



IGNORANTIA NOCET

Skyrizi[®] (ryzankizumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

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:
AbbVie Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 13.09.2019

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 13 września 2019 r. analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie AOTMiT OT.4331.40.2019.AKP.4. Pierwotnie analiza została zakończona 30 lipca 2019 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Kontrola jakości; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Modelowanie; • Wnioski i dyskusja; • Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; • Analiza wrażliwości; • Opracowanie wyników; • Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; • Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Analiza kosztów

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 AbbVie Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	12
2. Strategia analityczna.....	12
3. Perspektywa	14
4. Horyzont czasowy	15
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	16
6. Technika analityczna.....	17
7. Modelowanie.....	19
7.1. Struktura modelu.....	20
7.2. Dane demograficzne	22
7.1. Prawdopodobieństwo zgonu	23
7.2. Modelowanie efektów zdrowotnych	24
7.2.1. W trakcie leczenia biologicznego.....	25
7.2.2. W czasie remisji	25
7.2.3. Po niepowodzeniu terapii	26
7.1. Prawdopodobieństwo nawrotu	27
7.2. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.....	28
7.3. Jakość życia w modelu Markowa	29
7.3.1. Użyteczność na podstawie danych z badań UltIMMA-1 i UltIMMa-2	31

7.3.2. Użyteczność na podstawie badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego	35
7.4. Dane do analizy kosztów-efektywności	45
7.5. Dyskontowanie	45
8. Analiza kosztów	46
8.1. Ryzankizumab	47
8.2. Koszt leczenia biologicznego	47
8.2.1. Koszty leków biologicznych	47
8.2.2. Koszty podania leków biologicznych	48
8.2.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	49
8.2.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w <i>Programie lekowym</i>	50
8.3. Koszty leczenia standardowego	51
8.3.1. Koszty leków	51
8.3.2. Koszty fototerapii	52
8.3.3. Koszty przepisania i podania leków	52
8.3.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia standardowego	52
9. Założenia i dane wejściowe	53
10. Wyniki analizy	54
10.1. Analiza podstawowa	56
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	58
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	60

11.1. Analiza scenariuszy	60
11.1.1. Leczenie sekwencyjne	60
11.1.2. Dane wejściowe do modelu sekwencyjnego.....	61
11.1.3. Wyniki modelu sekwencyjnego ze względu na czas leczenia w kolejnych liniach leczenia biologicznego.....	63
11.1.4. Wyniki modelu sekwencyjnego ze względu na koszt drugiej linii	65
11.2. Analiza wartości skrajnych	66
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	77
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	80
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	81
13. Walidacja modelu	83
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	83
13.2. Walidacja konwergencji.....	85
13.3. Walidacja zewnętrzna	90
14. Ograniczenia i założenia	96
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	98
16. Dyskusja	100
17. Załączniki	101
17.1. Dawkowanie leków.....	101
17.2. Ceny leków	104
17.3. Analiza statystyczna.....	119
17.3.1. Dopasowanie macierzy przejścia do efektów zdrowotnych leczenia biologicznego i BSC.....	119

17.3.2. Dopasowanie macierzy przejścia w czasie remisji.....	127
17.3.3. Dopasowanie krzywej czasu do nawrotu choroby	131
17.4. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	132
17.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	132
17.4.2. Strategia wyszukiwania	133
17.4.3. Selekcja badań.....	133
17.4.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeгляdu systematycznego i włączone do analizy	136
17.4.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	136
17.5. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	141
17.5.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	141
17.5.2. Strategia wyszukiwania	142
17.5.3. Selekcja badań.....	143
17.5.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	145
17.5.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	145
17.6. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	145
17.7. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	147
18. Spis tabel	150
19. Spis rysunków	155
20. Bibliografia.....	157

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
m.c.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PASI	ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PL	program lekowy
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Ryzankizumab jest innowacyjnym lekiem, zarejestrowanym przez EMA w 2019 r. w leczeniu dorosłych chorych na umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Technologię tę najlepiej charakteryzuje wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie, dotychczas niezaobserwowany u innych substancji. W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie w grupie chorych stosujących ryzankizumab był ponad dwukrotnie wyższy niż u chorych stosujących ustekinumab.

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce ryzankizumabu (Skyrizi®) w leczeniu chorych na ciężką postać łuszczycy plackowatej. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy z ciężką postacią łuszczycy plackowatej spełniający kryteria kwalifikacji określone w projekcie programu lekowego B.47 *Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L.40.0)*.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie ryzankizumab porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. ustekinumabem.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następujących badań klinicznych: UltIMMA-1 i UltIMMa-2, przy pomocy których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem. **W badaniach tych udowodniono wyższość ryzankizumabu nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w omawianym wskazaniu. W związku z powyższym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.** Tym samym przepis *Ustawy o refundacji* mówiący o kalkulacji ceny zbytu netto w odniesieniu do kosztu technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku kosztów do efektów zdrowotnych jak również przepis art. 5

ust. 6 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* nie dotyczą niniejszego problemu decyzyjnego. Zgodnie z art. 5 ust 2 pkt 2 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* do oceny opłacalności stosowania ryzankizumabu względem ustekinumabu wykonano analizę użyteczności-kosztów (CUA). Wynikiem CUA jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Zgodnie z art. 5 ust. 2 pkt 4 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* w ramach CUA oszacowano cenę progową czyli cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik ICUR jest równy wysokości progu opłacalności.

Dodatkowo w niniejszym raporcie wykonano analizę techniką kosztów-efektywności (CEA). W ramach CEA oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), który wyznaczono jako koszt uzyskania dodatkowego roku życia wolnego od objawów choroby (tzn. z odpowiedzią na poziomie PASI 100).

W przeglądzie systematycznym zidentyfikowano 11 badań do oceny jakości życia w stanach zdrowia uwzględnionych w modelu, jednak szacowania użyteczności dla jednakowo zdefiniowanych stanów w odnalezionych badaniach różniły się między sobą. Ponadto, odnaleziono badanie wskazujące, że kwestionariusz EQ-5D nie jest wystarczająco precyzyjny do pomiaru jakości życia związanej z bardzo wysoką odpowiedzią na leczenie.

Z uwagi na ograniczenia odnalezionych badań do oceny jakości życia (heterogeniczność oszacowań użyteczności, niska wrażliwość kwestionariusza EQ-5D na zmiany stanu zdrowia w zakresie istotnym z punktu widzenia analizowanego problemu decyzyjnego) uznano, że wnioskowanie wyłącznie na podstawie wskaźnika ICUR będzie obarczone niepewnością wynikającą z zewnętrznych (czyli niezależnych od technologii wnioskowanej) źródeł danych. W związku z powyższym analizę uzupełniono o wskaźnik ICER, który można wyprowadzić bazując na skuteczności leków.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych opracowano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla 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 biologicznych, koszty leczenia standardowego, koszty przepisania i podania leku, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia. ██████████
██████████

[Redacted text block]

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 5-letnim horyzoncie czasowym.

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

WYNIKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce ryzankizumabu (Skyrizi®) w leczeniu chorych na ciężką postać łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego B.47 *Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L.40.0)*.

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

Populacja:

- chorzy na ciężką postać łuszczycy plackowatej.

Interwencja:

- ryzankizumab (RIS).

Komparator:

- ustekinumab (UST),

Wyniki:

- koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - lat życia skorygowanych o jakość,
 - lat życia wolnych od objawów choroby (tj. z odpowiedzią PASI 100).
 - lat życia z odpowiedzią PASI 90,

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu chorych na ciężką postać łuszczycy plackowatej [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla ryzankizumabu

względem ustekinumabu stosowanych w randomizowanych badaniach klinicznych UltIMMA-1 i UltIMMA-2. W modelu odzwierciedlono wpływ analizowanych technologii medycznych na zmianę stopnia nasilenia objawów choroby mierzonych za pomocą PASI pod warunkiem stosowania leków zgodnie z programem lekowym B.47 leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (dalej zwanego *Programem lekowym*). Główne parametry modelu przyjęte na podstawie programu lekowego to dawkowanie, długość leczenia w programie lekowym oraz czas do oceny skuteczności leczenia.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia odnaleziono badania umożliwiające wyrażenie efektów zdrowotnych za pomocą liczby lat życia skorygowanych jakością (QALY – ang. *Quality-adjusted life years*) w związku z czym w ramach analizy podstawowej zastosowano technikę analityczną kosztów-użyteczności.

Odnalezione badania do jakości życia mają jednak poważne ograniczenia. Po pierwsze, oszacowania użyteczności dla tych samych stanów różnią się zasadniczo pomiędzy poszczególnymi badaniami (patrz rozdział 7.3.2.2., Tabela 20.), co wprowadza niepewność do analizy. Oszacowania użyteczności znajdowały się w przedziale:

- dla PASI 90+: od 0,13 do 0,31,
- dla PASI 75-90: od 0,12 do 0,23,
- dla PASI 50-75: od 0,08 do 0,20.

Po drugie tylko w jednej publikacji poświęcono uwagę zagadnieniu związanemu z osiągnięciem całkowitej odpowiedzi na leczenie – poprawy PASI o 100%, (PASI 100). W badaniach przeważnie stosowano podział na PASI<50, PASI 50-75, PASI 75-90 i PASI 90+ (patrz rozdział 7.3.2.2., Tabela 20.), co prawdopodobnie związane było z faktem, że publikacje te służyły do oceny starszych technologii medycznych charakteryzujących się niższą oczekiwaną odpowiedzią na leczenie. Ryzankizumab jest innowacyjną technologią medyczną o niespotykanej dotychczas skuteczności. W badaniach UltIMMA 1 i 2 połowa chorych stosujących RIS osiągnęła PASI 100, ponad dwa razy więcej niż w ramieniu komparatora, który obiektywnie jest skutecznym lekiem w leczeniu łuszczycy plackowatej. Po trzecie, w jedynej publikacji do oceny jakości życia, w której uwzględniono PASI 100 autorzy skonkludowali, że standardowy kwestionariusz EQ-5D stosowany do oceny jakości życia, nie jest wystarczająco wrażliwy aby uchwycić zmiany jakości życia związane z całkowitą odpowiedzią na leczenie. Dodanie dwóch pytań odnoszących się do specyficznych objawów łuszczycy uwidocznilo ok. 42% różnicę w ocenie jakości życia pomiędzy PASI 100 a PASI 90-99 [Pickard 2017]. Należy jednak pamiętać, że odnaleziono tylko jedno badanie poświęcone

temu zagadnieniu i jego wyników nie można skonfrontować z innymi badaniami. Podsumowując:

- ze względu na prezentację oszacowań jakości życia w przedziałach utracone zostały istotne informacje na temat użyteczności związanej z całkowitą odpowiedzią na leczenie,
- kwestionariusz EQ-5D może nie być wystarczająco czuły aby uchwycić zmianę jakości życia związaną z marginalnymi ale klinicznie istotnymi zmianami PASI.

