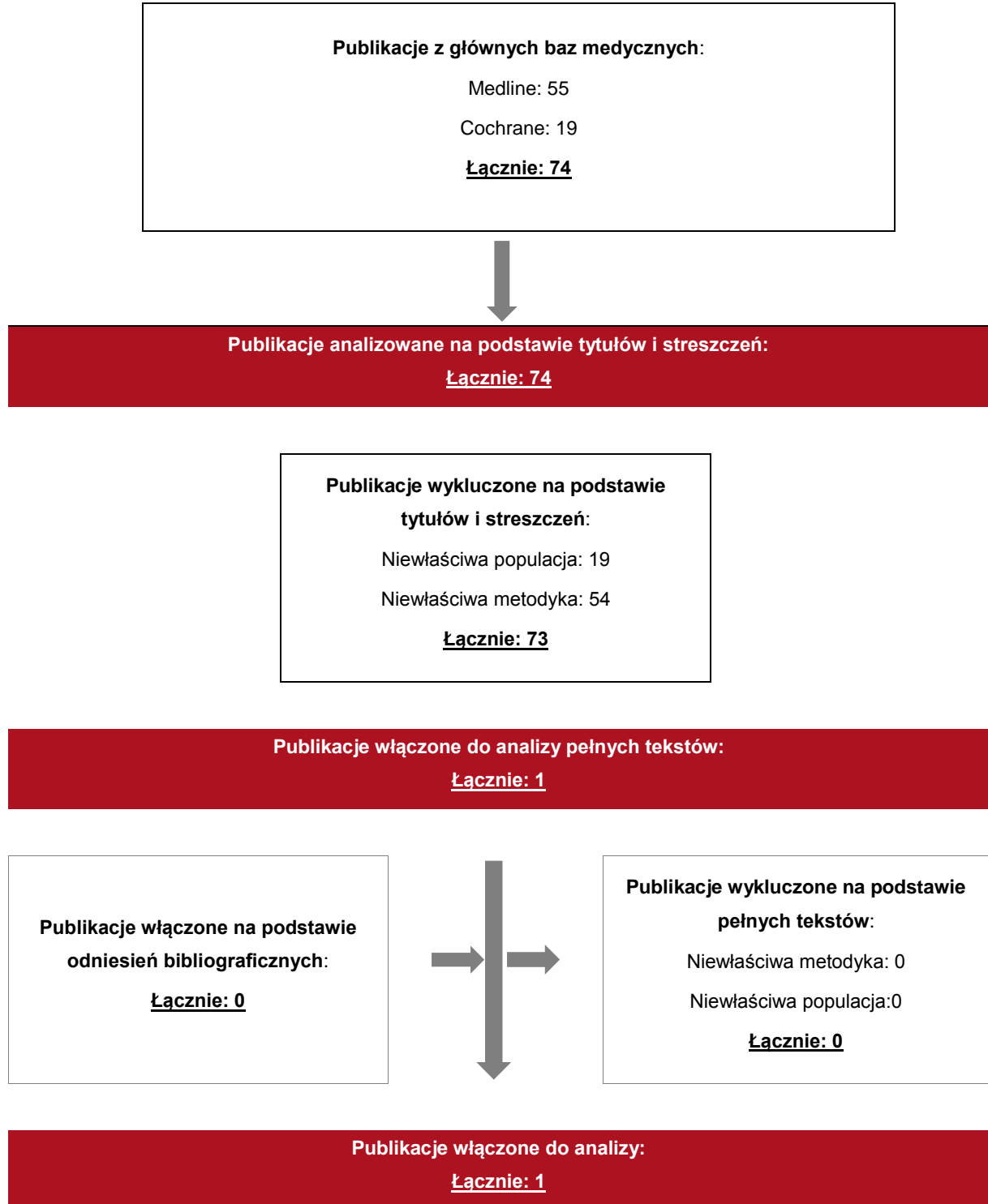
17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (PK, MK). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (GB) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA [58], przedstawionym poniżej.

Rysunek 7.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej Medline i Cochrane odnaleziono jedną publikację prezentującą wyniki innej analizy ekonomicznej.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono jedną analizę ekonomiczną, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania fumaranu dimetylu w porównaniu z lekami biologicznymi w leczeniu łuszczycy plackowatej umiarkowanej do ciężkiej: *Kuster 2016* [33].

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* wyniki wskazanej powyżej analizy ekonomicznej przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

17.3. Przeglądy systematyczne literatury dla kluczowych danych wejściowych modelu

W analizie podjęto próbę odszukania danych dotyczących utraty odpowiedzi na leczenie biologiczne oraz nawrotów łuszczycy plackowatej po leczeniu biologicznym.

17.3.1. Dyskontynuacja leczenia

[Redacted text block]

■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

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

[Redacted text block]

[Redacted text block] ²³ [Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

²³ W publikacji określony jako model 6b: model dostosowany o następujące czynniki predykcyjne: wiek, płeć, występowanie łuszczycowego zapalenia stawów, występowanie schorzeń towarzyszących łuszczycy (takie jak cukrzyca, choroby układu krążenia, depresja), liczba wcześniejszych linii leczenia oraz wyjściowa wartość wskaźnika PASI

[Redacted text block]

17.3.2. Nawrót choroby

[Redacted text block]

■	■	■
■	■	■
■	<p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p>	■
■	<p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p> <p>[Redacted text]</p>	■

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

17.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Skilarence[®] nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [77]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Ważnym argumentem potwierdzającym zasadność utworzenia oddzielnej grupy limitowej jest także fakt, iż z *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [53] wynika, że każda z substancji dotychczas finansowanych w ramach *Programu lekowego łuszczycy plackowatej* (ADA, ETA, INF, UST) była finansowana w ramach odrębnej grupy limitowej.

Objęcie refundacją fumaranu dimetylu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Skilarence[®] do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

17.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 83.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	opcjonalnej:	
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 11.2.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz	TAK, rozdział 9.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	przeprowadzonych kalkulacji	
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 7.3., rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 11.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 11.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Udziały leków biologicznych w linii leczenia biologicznego na podstawie <i>Protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego</i>	29
Tabela 2. Prawdopodobieństwo odpowiedzi PASI dla terapii uwzględnionych w modelu	34
Tabela 3. Roczne prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia	35
Tabela 4. Prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia na cykl modelu	36
Tabela 5. Oszacowane prawdopodobieństwa nawrotu choroby na cykl w zależności od wybranej terapii, wraz z dopasowanymi współczynnikami funkcji ekspotencjalnej do danych z badań	38
Tabela 6. Wartości użyteczności bazowej o wzroście użyteczności w zależności od odpowiedzi PASI uwzględnione w modelu w analizie podstawowej	41
Tabela 7. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	46
Tabela 8. Ceny leku Skilarence® uwzględnione w analizie (PLN)	48
Tabela 9. Ceny leków biologicznych uwzględnione w analizie na podstawie danych refundacyjnych NFZ	48
Tabela 10. Ceny leków uwzględnionych w analizie scenariuszy na podstawie <i>Obwieszczenia MZ</i> (PLN)	50
Tabela 11. Koszt fumaranu dimetylu oraz leków biologicznych w przeliczeniu na dawkę w cyklu leczenia (PLN) przy uwzględnieniu proponowanych warunkach RSS oraz w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej	52
Tabela 12. Średnia częstość podania leków w 14-dniowych cyklach indukcji leczenia oraz podtrzymania	53
Tabela 13. Świadczenia w ramach których następuje podanie leków biologicznych	53