Należy przy tym podkreślić, że są to ograniczenia badań do jakości życia w łuszczycy i powinny być oddzielone od ograniczeń niniejszej analizy. Zrozumienie wpływu tych ograniczeń na wynik jest kluczowe dla poprawnej interpretacji przedstawionych wyników.

W związku z powyższymi ograniczeniami badań odnalezionych w ramach przeglądu do jakości życia, w ramach analizy podstawowej [REDACTED]

[REDACTED] Ponadto, w ramach analizy podstawowej wykorzystano dwie techniki: kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności.

W ramach analizy kosztów-użyteczności za miarę efektów zdrowotnych przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). W ramach analizy kosztów-efektywności efekty zdrowotne mierzono za pomocą lat życia wolnych od objawów choroby (tj. z odpowiedzią na poziomie PASI 100). Powyższe wskaźniki powinny być wzięte jednocześnie pod uwagę w ramach procesu decyzyjnego.

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

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, 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 o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

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.

Mimo, że łuszczycy jest chorobą przewlekłą nie oznacza to, że efekty zdrowotne i koszty wynikające z zastosowania technologii ocenianej będą ujawniać się w całym okresie życia chorego. Łuszczycy ma nawrotowy charakter, co oznacza, że efekt zdrowotny leków biologicznych zanika w pewnym okresie od zakończenia terapii¹.

W analizowanym problemie zdrowotnym nie zachodzi konieczność przeprowadzenia analizy w horyzoncie dożywotnim, ponieważ efekty różniące będą utrzymywać się jedynie kilka miesięcy po zakończeniu terapii, w efekcie czego wynik analizy ekonomicznej stabilizuje się w długim okresie. W związku z tym uznano, że zasadne jest przeprowadzenie analizy w horyzoncie na tyle długim, aby uzyskać stabilny wynik ICUR. Na podstawie przeprowadzonej analizy wrażliwości uznano, że horyzont 5-letni jest wystarczający do porównania analizowanych technologii medycznych.

W analizach ekonomicznych dla leków biologicznych wykonywanych za granicą modelowanie wykonywano w horyzoncie mieszczącym się w zakresie od kilkunastu tygodni do 10 lat, przy czym najczęściej uwzględniano horyzont roczny (patrz rozdział 13.2.). W ocenianej przez AOTMiT analizie ekonomicznej dla leku Cosentyx® uwzględniono 5-letni horyzont czasowy

¹ Efekty leczenia biologicznego ustępują po zaprzestaniu przyjmowania leków. W badaniach klinicznych mediana czasu do utraty odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI 50 wynosiła 22-24 tygodnie po ustekinumabie, 19,5 tygodni po infliksymabie, 18 tygodni po adalimumabie i 12,1 tygodni po etanerceptie [Chiu 2019].

(patrz rozdział 13.2., Tabela 64.). W związku z powyższym w analizie podstawowej przyjęto również 5-letni horyzont czasowy.

Ponadto, przyjęcie krótszego horyzontu czasowego, zamiast dożywotniego, ma uzasadnienie w fakcie, że leczenie w programie lekowym jest ograniczone czasowo (chorzy przerywający skuteczną terapię względnie szybko doświadczają nawrotów objawów), a ponadto nie ma jeszcze dojrzałych danych na temat przewlekłego, wieloletniego stosowania leków biologicznych tej klasy.

W związku z powyższymi faktami, 5-letni horyzont czasowy uznano za uzasadniony.

5. Ocena wyników zdrowotnych

Skuteczność kliniczna

W ocenie skuteczności RIS w porównaniu z UST przeprowadzonej w ramach *Analizy klinicznej* przedstawiono wyniki dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych UltIMMa-1, UltIMMa-2. Oceny skuteczności RIS dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- **odpowiedź na leczenie:**
 - oceniana w skali PASI (PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100);
- **aktywność choroby:**
 - osiągnięcie wyniku 0 i 0/1 w skali s-PGA;
 - zmiana nasilenia choroby w skali s-PGA;
- **ocena jakości życia:**
 - oceniana w skali DLQI;
 - oceniana w skali PSS.

We wszystkich analizowanych okresach obserwacji chorzy poddani terapii RIS znamienne statystycznie częściej od tych, którzy zostali poddani terapii UST uzyskiwali odpowiedź PASI 100, PASI 90 oraz PASI 75. Na podstawie szczegółowej analizy odsetków chorych z PASI 90 można dodatkowo wnioskować, iż u chorych, którzy uzyskali odpowiedź PASI 90 w 16 tygodniu, odpowiedź ta utrzymuje się w czasie do 52 tygodni.

Wykazano również znamienne statystycznie wyższą skuteczność RIS względem UST w odniesieniu do odsetka chorych, u których stwierdzono całkowite wyeliminowanie łuszczycowych zmian skórnych (sPGA=0), jak również w odniesieniu do odsetka chorych,

u których odnotowano obecność wyłącznie minimalnych objawów skórnych (sPGA=0/1) we wszystkich poddanych analizie okresach obserwacji.

Wysoka skuteczność ryzankizumabu ma odzwierciedlenie również w wynikach oceny jakości życia na podstawie skali DLQI i PSS w czasie 16 i 52 tygodni. W obydwu skalach i okresach obserwacji wykazano istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych w grupie RIS w porównaniu z UST, u których odnotowano poprawę jakości życia definiowaną jako uzyskanie wyniku 0/1 w skali DLQI lub 0 w skali PSS.

Bezpieczeństwo

Wykazano, iż RIS jest lekiem o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Długookresowej oceny bezpieczeństwa dokonano dla okresu obserwacji wynoszącego maksymalnie 14 lat. Na podstawie włączonych do tej części analizy badań nie wykazano wystąpienia żadnego zgonu oraz ciężkich zdarzeń i działań niepożądanych. Zdarzenia oraz działania niepożądane ogółem odnotowywano u 60-70% chorych. Zaburzeniami, które stwierdzano najczęściej były zaczerwienienie, biegunka, bóle/skurcze brzucha, limfopenia, leukopenia, eozynofilia.

WNIOSKI

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Skyrizi® w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii łuszczycy plackowatej.

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy RIS a UST oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Należy przy tym podkreślić, że *Analiza kliniczna* zawiera dwa randomizowane badania dowodzące wyższości technologii wnioskowanej nad dotychczas refundowaną technologią opcjonalną, tj. ustekinumabem.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następujących badań klinicznych: UltIMMA-1 i UltIMMa-2, przy pomocy których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem. **W badaniach tych udowodniono wyższość ryzankizumabu nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w omawianym wskazaniu. W związku z powyższym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.** Tym samym przepis *Ustawy o refundacji* mówiący o kalkulacji ceny zbytu netto w odniesieniu do kosztu technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku kosztów do efektów zdrowotnych jak również przepis art. 5 ust. 6 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* nie dotyczą niniejszego wniosku.

Zgodnie z art. 5 ust 2 pkt 2 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* do oceny opłacalności stosowania ryzankizumabu względem ustekinumabu wykonano analizę użyteczności-kosztów (CUA). Wynikiem CUA jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Zgodnie z art. 5 ust. 2 pkt 4 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań* w ramach CUA oszacowano cenę progową czyli cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik ICUR jest równy wysokości progu opłacalności.

Ponadto w ramach analizy podstawowej przeprowadzono **analizę kosztów-efektywności** (CEA). W ramach CEA oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), który wyznaczono jako koszt uzyskania dodatkowego roku życia wolnego od objawów choroby (tj. z odpowiedzią na poziomie PASI 100), a w analizie wrażliwości na poziomie PASI 90.

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ponadto zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

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*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy*

o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto). Określono, że zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa GUS PKB per capita wyniosło w Polsce 46 651 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **139 953 PLN**.

Celem CEA jest dostarczenie dodatkowych informacji dla procesu decyzyjnego w związku z tym, że instrument pomiaru jakości życia EQ-5D może być niewystarczająco czuły, aby uchwycić pełny zakres korzyści związanych z osiągnięciem pełnej odpowiedzi na leczenie. Podmiot decyzyjny powinien porównać wynik ICER z wysokością progu, który odzwierciedla jego gotowość do zapłaty za dodatkowy rok życia wolny od objawów choroby. Próg ten może przyjąć dowolną wartość, jednakże w niniejszej analizie założono, że będzie równy progowi opłacalności przyjętemu zgodnie z *Ustawą o refundacji* dla analizy CUA (patrz rozdział 6.).

7. Modelowanie

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. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu). W tabeli poniżej przedstawiono porównywane opcje terapeutyczne.

Tabela 1.
Porównanie schematów leczenia w Programie lekowym

Parametr	Ustekinumab	Ryzankizumab
Maksymalna długość leczenia (liczba tygodni)	48	96
Czas do oceny skuteczności leczenia (liczba tygodni)	28	16

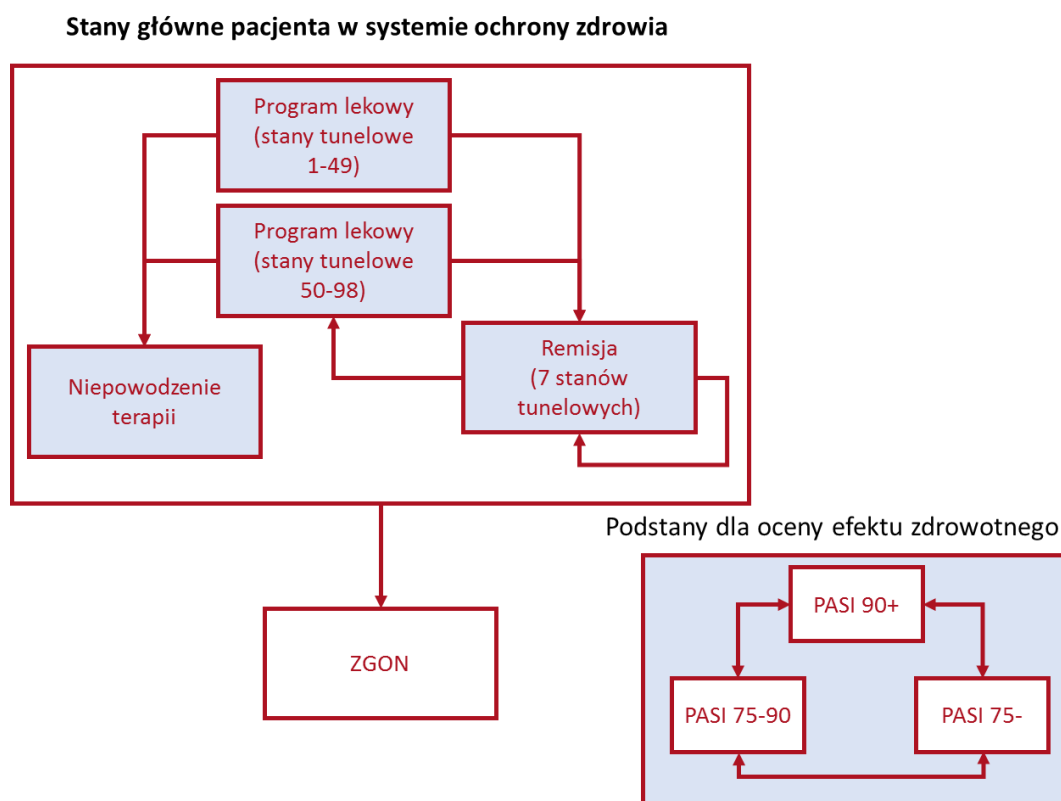
Długość leczenia zależy od jego skuteczności oraz górnej granicy stosowania terapii w *Programie lekowym*. W związku z tym w celu porównania opłacalności stosowania RIS vs UST skonstruowano model, w którym każda z technologii jest stosowana przez określony w *Programie lekowym*, właściwy dla niej okres. Przed upływem tego okresu terapia może zostać zakończona w trakcie oceny skuteczności z powodu nieosiągnięcia odpowiedzi na poziomie PASI 75 lub z powodu działań niepożądanych. Po osiągnięciu maksymalnej długości leczenia pacjent może rozpocząć kolejny cykl terapii w przypadku wystąpienia nawrotu choroby. Liczba cykli terapii nie jest ograniczona, tzn. mogą być one powtarzane tak długo, jak długo chory odpowiada na leczenie.

Model ekonomiczny umożliwia zmianę maksymalnej długości każdej terapii oraz zmianę liczby tygodni do oceny skuteczności leczenia w zakresie od 2 do 96. Ponadto model umożliwia wyłączenie obu funkcjonalności, tj. modelowanie terapii bez ograniczenia czasowego oraz bez okresowej oceny skuteczności.

7.1. Struktura modelu

Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że możliwe jest modelowanie zmian PASI przy pomocy jednorodnego modelu Markowa, czyli takiego w którym macierz przejścia jest stała w czasie. Schemat modelu przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



W modelu uwzględniono cztery główne stany:

1. program lekowy (PL), który dzieli się na 98 stanów tunelowych, w tym wyróżnia się:
 - pierwszą kwalifikację (stany tunelowe 1-49)
 - powtórne leczenie (stany tunelowe (50-98)
2. remisja (REM), który dzieli się na 7 stanów tunelowych,

3. niepowodzenie terapii (NT),
4. zgon (ZGON).

Powyższe stany reprezentują status pacjenta w systemie ochrony zdrowia i determinują rodzaj terapii. Pacjenci w stanie PL stosują leczenie biologiczne (RIS lub UST) natomiast pacjenci w stanie REM lub NT stosują leczenie standardowe (BSC – ang. *best supportive care*).

W ramach stanów PL i REM wyodrębniono stany tunelowe. Są to stany, w których pacjent przebywa maksymalnie 1 cykl, tzn. opuszcza je w następnym cyklu bezpośrednio po wejściu do stanu. Domyślnie chorzy przechodzą stany docelowe w określonej kolejności. Za pomocą stanów tunelowych odwzorowano zdarzenia, które zachodzą w określonych momentach w czasie: okresową ocenę odpowiedzi na leczenie, osiągnięcie maksymalnego czasu leczenia w programie lekowym. Ponadto stany tunelowe umożliwiają zmianę macierzy przejścia w czasie. W modelu wykorzystano to zastosowanie stanów tunelowych do zmiany ryzyka nawrotu w czasie.

Ponadto, w ramach każdego stanu (z wyjątkiem stanu ZGON) wyodrębniono 3 podstany (na rysunku przedstawione w niebieskim prostokącie) opisujące stan zdrowia chorego:

1. PASI 90+
2. PASI 75-90
3. PASI 75-

Za pomocą podstanów modelowano odpowiedź pacjenta na leczenie i podejmowana jest decyzja o kontynuacji lub zaprzestaniu terapii. Macierz przejścia dla podstanów jest uzależniona od stosowanej terapii w stanie, w którym chory aktualnie przebywa.

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach dwutygodniowych. Zmiana stanów może nastąpić w dowolnym momencie. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia dla obliczonej średniej. Przejścia pomiędzy stanami opisano poniżej:

Stany tunelowe wyodrębnione w ramach stanu PL dzielą się na dwie grupy: pierwsza kwalifikacja, czyli pierwszy raz kiedy pacjent otrzymuje leczenie daną substancją w ramach programu lekowego oraz powtórne leczenie, czyli okres kiedy pacjent powraca do leczenia daną substancją.

Chorzy wchodzący do stanu PL w 1 cyklu zawsze przenoszą się do stanu zdrowia PASI 75- co jest tożsame z ciężką łuszczycą lub nawrotem choroby. Następnie w wyniku stosowania terapii mogą trafić do każdego z 3 podstanów opisujących stan zdrowia. W określonym na podstawie programu lekowego momencie następuje ocena odpowiedzi na leczenie. Pacjenci, którzy w momencie oceny odpowiedzi na leczenie znajdują się w stanie zdrowia PASI 75- przenoszą się do stanu NT. Ocena odpowiedzi na leczenie jest przeprowadzana tylko w przypadku pierwszej kwalifikacji na dany lek. Pacjenci, którzy znajdują się na ponownej terapii nie są oceniani. Rozwiązanie to szczegółowo omówiono w ramach walidacji. Pacjenci, którzy dojdą do ostatniego cyklu terapii w PL przenoszą się do stanu REM.

Chorzy w stanie REM mogą trafić do każdego z 3 podstanów opisujących stan zdrowia. Chorzy mogą przebywać w stanie REM do momentu wystąpienia nawrotu. Ryzyko wystąpienia nawrotu zależy od czasu przebywania w stanie REM. W przypadku wystąpienia nawrotu chorzy zmieniają stan zdrowia na PASI 75- niezależnie od tego w jakim stanie zdrowia znajdowali się przed wystąpieniem nawrotu.

Chorzy w stanie NT mogą trafić do każdego z 3 podstanów opisujących stan zdrowia. Stan NT można opuścić tylko w momencie zgonu.

Do stanu ZGON można przejść w dowolnym momencie z każdego stanu w modelu.

7.2. Dane demograficzne

Zgodnie z projektem *Programu lekowego* przyjęto, że populację stanowią pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej. Charakterystykę demograficzną pacjentów (wiek, płeć, masę ciała) określono na podstawie badań UltIMMA-1 i UltIMMA-2 [Gordon 2018]. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie danych demograficznych uwzględnionych w analizie:

Tabela 2.
Dane demograficzne

Parametr	Wartość
Przeciętny wiek (lata życia)	47,3
Odchylenie standardowe wieku (lata życia)	13,7
Odsetek osób płci żeńskiej (%)	31%
Średnia masa ciała (kg)	90,1
Odsetek osób z masą ciała powyżej 100 kg (%)	28%

7.1. Prawdopodobieństwo zgonu

Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano uwzględniając tablice trwania życia dla populacji Polski w 2017 roku z *Bazy Demografia GUS* oraz współczynnika hazardu (HR – ang. hazard ratio) dla ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej z literatury.

Ryzyko zgonu dla chorych z łuszczycą jest wyższe niż dla populacji ogólnej, co wyrażają wyższe wartości HR widoczne w badaniach epidemiologicznych. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki trzech analiz śmiertelności poświęconych łuszczycy.

Tabela 3.
Wartość HR dla ciężkiej łuszczycy plackowatej

Wiek	Gelfand 2007	Skov 2018	Noe 2018
35-44	2,5	1,74	1,79
45-54	2,2		
55-64	1,9		
65-74	1,6		
75-84	1,4		
85-94	1,3		
95+	1,1		

W analizie podstawowej wykorzystano dane z publikacji *Gelfand 2007*², ponieważ zawierała bardziej szczegółowe dane, przy czym założono, że HR dla chorych poniżej 35 r.ż. wynosi 1. Następnie obliczono ryzyko zgonu ($q_{PSO}(t)$) zależne od wieku (t) dla pacjentów z łuszczycą w oparciu o ryzyko zgonu dotyczące populacji generalnej ($q_{GEN}(t)$). W tym celu posłużono się wzorem:

$$q_{PSO}(t) = 1 - [1 - q_{GEN}(t)]^{HR(t)}$$

W analizie podstawowej przyjęto, że ryzyko zgonu na cykl jest stałe. Jest to rozwiązanie techniczne, dzięki któremu model ekonomiczny można wykorzystać do oszacowania wpływu na budżet w przypadku wydania pozytywnej decyzji o refundacji leku Skyrizi®. W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej zaprezentowano wariant, w którym uwzględniono zmienne ryzyko zgonu na cykl.