Tabela 14. Średni koszt podania leków w 14-dniowych cyklach leczenia oraz podtrzymania (PLN).....	54
Tabela 15. Badania diagnostyczne wykonywane u chorych przed rozpoczęciem leczenia fumaranem dimetylu oraz w trakcie monitorowania terapii	55
  	56
Tabela 17. Koszt świadczeń dla monitorowania i diagnostyki, z uwzględnieniem zabiegów fototerapii oraz leczenia szpitalnego w terapii fumaranem dimetylu	57
Tabela 18. Diagnostyka w programie lekowym <i>Leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej</i>	58
Tabela 19. Kwalifikacja w programie lekowym <i>Leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej</i>	59
 	60
Tabela 21. Średnie koszty monitorowania dla poszczególnych terapii biologicznych w cyklach leczenia oraz ciągłego stosowania (PLN).....	60
 	62
Tabela 23. Koszty leków związane z leczeniem BSC i REM (PLN)	62
Tabela 24. Składowe łącznego kosztu BSC i w stanie REM (PLN).....	64
Tabela 25. Składowe całkowitego kosztu różniącego porównywane technologie w cyklu (14 dni) w okresie leczenia i ciągłego stosowania (PLN).....	65
Tabela 26. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	66

Tabela 27. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora dla analizy podstawowej.....	68
Tabela 28. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku w analizie podstawowej.....	70
Tabela 29. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania sekwencji z FDM vs. sekwencji bez FDM w analizie uzupełniającej – FDM --> ADA --> BSC vs. ADA --> BSC.....	73
Tabela 30. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania sekwencji z FDM vs. sekwencji bez FDM w analizie uzupełniającej – FDM --> ETA --> BSC vs. ETA --> BSC	75
Tabela 31. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania sekwencji z FDM vs. sekwencji bez FDM w analizie uzupełniającej – FDM --> INF --> BSC vs. INF --> BSC.....	76
Tabela 32. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania sekwencji z FDM vs. sekwencji bez FDM w analizie uzupełniającej – FDM --> UST --> BSC vs. UST --> BSC.....	78
Tabela 33. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku w analizie uzupełniającej.....	79
Tabela 34. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną	86
Tabela 35. Wartości kosztów całkowitych w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie (PLN)	89
Tabela 36. Wartości ceny z art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> (PLN).....	91
Tabela 37. Wartości CUR w horyzoncie czasowym uwzględnionym w analizie (PLN).....	92

Tabela 38. Wartości ceny z (§5 ust. 5 pkt 2 i 3 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i> (PLN)	92
Tabela 39. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	95
Tabela 40. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania sekwencji z FDM vs sekwencji bez FDM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	103
Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania sekwencji z FDM vs sekwencji bez FDM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	107
Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania sekwencji z FDM vs sekwencji bez FDM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie wspólnej	112
Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania sekwencji z FDM vs sekwencji bez FDM w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie wspólnej	117
Tabela 44. Wyniki analizy progowej z perspektywy płatnika publicznego	170
Tabela 45. Wyniki analizy progowej z perspektywy wspólnej.....	173
Tabela 46. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	192
Tabela 47. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	196
Tabela 48. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	203
Tabela 49. Średnie dawkowanie FDM w fazie podtrzymania	207
Tabela 50. Wyniki analizy CEA zawartej w publikacji <i>Kuster 2016</i>	213
Tabela 51. Parametry mające największy wpływ na wyniki CUA	214

Tabela 52. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	217
Tabela 53. Wartości pomiaru jakości życia oraz stany zdrowia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	224
Tabela 54. Wartości zmian wskaźników jakości życia w zależności od zmian PASI w wyniku leczenia iksekizumabem zamieszczonych w publikacji <i>Pickard 2017</i>	226
Tabela 55. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	228
Tabela 56. Słowa kluczowe zastosowane w bazie COCHRANE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	228
Tabela 57. Wartości hazardu względnego kontynuacji leczenia dla leków biologicznych vs. fumaran dimetylu.....	233
Tabela 58. Wartości pomiaru czasu remisji lub utraty odpowiedzi na leczenie zaczerpnięte z odnalezionych badań.....	237
Tabela 59. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	238

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	30
Rysunek 2. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wersja z RSS....	197
Rysunek 3. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości – wersja bez RSS.....	198
Rysunek 4. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wersja z RSS	200
Rysunek 5. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora – wersja bez RSS	201
Rysunek 6. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	218
Rysunek 7. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	230

20. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
2. Analiza Weryfikacyjna dla leku Cosentyx[®], Nr: AOTMiT-OT-4351-7/2016 z dnia 15 kwietnia 2016 r.
3. Analiza Weryfikacyjna dla leku Remsima[®], Nr: AOTMiT-OT-4351-4/2015 z dnia 13 marca 2015 r.
4. Analiza Weryfikacyjna dla leku Taltz[®], Nr: AOTMiT-OT-4351-32/2017 z dnia 3 listopada 2017 r.
5. Arcese A., Aste N., Bettacchi A. i in., *Treating psoriasis with etanercept in italian clinical practice: prescribing practices and duration of remission following discontinuation*, Clin Drug Investig, 2010, 30(8)::507-16
6. Arnold T., Schaarschmidt M., Herr R. i in., Drug survival rates and reasons for drug discontinuation in psoriasis, J Dtsch Dermatol Ges. 2016 Nov;14(11):1089-1099
7. Brewer L., Rogers S., *Fumaric acid esters in the management of severe psoriasis*, Clinical and Experimental Dermatology. 32 (3) (pp 246-249), 2007
8. Carboni I., De Felice C., De Simoni I., i in., *Fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: an Italian experience*, J Dermatolog Treat. 2004 Jan;15(1):23-6
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebetrexat[®]
http://leki.urpl.gov.pl/files/10_ebetrexat_20_mg.pdf (data dostępu 17.04.2018)
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji (data dostępu 17.04.2018)
11. Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji (data dostępu 17.04.2018)
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego Oksolaren[®]
<http://leki.urpl.gov.pl/files/Oxsoralen.pdf> (data dostępu 3.08.2018 r.)
13. Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji (data dostępu 17.04.2018)

-
14. Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009011653548/anx_53548_pl.pdf (data dostępu: 17.04.2018)
 15. Charakterystyka produktu leczniczego Skilarence[®] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170623138037/anx_138037_pl.pdf (data dostępu: 11.07.2018 r.)
 16. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 17. Daudén E, Griffiths EM., Ortonne J-P. i in. *Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study*, J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009, 23(12): 1374–1382
 18. ██████████ Skilarence[®] (fumaran dimetylu) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego - Analiza kliniczna, MAHTA, 2018 r.
 19. ██████████ Skilarence[®] (fumaran dimetylu) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego - Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, 2018 r.
 20. Fonia A., Jackson K., Leuren C. i in. *A retrospective cohort study of the impact of biologic therapy initiation on medical resource use and costs in patients with moderate to severe psoriasis*, Br J Dermatol 2010, 163(4):807-16
 21. Gordon K.B., Gottlieb A.B., Leonardi C.L. i in., *Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy*, J Dermatolog Treat 2006, 17(1):9-17
 22. Gniadecki R., Robertson D., Molta C.T. i in., *Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis randomized to two etanercept regimens*, J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26(11):1436-43
 23. Harries M.J., Chalmers R.J., Griffiths C.E., *Fumaric acid esters for severe psoriasis: a retrospective review of 58 cases*, Br J Dermatol. 2005 Sep;153(3):549-51
 24. Heelan K., Markham T., *Fumaric acid esters as a suitable first-line treatment for severe psoriasis: an Irish experience*, Clinical and Experimental Dermatology, 37, 786–801
-

-
25. Hoefnagel J.J., Thio H.B., Willemze R., i in., *Long-term safety aspects of systemic therapy with fumaric acid esters in severe psoriasis*, Br J Dermatol. 2003 Aug;149(2):363-9.
 26. Informator o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/search.aspx> (data dostępu: 07.08.2018)
 27. Ismail N., Collins P., Rogers S., i in., *Drug survival of fumaric acid esters for psoriasis: aretrospective study*, Br J Dermatol. 2014 Aug;171(2):397-402
 28. Johansson E., Hartz S., Kiri S. i in., *Cost-effectiveness analysis of sequential biologic therapy with ixekizumab versus secukinumab as first-line treatment of moderate-to-severe psoriasis in the UK*, J Med Econ. 2018 Aug;21(8):810-820
 29. Kalb R.E., Blauvelt A., Sofen H.L. i in. *Effect of infliximab on Health-Related Quality of Life and Disease Activity by Body Region in Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis and Inadequate Response to Etanercept: Results from PSUNRISE Trial*, J Drugs Dermatol, 2013, 12(8): 874:880
 30. Kolbach D.N., Nieboer C., *Fumaric acid therapy in psoriasis: results and side effects of 2 years of treatment*, J Am Acad Dermatol. 1992 Nov;27(5 Pt 1):769-71
 31. Komunikat DGL o wartości refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń – grudzień 2017) <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7124.html>
 32. Komunikat DGL o wartości refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń–październik 2018) <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,7280.html>
 33. Kuster D., Nast A., Gerdes S. i in., *Cost-effectiveness of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in the German health care setting*, Arch Dermatol Res. 2016 May;308(4):249-61
 34. Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A., i in. *Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1)*, Lancet 2008. 371(9625):1665-74
 35. Luger T.A., Barker J., Lambert J. i in., *Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis*, J Eur Acad Dermatol Venereol 2009, 23(8): 896–904.
-