² Publikacja *Gelfand 2007* była wykorzystana w modelu dla ustekinumabu. Uwagi AOTMiT dotyczące tej publikacji nie mają wpływu na wnioski z niniejszej analizy [*AWA Stelara*®].

Stałe ryzyko zgonu wyznaczono za pomocą średniej ważonej rozkładem normalnym obciążonym dla wieku (przeciętny wiek i odchylenie standardowe przedstawiono w rozdziale 7.2, patrz Tabela 2.).

$$\overline{q_{PSO}} = \frac{\sum_{t=18}^{100} w(t) \cdot q_{PSO}(t)}{\sum_{t=18}^{100} w(t)}$$

Gdzie:

$$w(t) = \frac{\Phi\left(\frac{t+1-\mu}{\sigma}\right) - \Phi\left(\frac{t-\mu}{\sigma}\right)}{1 - \Phi\left(\frac{18-\mu}{\sigma}\right)}$$

W tabeli poniżej przedstawiono średnie ryzyko zgonu osoby dorosłej:

Tabela 4.
Przeciętne ryzyko zgonu

Populacja	Ryzyko zgonu w przeliczeniu na rok	Ryzyko zgonu w przeliczeniu na cykl
Populacja generalna	0,91%	0,04%
Ciężka postać łuszczycy	1,58%	0,06%

7.2. Modelowanie efektów zdrowotnych

Prawdopodobieństwo, że chory znajdzie się w jednym z podstanów:

- PASI 90+,
- PASI 75-90,
- PASI <75,

modelowano wykorzystując technikę łańcucha markowa. Macierze przejścia dla poszczególnych terapii biologicznych oraz BSC zostały oszacowane w oparciu o punkt końcowy: odsetek pacjentów z PASI 75 i PASI 90 z metaanalizy badań UltIMMA-1 i UltIMMA-2. Macierze przejścia dla remisji po UST i RIS oszacowano w oparciu o dane z badania *Papp 2017*. Szczegóły dopasowania macierzy przejścia do danych opisano w rozdziałach 17.3.1 i 17.3.2.

7.2.1. W trakcie leczenia biologicznego

W tabelach poniżej przedstawiono prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami zdrowia w trakcie leczenia biologicznego RIS lub UST:

Tabela 5.
Macierz przejścia dla RIS

Tabela 6.
Macierz przejścia dla UST

7.2.2. W czasie remisji

W publikacji *Papp 2017* przedstawiono dane dotyczące odsetka pacjentów z odpowiedzią w skali PASI po zakończeniu terapii. Należy zwrócić uwagę, że w badaniu tym uwzględniono ryzankizumab stosowany w dawkach 18 mg, 90 mg i 180 mg. Żadna z dawek nie odpowiada dawce ryzankizumabu w projekcie programu lekowego, tj. 150 mg. Należy jednak zwrócić uwagę, że w zakresie utrzymania odpowiedzi po zakończeniu leczenia praktycznie nie zaobserwowano różnic w ramionach 90 mg i 180 mg. Można zatem wnioskować, że zachowanie odpowiedzi na leczenie po przerwaniu RIS w dawce 150 mg będzie przebiegać podobnie. W związku z tym, wyznaczono średnią z ramion 90 mg i 180 mg i na jej podstawie modelowano przejścia dla RIS we wnioskowanej dawce 150 mg. Biorąc pod uwagę, że są to jedyne dostępne dane dotyczące utrzymywania się odpowiedzi po przerwaniu RIS należy uznać, że modelowanie przeprowadzono w oparciu o najlepsze dostępne dane.

Na podstawie danych z publikacji *Papp 2017* oceniono, że macierz przejścia dla remisji po RIS najprawdopodobniej nie jest stała w czasie. W ciągu pierwszych 12 tygodni od zakończenia terapii RIS rozkład chorych pozostawał w równowadze. Założono, że w czasie od 0-11 macierz przejścia w remisji po RIS jest macierzą jednostkową. Macierz od 12 tygodnia dopasowano do danych z badania.

Tabela 7.
Macierzy przejścia w remisji po RIS w tygodniach 0-11 od zakończenia leczenia.

Tabela 8.
Oszacowanie macierzy przejścia w remisji po RIS od 12 tygodnia od zakończenia leczenia

W przeciwieństwie do RIS po przerwaniu UST rozkład pacjentów rozpoczął zmieniać się od razu. Dlatego też modelowanie przeprowadzono przy pomocy jednej macierzy przejścia, przedstawionej w tabeli poniżej:

Tabela 9.
Oszacowanie macierzy przejścia w remisji po UST od zakończenia leczenia.

7.2.3. Po niepowodzeniu terapii

W tabeli poniżej przedstawiono prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami zdrowia w trakcie stosowania leczenia standardowego:

Tabela 10.
Macierz przejścia dla BSC

7.1. Prawdopodobieństwo nawrotu

Prawdopodobieństwo nawrotu modelowano w oparciu o dane z publikacji *Chiu 2019*. W publikacji tej przeanalizowano czas do wystąpienia nawrotu choroby u chorych, po zakończeniu stosowania ustekinumabu. W badaniu uwzględniono próbę obejmującą 202 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie i zakończyli terapię. Nawrót zdefiniowano jako spełnienie jednego z następujących warunków: utrata 50% poprawy PASI uzyskanej w trakcie poprzedniej terapii ustekinumabem, PASI większe lub równe 10, BSA większe lub równe 10%. W związku z tym dane z publikacji wykorzystano do modelowania nawrotów w stanie REM po zakończeniu terapii UST. Założono, że czas do nawrotów po RIS będzie jednakowy.

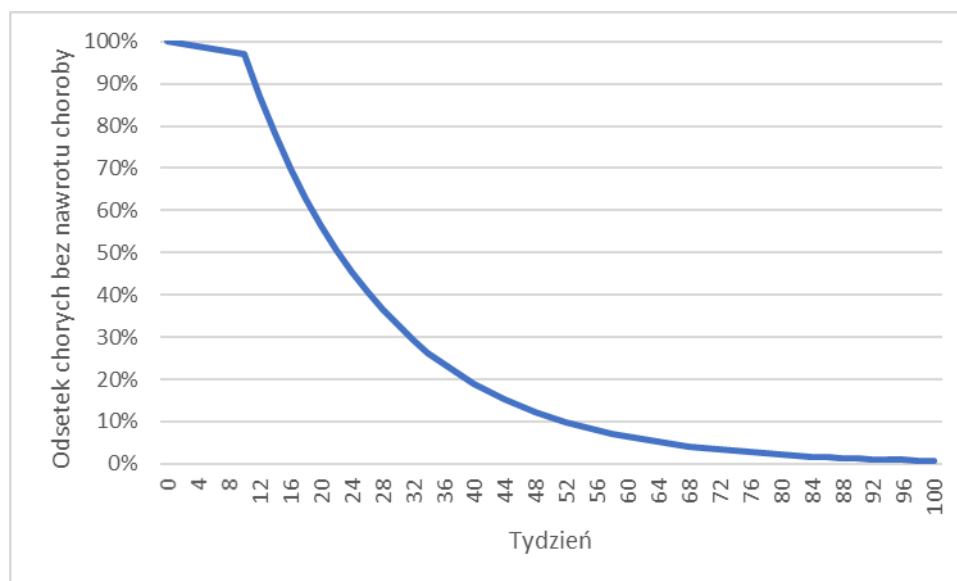
Na podstawie wizualnej oceny wykresu uznano, że ryzyko nawrotów nie jest stałe w czasie. W związku z tym uznano, że modelowanie ryzyka do nawrotów można przeprowadzić za pomocą złożenia dwóch rozkładów wykładniczych. W pierwszym okresie, obejmującym pierwsze jedenaście tygodni od zakończenia terapii dopasowano wolno opadającą krzywą rozkładu wykładniczego natomiast w kolejnym okresie, od dwunastego tygodnia dopasowano bardziej stromą krzywą. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania prawdopodobieństwa nawrotu na cykl.

Tabela 11.
Prawdopodobieństwo nawrotu na cykl

Tydzień	Na tydzień	Na cykl	Na rok
1-11	0,3%	0,6%	14,6%
12+	5,3%	10,3%	78,1%

Szczegóły dopasowania przedstawiono w rozdziale 17.3.2. Na wykresie poniżej przedstawiono krzywą czasu do nawrotu choroby.

Rysunek 2.
Czas do nawrotu choroby



Z wykresu wynika, że mediana czasu do nawrotu choroby dla dopasowanej krzywej wynosi ok. 22 tygodni. W publikacji *Chiu 2019* podano informacje na temat median czasu do utraty odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI 50 dla różnych leków biologicznych. Mediana czasu do utraty PASI 50 znajdowała się w przedziale 9,6 tygodni do 29,9 tygodni. W analizie wrażliwości uwzględniono dwa scenariusze, w których przeskalowano powyższą krzywą przy założeniu stałego hazardu tak aby mediana czasu do nawrotu choroby wynosiła 9,6 lub 29,9 tygodni.

7.2. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych

W analizie uwzględniono ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w badaniu UltIMMA-1 i UltIMMA-2 przedstawione w *Analizie klinicznej*. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych wyznaczono jako średnią z obu badań i zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane	Tydzień	Odsetek w ramieniu RIS	Odsetek w ramieniu UST
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze (ogółem)	0-16	0,7%	2,0%
	16-52	0,7%	0,5%
Zapalenie zatok	0-16	0,0%	0,5%

Zdarzenia niepożądane	Tydzień	Odsetek w ramieniu RIS	Odsetek w ramieniu UST
Posocznica	0-16	0,2%	0,0%
Półpasiec	0-16	0,2%	0,5%
Nerwoból wywołany półpaścem	0-16	0,0%	0,5%
Zapalenie szpiku	0-16	0,2%	0,0%
Zapalenie tkanki łącznej	0-16	0,0%	0,0%
Zapalenie uchyłka jelit	0-16	0,2%	0,0%
Ropień odbytu	0-16	0,0%	0,5%
Zapalenie szpiku kostnego	0-16	0,2%	0,0%
Zapalenie płuc	16-52	0,3%	0,0%
Posocznica	16-52	0,2%	0,0%
Zapalenie żołądka i jelit	16-52	0,2%	0,0%
Odmieniczkowe zapalenie nerek	16-52	0,2%	0,0%
Zapalenie migdałków	16-52	0,0%	0,5%

Jak wynika z tabeli powyżej ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest wyższe w początkowym okresie leczenia (do 16 tyg.) a inne w późnym (od 16 do 52 tyg.). W związku z tym w modelu uwzględniono zmienne w czasie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych na cykl oszacowano na podstawie odsetka chorych, u których stwierdzono ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze (ogółem). Jest to uzasadnione tym, że u jednego chorego może wystąpić kilka zdarzeń niepożądanych jednocześnie, jednak do dyskontynuacji leczenia wystarczy stwierdzenie tylko jednego. W tabeli poniżej podano przeciętne ryzyko zdarzeń niepożądanych na cykl.

Tabela 13.
Przeciętne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych na cykl

Tydzień	Ryzankizumab	Ustekinumab
0-16	0,084%	0,253%
17-52	0,038%	0,029%

7.3. Jakość życia w modelu Markowa

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.3.1.1. Użyteczność bazowa w analizie podstawowej

[Redacted text block]

Tabela 15.

[Redacted text block]

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

7.3.1.2. Wzrost użyteczności związany ze zmianą PASI w analizie podstawowej

[Redacted text]

Tabela 16.

[Redacted text]

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

7.3.1.3. Bonus do użyteczności związany z osiągnięciem PASI 100 w analizie podstawowej

[Redacted text]

7.3.1.4. Obniżka użyteczności związana z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie w analizie podstawowej

Tabela 17.

[Redacted text]

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

7.3.1.5. Podsumowanie użyteczności wykorzystanych w analizie podstawowej

[Redacted text]

Tabela 18.

[Redacted text]

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

7.3.1.6. Obniżka użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych w analizie podstawowej

[Redacted text]

7.3.2. Użyteczność na podstawie badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego

W ramach przeglądu odnaleziono także publikacje, w których podano jakość życia wyrażoną za pomocą DLQI (ang. *Dermatology Life Quality Index* – wskaźnik jakości życia zależny od dolegliwości skórnych) a następnie zmapowaną na EQ-5D. Ten sposób oszacowania użyteczności jest szczególnie popularny w analizach ekonomicznych i również został uwzględniony w niniejszym opracowaniu.

Ponadto w analizie uwzględniono także wyniki kwestionariusza EQ-PSO, który stanowi modyfikację standardowego EQ-5D polegającą na dodaniu dodatkowych pytań związanych z łuszczycą, dzięki czemu bardziej precyzyjnie w porównaniu do standardowego EQ-5D odzwierciedla subiektywne odczucie stanu zdrowia pacjenta [Pickard 2017].

7.3.2.1. Użyteczność bazowa

Zgodnie z badaniem *Pickard 2017* założono, że bazowa użyteczność chorych z ciężką łuszczyką wyniesie 0,660. Założenie to nie ma wpływu na wyniki analizy, ponieważ bazowa użyteczność jest jednakowa w obu ramionach.

Tabela 19.
Użyteczność bazowa

Technologia medyczna (stan w modelu)	Ryzankizumab (PL)	Ustekinumab (PL)	BSC (NT i REM)
PASI 90+	0,6600	0,6600	0,6600
PASI 75-90	0,6600	0,6600	0,6600
PASI 75-	0,6600	0,6600	0,6600

7.3.2.2. Wzrost użyteczności związany z zmianą PASI

W tabeli poniżej przedstawiono wzrost użyteczności związany z odpowiedzią na leczenie ze zidentyfikowanych badań.

Tabela 20.
Wzrost użyteczności związany z odpowiedzią na leczenie

Publikacja	PASI <50	PASI 50 - <75	PASI 75 - <90	PASI 90 - 99	PASI 100
EQ-PSO					
Pickard 2017	0,027	0,102	0,151	0,141	0,200
EQ-5D					
Pickard 2017 (3L UK)	0,029	0,125	0,166	0,184	0,189
Pickard 2017 (3L US)	0,018	0,08	0,121	0,130	0,135
Pickard 2017 (5L England)	0,029	0,094	0,130	0,139	0,141
Johanson 2018 a	0,012	0,100	0,131	0,144	0,153
Johanson 2018 b	0,030	0,105	0,144	0,153	0,159
Shikiar 2006	0,036	0,200	0,250		
Hendrix 2018	0,000	0,084	0,117	0,155	
Anis 2011	0,040	0,120	0,120	0,210	
DLQI zmapowane na EQ-5D					
Revicki 2008	0,044	0,135	0,221		
Knight 2012	0,101	0,201	0,232	0,232	
Woolacott 2007	0,050	0,170	0,190	0,210	
Pan 2011	0,063	0,178	0,178	0,308	

Z powyższej tabeli wynika, że wraz ze wzrostem odpowiedzi na leczenie wzrasta jakość życia oraz, że badania różniły się pod względem precyzji podawania użyteczności w zależności od PASI. W badaniach wyróżniono od 2 do 4 progów PASI, charakteryzujących się istotną zmianą użyteczności. Szczególnie duży wzrost jakości życia jest związany z osiągnięciem PASI 50. W większości publikacji podano użyteczność dla stanu PASI 90+. Jedynie w trzech publikacjach przedstawiono wyniki odrębnie dla PASI 100 oraz PASI 90-99: *Pickard 2017*, *Johanson 2018a* oraz *Johanson 2018b*. Natomiast w publikacjach *Revicki 2008* i *Shiakar 2006* przedstawiono użyteczności dla PASI 75-100 łącznie. Publikacje *Revicki 2008* i *Shiakar 2006* wykluczono z dalszych obliczeń ze względu na zbyt szerokie zakresy PASI, które nie odpowiadają definicji stanów zdrowia w modelu.

Przyjęto, że wzrost użyteczności związany z odpowiedzią na leczenie niezależnie od stosowanej terapii w stanie PASI 75- będzie wyznaczony na podstawie wartości w stanach PASI 50-75 natomiast wzrost użyteczności w stanie PASI 90+ będzie wyznaczony na podstawie użyteczności w stanach PASI 90-99.

W związku z powyższymi dalszymi obliczeniami uwzględniono dane z publikacji *Pickard 2017*³, *Johanson 2018 a*, *Johanson 2018 b*, gdyż są to jedyne publikacje w których uwzględniono użyteczności z podziałem na PASI 100 i PASI 90-99. W publikacjach *Hendrix 2018*, *Anis 2011*, *Knight 2012*, *Woolacott 2007* oraz *Pan 2011* podano średnią użyteczność dla całego stanu PASI 90+. Uznano, że włączenie tych publikacji jest wskazane ze względu na duże zróżnicowanie oszacowań użyteczności w odnalezionych źródłach i w celu zbadania zakresu zmienności należy uwzględnić jak najwięcej danych. W związku z tym oszacowano jakie mogłyby być użyteczności w tych publikacjach gdyby podano je w rozbiciu na PASI 90-99 i PASI 100. Założono, że dane charakteryzują się stałym procentowym odchyleniem (α) od średniej dla PASI 90+, czyli:

$$U_{PASI90-99} = (1 - \alpha) \cdot U_{PASI90+}$$

$$U_{PASI100} = (1 + \alpha) \cdot U_{PASI90+}$$

³ w tej publikacji przedstawiono oszacowania użyteczności zmierzone przy użyciu preferencji dla Anglii, Wielkiej Brytanii i Stanów Zjednoczonych. Należy zwrócić uwagę, że w tych wariantach ankietowana próba była ta sama i różniły się jedynie wagi, które przypisano poszczególnym odpowiedziom w zależności od danego kraju. W obliczeniach uwzględniono użyteczności oszacowane przy użyciu preferencji dla całej Wielkiej Brytanii, gdyż reprezentują one największy obszar geograficznie bliski Polsce.

Na podstawie danych z publikacji *Pickard 2017* obliczono średnią użyteczność w stanie PASI 90+ w tym badaniu a następnie wyznaczono odchylenie od średniej dla PASI 90-99 i PASI 100. Wyniki obliczeń zaprezentowano w tabeli poniżej:

Tabela 21.
Różnica pomiędzy użytecznością dla PASI 100 a średnią dla PASI 90+

Metoda	PASI 90 - 99	PASI 100	Ogółem PASI 90+ (średnia)	Procentowe odchylenie od średniej dla PASI 90+
EQ-PSO	0,141	0,200	0,170	±17%
EQ-5D-3L UK	0,184	0,189	0,186	±1%
EQ-5D-3L US	0,130	0,135	0,132	±2%
EQ-5D-5L Anglia	0,139	0,141	0,140	±1%

Z powyższej tabeli wynika, że standardowy kwestionariusz EQ-5D nie jest dość czuły aby odróżnić PASI 100 od PASI 90+. Użyteczność w stanie PASI 100 oszacowana przy użyciu EQ-5D jest o jedyni 1%-2% większa niż średnia użyteczność w stanie PASI 90. Po zastosowaniu kwestionariusza EQ-PSO użyteczność w stanie PASI 100 (PASI 90-99) jest o 17% większa (mniejsza) niż średnia użyteczność w stanie PASI 90+. Można zatem przyjąć, że α ma wartość z przedziału od 1% do 17%. Wartości z tabeli uśredniono i przyjęto, że przeciętnie odchylenie wynosi $\pm 5\%^4$. Jest to podejście konserwatywne, gdyż do EQ-5D przypisano trzykrotnie większą wagę niż do EQ-PSO.

W niniejszej analizie podjęto decyzję, żeby przyrost użyteczności związany z PASI 100 naliczać dodatkowo, w zależności od skuteczności stosowanego leczenia zademonstrowanej w badaniach klinicznych. W publikacjach *Hendrix 2018*, *Anis 2011*, *Knight 2012*, *Woolacott 2007* oraz *Pan 2011* nie rozróżniono pomiędzy PASI 90-99 a PASI 100, ale podano średnią dla całego stanu PASI 90+. Ta średnia musi zatem już zawierać dane dla chorych z PASI 100 i jeszcze dodawanie do niej szczególnego efektu zdrowotnego terapii byłoby błędem bo duplikowałoby ten sam efekt.