-
36. Luger T., Schopf R.E., Schwanke A. i in., *An observational study to evaluate the long-term outcomes of treatment with etanercept in patients with plaque-type psoriasis*, J Eur Acad Dermatol Venereol 2016; 30(10):1730-1741
 37. Lunder T., Marko P., Koser Kolar N. i in., *Drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: Results of Slovenian national registry*, Biologicals. 2018 Jul;54:44-49
 38. Marinas J., Kim W., Shahbaz A. i in., *Survival rates of biological therapies for psoriasis treatment in real-world clinical practice: A Canadian multicenter retrospective study*, Australas J Dermatol. 2018 Feb;59(1):e11-e14
 39. Menzies S., Ismail N., Abdalla A., i in., *Renal dysfunction in patients taking fumaric acid esters - a retrospective cross-sectional study*, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 31 (4) (pp 686-691), 2017
 40. Mrowietz U., Chouela E.N., Mallbris L. i in., *Pruritus and quality of life in moderate-to-severe plaque psoriasis: post hoc explorative analysis from the PRISTINE study*, J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29(6): 1114-20
 41. Mrowietz U., Szepietowski J.C., Loewe R., i in., *Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm[®] - and placebo-controlled trial (BRIDGE)*, Br J Dermatol. 2017 Mar;176(3):615-623
 42. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
 43. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis*, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta146>
 44. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Apremilast for treating moderate to severe plaque psoriasis*, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta368>
 45. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis*, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta103>
 46. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Infliximab for the treatment of adults with psoriasis*, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta134>
 47. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Ixekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis*, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta442>
 48. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Secukinumab for treating moderate to severe psoriasis*, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta350>
-

-
49. National Institute for Health and Clinical Excellence, *Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis*, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta180>
 50. No D., Inkeles M., Amin M. i in., Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review, *J Dermatolog Treat.* 2018 Aug;29(5):460-466
 51. Norlin J.M, Calara P.S., PeRSAon U. i in., *Real-world outcomes in 2646 psoriasis patients: one in five has PASI ≥ 10 and/or DLQI ≥ 10 under ongoing systemic therapy*, *J Dermatolog Treat* 2017; 28(6):500-504
 52. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2018 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016
 53. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2019 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-27-grudnia-2018-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2019-r>
 54. Papp K., Corwley J., Ortonne J.P., i in. *Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy*. *Br J Dermatol* 2011, 164(2):434-41
 55. Pickard A.S., Gooderham M., Hartz W. I in., *EQ-5D health utilities: exploring ways to improve upon responsiveness in psoriasis*, *J Med Econ* 2017; Jan;20(1):19-27
 56. Pogácsás L., Borsi A., Takács P. i in., *Long-term drug survival and predictor analysis of the whole psoriatic patient population on biological therapy in Hungary*, *J Dermatolog Treat.* 2017 Nov;28(7):635-641
 57. Potenza M., Peris K., Berardesca E. i in., *Use of biological drugs in patients with psoriasis and psoriatic arthritis in Italy: Results from the PSONG survey*, *Dermatol Ther.* 2018 Jan;31(1)
 58. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2011)
 59. 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>
-