W związku z tym w celu opracowania użyteczności oszacowano jakie mogłyby być użyteczności w tych publikacjach gdyby podano je w rozbiciu na PASI 90-99 i PASI 100. Założono, że dane charakteryzują się stałym procentowym odchyleniem (α) od średniej dla PASI 90+, czyli:

⁴ $(17\%+1\%+1\%+2\%)/4$

$$U_{PASI90-99} = (1 - \alpha) \cdot U_{PASI90+}$$

$$U_{PASI100} = (1 + \alpha) \cdot U_{PASI90+}$$

wykorzystując odchylenie wyznaczone na podstawie publikacji *Pickard 2017*.

Na podstawie danych z publikacji *Pickard 2017* obliczono średnią użyteczność w stanie PASI 90+ w tym badaniu a następnie wyznaczono odchylenie od średniej dla PASI 90-99 i PASI 100. Wyniki obliczeń zaprezentowano w tabeli poniżej:

Tabela 22.
Różnica pomiędzy użytecznością dla PASI 100 a średnią dla PASI 90+

Metoda	PASI 90 - 99	PASI 100	Ogółem PASI 90+ (średnia)	Procentowe odchylenie od średniej dla PASI 90+
EQ-PSO	0,141	0,200	0,170	±17%
EQ-5D-3L UK	0,184	0,189	0,186	±1%
EQ-5D-3L US	0,130	0,135	0,132	±2%
EQ-5D-5L Anglia	0,139	0,141	0,140	±1%

Z powyższej tabeli wynika, że standardowy kwestionariusz EQ-5D nie jest dość czuły aby odróżnić PASI 100 od PASI 90+. Użyteczność w stanie PASI 100 oszacowana przy użyciu EQ-5D jest o jedynie 1%-2% większa niż średnia użyteczność w stanie PASI 90. Po zastosowaniu kwestionariusza EQ-PSO użyteczność w stanie PASI 100 (PASI 90-99) jest o 17% większa (mniejsza) niż średnia użyteczność w stanie PASI 90+. Można zatem przyjąć, że α ma wartość z przedziału od 1% do 17%. Wartości z tabeli uśredniono i przyjęto, że przeciętnie odchylenie wynosi $\pm 5\%$ ⁵. Jest to podejście konserwatywne, gdyż do EQ-5D przypisano trzykrotnie większą wagę niż do EQ-PSO.

W tabeli poniżej zaprezentowano wszystkie włączone do analizy dane:

Tabela 23.
Wzrost użyteczności związany z odpowiedzią na leczenie

Publikacja	PASI <50	PASI 50 - <75	PASI 75 - <90	PASI 90 - 99	PASI 100
Pickard 2017	0,029	0,125	0,166	0,184	0,189
Johanson 2018 a	0,012	0,100	0,131	0,144	0,153

⁵ $(17\%+1\%+1\%+2\%)/4$

Publikacja	PASI <50	PASI 50 - <75	PASI 75 - <90	PASI 90 - 99	PASI 100
Johanson 2018 b	0,030	0,105	0,144	0,153	0,159
Hendrix 2018	0,000	0,084	0,117	0,147*	0,164*
Anis 2011	0,040	0,120	0,120	0,199*	0,222*
Knight 2012	0,101	0,201	0,232	0,220*	0,245*
Woolacott 2007	0,050	0,170	0,190	0,199*	0,222*
Pan 2011	0,063	0,178	0,178	0,292*	0,325*
Średnia arytmetyczna	0,041	0,135	0,160	0,192	0,210

*Oszacowania przy założeniu, że różnica pomiędzy PASI 90-99 a PASI 100 wynosi ok. $\pm 5\%$ średniej PASI 90-100.

W tabeli poniżej przedstawiono wzrost użyteczności związany z odpowiedzią na leczenie w stanach zdrowia w modelu:

Tabela 24.

Przeciętny wzrost użyteczności związany z odpowiedzią na leczenie w analizie wrażliwości

Technologia medyczna (stan w modelu)	Ryzankizumab (PL)	Ustekinumab (PL)	BSC (NT i REM)
PASI 90+	0,1923	0,1923	0,1923
PASI 75-90	0,1598	0,1598	0,1598
PASI 75-	0,1354	0,1354	0,1354

7.3.2.3. Bonus do użyteczności związany z osiągnięciem PASI 100

W *Analizie klinicznej* wykazano, że jedną z największych korzyści stosowania RIS jest bardzo wysokie prawdopodobieństwo całkowitej odpowiedzi (tj. PASI 100), które już 16 tygodniu leczenia jest dwa razy większe niż w przypadku stosowania UST. Oznacza to, że stan PASI 90+ w ramieniu RIS i w ramieniu UST nie są homogeniczne pod względem efektu zdrowotnego. W związku z powyższym, w celu realistycznego odzwierciedlenia efektów analizowanej terapii pacjentom w stanie PASI 90+ należy przypisać bonus do użyteczności związany z uzyskaniem całkowitej odpowiedzi na leczenie uzależniony od stosowanej terapii. Bonus do użyteczności wyznaczono jako różnicę pomiędzy średnią użytecznością związaną z PASI 100 a PASI 90-99 (patrz Tabela 23.).

Tabela 25.

Bonus do użyteczności w stanie PASI 90+

Metoda	Bonus
PASI 100	0,017

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki z metaanalizy badań UltimMA-1 i -2 dotyczące odsetka chorych z PASI 100.

Tabela 26.
Odsetek pacjentów z PASI 100 w badaniach UltimMA-1 i -2

Tydzień	Ryzankizumab	Ustekinumab	BSC
16	43%	18%	1%
52	58%	26%	b.d.

Z powyższej tabeli wynika, że w ramieniu RIS odsetek chorych z PASI 100 był ponad dwukrotnie wyższy niż w ramieniu UST zarówno w 16 tyg. jak i 52. tyg. obserwacji. Powyższa proporcja jest zachowana w większości punktów odcięcia w badaniu. Oznacza to, że stany PASI 90+ w ramieniu RIS i w ramieniu UST nie są homogeniczne pod względem odpowiedzi na leczenie i należy zastosować korektę użyteczności.

Na podstawie danych dotyczących z PASI 90 i PASI 100 z 16 tyg. obliczono, że:

- stosujący RIS w grupie PASI 90+:
 - 57% PASI 100,
 - 43% PASI 90-99,
- stosujący UST w grupie PASI 90+:
 - 39% PASI 100,
 - 61% PASI 90-99,
- stosujący BSC w grupie PASI 90+:
 - 36% PASI 100,
 - 64% PASI 90-99.

Do obliczeń przyjęto dane z punktu odcięcia w 16 tygodniu dlatego, że był to maksymalny okres w którym dostępne są dane dla wszystkich trzech technologii (BSC obserwowano jedynie 16 tyg.) a ponadto, w kolejnym rozdziale również odnaleziono dane z obserwacji prowadzonej 16 tyg. do obliczenia obniżki związanej z całkowitym brakiem odpowiedzi. Należy podkreślić, że przyjęcie do obliczeń punktu odcięcia danych w 16 tyg. jest założeniem konserwatywnym, ponieważ w długim okresie czasowym proporcja pacjentów z PASI 100 wzrasta do 70% w ramieniu RIS.

W tabeli poniżej przedstawiono bonus do użyteczności związany z całkowitą odpowiedzią na leczenie.

Tabela 27.
Bonus do użyteczności związany z całkowitą odpowiedzią na leczenie przypisany do poszczególnych terapii

Technologia medyczna (stan w modelu)	Ryzankizumab (PL)	Ustekinumab (PL)	BSC (NT i REM)
PASI 90+	0,0099	0,0068	0,0062
PASI 75-90	0,0000	0,0000	0,0000
PASI 75-	0,0000	0,0000	0,0000

7.3.2.4. Obniżka użyteczności związana z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie

Stan PASI 75- można podzielić na dwie niehomogeniczne pod względem użyteczności grupy: PASI 50- i PASI 50-75, przy czym nieosiągnięcie PASI 50 uznaje się za całkowity brak odpowiedzi na leczenie. Pacjenci, którzy stosują BSC mają wyższe ryzyko znalezienia się w pierwszej grupie. W celu urealnienia oszacowań użyteczności chorym znajdującym się w stanie w stanie PASI 75- przypisano obniżkę użyteczności związaną z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie uzależnioną od stosowanej terapii.

W publikacjach do badań UltIMMA-1 i UltIMMA-2 [Analiza kliniczna] nie podano informacji na temat odsetka pacjentów z PASI 50. W związku z tym w celu oszacowania użyteczności w stanie PASI 75- wykorzystano dane z *ChPL Stelara*®.

W *ChPL Stelara*® znajdują się dane z badań PHOENIX-1 i 2 oraz ACCEPT umożliwiające wyznaczenie odsetka pacjentów z PASI <50 oraz PASI 50-75 w czasie 4, 12 lub 16 tygodni. Wyniki obliczeń zaprezentowano poniżej:

Tabela 28.
Rozkład pacjentów ze względu na PASI w grupie PASI 75-

Badanie	Czas	PASI	Placebo	UST 45 mg	UST 90 mg
PHOENIX-1	4 tyg.	<50	93%	50%	42%
		50-75	7%	50%	58%
	16 tyg.	<50	b.d.	31%	17%
		50-75	b.d.	69%	83%
PHOENIX-2	4 tyg.	<50	99%	49%	44%
		50-75	1%	51%	56%
	16 tyg.	<50	b.d.	23%	23%
		50-75	b.d.	77%	77%
ACCEPT	12 tyg.	<50	b.d.	41%	30%
		50-75	b.d.	59%	70%

Z tabeli powyżej widać, że pacjenci stosujący placebo, którzy nie osiągnęli PASI 75 w znaczącej większości mieli PASI poniżej 50. Wśród chorych w ramieniu placebo, którzy nie odpowiedzieli na leczenie na poziomie PASI 50 93-99% chorych nie osiągnęło nawet PASI 50.

Pacjenci stosujący ustekinumab, którzy nie osiągnęli odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI 75 przeważnie osiągnęli PASI 50. Już po 4 tygodniach około połowa chorych w tej grupie osiągnęła wynik PASI 50 z tendencją do poprawy w dłuższym okresie. Odsetek pacjentów z PASI 50-75 w 16 tyg. wyniósł 69-77% w grupie UST 45 mg i 77-83% w grupie UST 90 mg.

W związku z powyższym w analizie przyjęto następujące założenia:

- stosujący BSC w grupie PASI 75-:
 - 96% PASI<50
 - 4% PASI 50-70
- stosujący UST w grupie PASI 75-:
 - 20% PASI<50
 - 80% PASI 50-75

Założono, że w ramieniu RIS proporcja będzie taka sama jak w ramieniu UST.

Tabela 29.

Obniżka użyteczności związana z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie przypisana do poszczególnych terapii

Technologia medyczna (stan w modelu)	Ryzankizumab (PL)	Ustekinumab (PL)	BSC (NT i REM)
PASI 90+	0,0000	0,0000	0,0000
PASI 75-90	0,0000	0,0000	0,0000
PASI 75-	-0,0192	-0,0192	-0,0906

7.3.2.5. Podsumowanie użyteczności

W tabeli poniżej przedstawiono użyteczności przyjęte w stanach w modelu w zależności od stosowanej technologii:

Tabela 30.

Użyteczności w analizie podstawowej w zależności od stanu i terapii

Technologia medyczna (stan w modelu)	Ryzankizumab (PL)	Ustekinumab (PL)	BSC (NT i REM)
PASI 90+	0,8622	0,8591	0,8585
PASI 75-90	0,8198	0,8198	0,8198

Technologia medyczna (stan w modelu)	Ryzankizumab (PL)	Ustekinumab (PL)	BSC (NT i REM)
PASI 75-	0,7762	0,7762	0,7048

7.3.2.6. Obniżka użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

W analizie rozpatrywano także pogorszenie jakości życia związane z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Należy zwrócić uwagę, że w żadnej z analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu badań do oceny jakości życia nie uwzględniono obniżki użyteczności związanej z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych. Autorzy publikacji *Hendrix 2018* odnieśli się do powyższej kwestii, uzasadniając brak obniżek użyteczności podobnym profilem bezpieczeństwa analizowanych technologii medycznych. Takie podejście jest popularne w analizach dotyczących łuszczycy oraz łuszczycowym zapaleniu stawów (ŁZS). Obniżek użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych nie uwzględniono również w analizie ekonomicznej *Woolacott 2006* dotyczącej etanerceptu i efalizumabu stosowanych w leczeniu łuszczycy plackowatej jak i *Rodgers 2011*, w której oceniano etanercept, infliksymab oraz adalimumab w leczeniu ŁZS.

Należy jednak zwrócić uwagę, że uwzględnienie obniżek użyteczności związanych z wystąpieniem działań niepożądanych jest zgodne z wnioskami NICE przedstawionymi w ramach oceny wydanej dla sekukinumabu w 2015 roku [*NICE Secukinumab*].

W związku z powyższym w modelu uwzględniono wartość obniżki użyteczności związanej z wystąpieniem ciężkiej infekcji (opis zdarzeń niepożądanych w niniejszej analizie zawarto w rozdziale 7.2) na podstawie publikacji *Tolley 2013*, w której szacowano pogorszenie jakości życia metodą *time-trade off* dla przypadków poważnych infekcji u chorych z przewlekłą białaczką limfatyczną. Podejście takie należy uznać za konserwatywne.

Tabela 31.
Obniżka użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Wartość
Ciężka infekcja	-0,195

7.4. Dane do analizy kosztów-efektywności

W ramach analizy kosztów-efektywności przyjęto, że miarą efektów zdrowotnych będzie liczba lat życia wolnych od objawów choroby (tj. PASI 100) oraz w ramach analizy wrażliwości, liczba lat życia z odpowiedzią PASI 90.

W tym celu podmieniono użyteczności (patrz Tabela 30.) na wartości przedstawione w tabeli poniżej:

Tabela 32.
Liczba lat wolnych od objawów choroby (tj. liczba lat życia z odpowiedzią PASI 100)

Stan w modelu	Ryzankizumab (PL/REM)	Ustekinumab (PL/REM)	BSC (NT)
PASI 90+	0,5700	0,3917	0,3565
PASI 75-90	0,0000	0,0000	0,0000
PASI 75-	0,0000	0,0000	0,0000

W tabeli powyżej przedstawiono liczbę lat życia z odpowiedzią PASI 100 przypadającą na rok życia w stanie PASI 90+. Wartość 0,57 oznacza, że pacjent, który spędzi 1 rok w stanie PASI 90+ przeżyje 0,57 roku (ok. 7 miesięcy) z całkowitą odpowiedzią na leczenie. Obliczenia przeprowadzono na podstawie danych z 16 tyg. opisano w rozdziale 7.3.2.3.

W tabeli poniżej przedstawiono miary efektów zdrowotnych dla analizy wrażliwości.

Tabela 33.
Liczba lat życia z odpowiedzią PASI 90+

Stan w modelu	Ryzankizumab (PL/REM)	Ustekinumab (PL/REM)	BSC (NT)
PASI 90+	1,00	1,00	1,00
PASI 75-90	0,00	0,00	0,00
PASI 75-	0,00	0,00	0,00

7.5. Dyskontowanie

W decyzji dotyczącej 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 terażniejszych, czemu służy dyskontowanie.

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

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 celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą w analizie 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 uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty leczenia wspomagającego;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

W poniższej tabeli (Tabela 34.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Tabela 34.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt kwalifikacji chorych do leczenia biologicznego w <i>Programie lekowym</i>	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego [*Dane dostarczone przez Zamawiającego*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie

zdrowotnym oszacowano na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ* oraz *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o *Zarządzenie Prezesa NFZ nr 88/2019/DSOZ*, *Zarządzenie Prezesa NFZ nr 77/2019/DGL* oraz *Zarządzenie Prezesa NFZ nr 30/2019/DGL*.

8.1. Ryzankizumab

Obecnie ryzankizumab nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.6. W związku z czym przyjęto, że lek Skyrizi® będzie wyznaczał podstawę limitu w grupie.

Cenę zbytu netto ryzankizumabu otrzymano od Zamawiającego [*Dane dostarczone przez Zamawiającego*]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, oraz cenę hurtową.



Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 35.).

Tabela 35.
Cena leku Skyrizi®, 2x75 mg (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)

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

8.2. Koszt leczenia biologicznego

8.2.1. Koszty leków biologicznych

Koszt jednostkowy ryzankizumabu przedstawiono w rozdziale 8.1 (patrz Tabela 35.) natomiast oszacowanie kosztu ustekinumabu znajduje się w rozdziale 17.2 (patrz Tabela 69.).

Dawkowanie leków biologicznych przedstawiono w rozdziale 17.1 (patrz Tabela 67.). Zużycie ustekinumabu jest zależne od masy ciała chorych. Odsetek pacjentów przyjmujących podwójną dawkę leku tj. z masą ciała powyżej 100 kg, przedstawiono w rozdziale 7.2 (patrz Tabela 2.).

W oparciu o powyższe dane wyznaczono koszt leków biologicznych w zależności od długości leczenia. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Koszty leków biologicznych (PLN) w zależności od długości terapii

■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

W pozostałych cyklach terapii koszty leków wynoszą 0 PLN.

8.2.2. Koszty podania leków biologicznych

Zgodnie z charakterystykami leków biologicznych *ChPL Skyrizi®* oraz *ChPL Stelara®*, pacjenci po odpowiednim przeszkoleniu mogą samodzielnie wstrzykiwać sobie leki. W związku z tym przyjęto, że leki biologiczne wydawane są chorym raz na 3 miesiące (6 cykli) podczas wizyty odbywającej się w trybie ambulatoryjnym. Koszt tej wizyty wyznaczono w oparciu o wycenę świadczenia przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 30/2019/DGL*. W tabeli poniżej przedstawiono koszt związany z wydaniem leków biologicznych choremu.

Tabela 37.
Koszt wydania leków biologicznych (raz na 3 miesiące)

Świadczenie	Koszt (PLN)
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16

8.2.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Uwzględniono ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w badaniu UltIMMA-1 i UltIMMA-2 przedstawione w *Analizie klinicznej*. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych oszacowano w rozdziale 7.2. Założono, że zdarzenia niepożądane będą leczone w ramach hospitalizacji i do każdego z nich przypisano koszt grupy JGP, w ramach której jego leczenie może być rozliczone. Grupy JGP wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 77/2019/DGL*. W tabeli poniżej przedstawiono koszt jednostkowy leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 38.
Koszty poszczególnych zdarzeń niepożądanych (PLN)

Zdarzenia niepożądane	Kod JGP	Koszt (PLN)	Tydzień
Zapalenie zatok	C57	1299	0-16
Posocznica	S56	8266	0-16
Półpasiec	J46	2362	0-16
Nerwoból wywołany półpaścem	n.d.*	0	0-16
Zapalenie szpiku	H88	3896	0-16
Zapalenie tkanki łącznej	J46	2362	0-16
Zapalenie uchyłka jelit	F47	2110	0-16
Ropień odbytu	F96	2421	0-16
Zapalenie szpiku kosztnego	H88	3896	0-16
Zapalenie płuc	D18	4252	16-52
Posocznica	S56	8266	16-52
Zapalenie żołądka i jelit	F16	2410	16-52
Odmieniczkowe zapalenie nerek	L07	1417	16-52
Zapalenie migdałków	C57	1299	16-52

*przyjęto, że koszt leczenia nerwobólu wywołanego półpaścem wlicza się w skład kosztu leczenia półpaśca.