-
60. Raport waga i nadwaga Polaków
http://www.estymator.com.pl/WYNIKI/WAGA_I_NADWAGA_POLAKOW__raport.pdf
61. Reich K., Thaci D., Mrowietz U., i in., *Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis--a retrospective study (FUTURE)*, J Dtsch Dermatol Ges. 2009 Jul;7(7):603-11
62. Reich K., Segaert S., Van de Kerkhof P. i in., *Once-weekly administration of etanercept 50 mg improves patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis*, Dermatology 2009, 219(3): 239–249
63. Rencz F., Holló P., Kárpáti S. i in., *Moderate to severe psoriasis patients' subjective future expectations regarding health-related quality of life and longevity*, J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; Jul;29(7):1398-405
64. Revicki D., Willian M.K., Saurat J.H. i in., *Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis*, Br J Dermatol, 2008, 158(3): 549-57
65. Roche H., Bouiller K., Puzenat E. i in., *Efficacy and Survival of Biologic Agents in psoriasis: A practical real-life 12-year experience in a French dermatology department*, J Dermatolog Treat. 2018 May 31:1-17
66. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
67. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625>
68. Sbidian E., Mezzarobba M., Weill A. i in., *Persistence of treatment with biologics for patients with psoriasis: a real-world analysis of 16,545 biologic-naïve patients from the French national health insurance database (SNIIRAM)*, Br J Dermatol. 2018 May 23
69. Seale L., Cardwell L., Feldman S., *Adherence to biologics in patients with psoriasis*, Expert Rev Clin Immunol. 2018 Feb;14(2):155-161
-

-
70. Shalom G., Cohen A., Ziv M. i in., *Biologic drug survival in Israeli psoriasis patients*, J Am Acad Dermatol. 2017 Apr;76(4):662-669
71. Shikiar R., Willian M., Okun M. i in., *The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study*, Health and Quality of Life Outcomes 2006, 4:71
72. Sruamsiri R., Iwasaki K., Tang W. i in., *Persistence rates and medical costs of biological therapies for psoriasis treatment in Japan: a real-world data study using a claims database*, BMC Dermatol. 2018 Jul 11;18(1):5
73. Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów, <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (data dostępu: 23.04.2018)
74. Thaçi D., Galimberti R., Amaya-Guerra i in. *Improvement in aspects of sleep with etanercept and optional adjunctive topical therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PRISTINE trial*, J Eur Acad Dermatol Venereol 2014; 28(7):900-6.
75. Thaçi D., Kimball A., Foley P. i in., *Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, improves patient-reported outcomes in the treatment of moderate to severe psoriasis: results of two phase III randomized, controlled trials*, 2017, 31(3): 498-506
76. Thaci D., Weisenseel P., Philipp S., i in., *Efficacy and safety of fumaric acid esters in patients with psoriasis on medication for comorbid conditions - A retrospective evaluation (FACTS)*, JDDG - Journal of the German Society of Dermatology. 11 (5) (pp 429-436), 2013
77. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696
78. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
79. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
80. Wain E.M., Darling M.I., Pleass R.D., i in., *Treatment of severe, recalcitrant, chronic plaque psoriasis with fumaric acid esters: a prospective study*, Br J Dermatol. 2010 Feb 1;162(2):427-34
-

-
81. Walker F., Adamczyk A., Kellerer C., i in., *Fumaderm® in daily practice for psoriasis: dosing, efficacy and quality of life*, Br J Dermatol. 2014 Nov;171(5):1197-205
 82. Vender R., Lynde C., Gilbert M. i in., *Etanercept Improves Quality of Life Outcomes and Treatment Satisfaction in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis in Clinical Practice*, J Cutan Med Surg, 2012, 16(6): 407-416
 83. Verma L., Mayba J., Gooderham M. i in., *Persistency of Biologic Therapies for Plaque Psoriasis in 2 Large Community Practices*, J Cutan Med Surg. 2018 Jan/Feb;22(1):38-43
 84. Zarządzenie Nr 68/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 3 lipca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
 85. Zarządzenie Nr 64/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
 86. Zarządzenie Nr 75/2018/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 lipca 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
 87. Zarządzenie Nr 87/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 23 sierpnia 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne
-