Podobnie jak w przypadku ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w modelu uwzględniono dwa koszty leczenia zdarzeń niepożądanych: w okresie początkowym (do 16 tyg.) oraz późnym (od 16 tyg.). W odróżnieniu od sposobu ryzyka, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie poszczególnych zdarzeń niepożądanych, ponieważ uznano, że każde takie zdarzenie musi zostać wyleczone. W tabeli poniżej

przedstawiono przeciętny koszt leczenia działań niepożądanych. Cały koszt jest ponoszony w momencie wystąpienia działań niepożądanych.

Tabela 39.
Średni koszt zdarzeń niepożądanych

Zdarzenia niepożądane	Tydzień	RIS	UST
Ciężkie zakażenia i zarażenia pasożytnicze (ogółem)	0-16	4106,00	1520,50
	16-52	4119,40	1299,00

8.2.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w Programie lekowym

Monitorowanie chorych leczonych w programie lekowym jest finansowane za pomocą ryczałtu, którego wartość określono zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 30/2019/DGL*. W tabeli poniżej przedstawiono koszt monitorowania pacjentów leczonych w *Programie lekowym* w przeliczeniu na cykl.

Tabela 40.
Ryczałt za diagnostykę i monitorowanie w Programie lekowym

Koszt monitorowania	Wartość (PLN)
Ryczałt roczny	778,75
Wartość ryczałtu na cykl	29,95

Zgodnie z zasadami rozliczania monitorowania w programach lekowych koszt monitorowania nie może być niższy niż wynosi wartość ryczałtu rocznego za diagnostykę. Ponieważ ustekinumab jest stosowany tylko przez 48 tygodni wówczas koszt monitorowania wyznaczony jako iloczyn wartości ryczałtu na cykl i długości leczenia byłby niższy niż wartość ryczałtu na rok. W związku z tym wartość ryczałtu na cykl skorygowano o stosunek długości terapii do liczby cykli w roku. Koszt monitorowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41.
Koszt monitorowania w Programie lekowym

Technologia	Czynnik korygujący koszt ze względu na długość cyklu terapii w programie lekowym.	Wartość (PLN)
Ryzankizumab	1,00	29,95
Ustekinumab	1,08	32,45

8.3. Koszty leczenia standardowego

W analizie uwzględniono koszt BSC, który jest różny w zależności od tego, czy pacjent jest w stanie remisji, czy też leczenie nie powiodło się. Koszt BSC składa się z:

- kosztu leków,
- kosztu fototerapii,
- kosztu przepisania i podania leków,
- kosztu diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia standardowego.

8.3.1. Koszty leków

Uwzględnione leki przyjmowane w tym stanie bazują na badaniu *Fonia 2010*, gdzie autorzy badają wpływ leczenia biologicznego umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy na zużycie i koszty leków. W poniższej tabeli zamieszczono procentowe wielkości pacjentów uczestniczących w badaniu *Fonia 2010*, którzy w zależności od tego czy konwencjonalne leczenie powiodło się czy też nie, przyjmowali dane technologie medyczne.

Tabela 42.

Odsetek pacjentów stosujących dane technologie medyczne po leczeniu biologicznym wg badania Fonia 2010

Technologia	Niepowodzenie leczenia	Remisja
Metotreksat	24%	36%
Cyklosporyna	47%	22%
Acytretyna	24%	1%

Powyższe leki są dostępne w Polsce oraz widnieją w *Wykazie leków refundowanych*. Zgodnie z zamieszczonymi tam cenami (patrz rozdział 17.2.), udziałami w rynku poszczególnych leków określonymi na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ* oraz DDD na podstawie *WHO* (patrz rozdział 17.1.) obliczono średni koszt danych technologii na jednego pacjenta.

Tabela 43.

Średni koszt (PLN) stosowania danych technologii medycznych po leczeniu biologicznym w przeliczeniu na cykl w zależności od stanu w modelu

Technologia	Niepowodzenie leczenia	Remisja
Metotreksat	4,95	7,43
Cyklosporyna	87,71	41,42
Acytretyna	17,60	0,98
Ogółem	110,26	49,83

8.3.2. Koszty fototerapii

Ilość potrzebnych sesji fototerapii został określony na podstawie dwóch publikacji, *Gordon 1999* oraz *Fonia 2010*. Badanie *Gordon 1999* przedstawia średnią liczbę ekspozycji na promienie, wykorzystaną w trakcie jednej sesji fototerapii dla chorych na łuszczycę. Natomiast z publikacji *Fonia 2010* zaczerpnięto informację na temat ilości potrzebnych sesji fototerapii na rok dla pacjentów po remisji choroby oraz niepowodzeniu leczenia.

Fototerapia jest finansowana przez Narodowy Fundusz Zdrowia na podstawie umowy o świadczenie usług zdrowotnych w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej w ramach świadczenia zabiegowego Z25. Zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 88/2019/DSOZ*, obowiązująca wycena świadczenia wynosi 9 punktów rozliczeniowych. W poniższej tabeli zamieszczono średni koszt fototerapii na pacjenta.

Tabela 44.
Średni koszt (PLN) fototerapii w przeliczeniu na jednego pacjenta w zależności od stanu w modelu

Parametr	Niepowodzenie leczenia	Remisja
Liczba sesji fototerapii na rok	2,72	0,26
Koszt puwa na rok	409,37	39,57
koszt puwa na cykl	15,74	1,52

8.3.3. Koszty przepisania i podania leków

W analizie postanowiono nie uwzględniać kosztu przepisania oraz podania leków. Cyklosporyna oraz acytretyna są to leki w postaci tabletek, które pacjent przyjmuje we własnym zakresie. Metotreksat występuje w postaci tabletek oraz zastrzyków podskórnych. Zgodnie z *ChPL Namaxir®*, metotreksatu w postaci ampułko-strzykawek, pacjent jest w stanie przyjmować lek samodzielnie. Nie uwzględniono również kosztu przepisania, ponieważ założono, że przepisanie leku będzie się odbywać jednocześnie z monitorowaniem, które opisane jest w podrozdziale poniżej.

8.3.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia standardowego

Częstość wizyt związanych z monitorowaniem pacjentów została zaczerpnięta z publikacji *Vollenbroek 2018*, gdzie na podstawie 190 chorych na łuszczycę określono, że przeciętna liczba wizyt monitorujących przebieg choroby to 0,58 na miesiąc. Koszt jednej wizyty określono

na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 88/2018/DSOZ. Dodatkowo założono, że pacjent w przypadku niepowodzenia leczenia będzie rozliczany zgodnie ze świadczeniem W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu, natomiast pacjent po remisji zgodnie ze świadczeniem W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu. Koszty monitorowania zostały podsumowane w tabeli poniżej.

Tabela 45.
Koszty monitorowania związane z leczeniem BSC

Parametr	Niepowodzenie leczenia	Remisja
Średnia liczba wizyt na miesiąc	0,58	0,58
Średnia liczba wizyt na rok	6,96	6,96
Średnia liczba wizyt na cykl	0,27	0,27
Koszt wizyty (PLN)	67	34
Koszt wizyty na cykl (PLN)	17,94	9,10

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli

Tabela 46.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

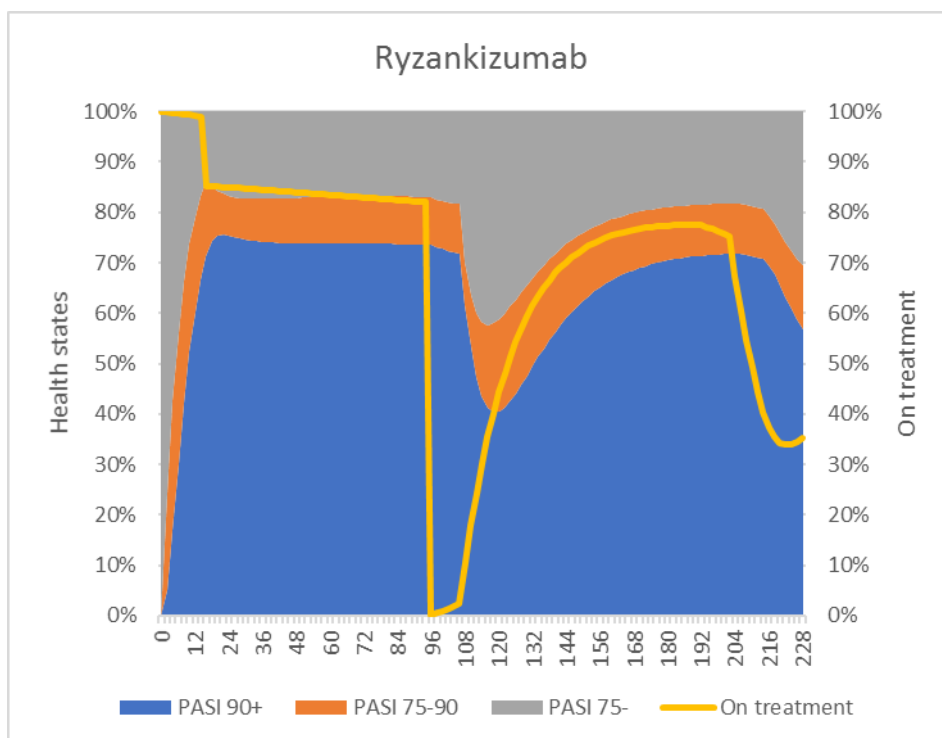
Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Źródła danych dla wartości parametru
Horyzont czasowy	5 lat	Założenie
Stopy dyskonta kosztów i efektów zdrowotnych	5% i 3,5%	Wytyczne AOTMiT
Dane demograficzne	Tabela 2.	Gordon 2018
Prawdopodobieństwo zgonu	Tabela 4.	Baza Demografia, Gelfand 2007
Macierz przejścia RIS	Tabela 5.	Gordon 2018
Macierz przejścia UST	Tabela 6.	Gordon 2018
Macierz przejścia BSC	Tabela 7.	Gordon 2018
Macierz przejścia w remisji po RIS	Tabela 8.	Papp 2017
Macierz przejścia w remisji po UST	Tabela 9.	Papp 2017
Prawdopodobieństwo nawrotu	Tabela 11.	Chiu 2019
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych	Tabela 13.	Gordon 2018

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Źródła danych dla wartości parametru
Użyteczność bazowa dla ciężkiej łuszczycy	Tabela 19.	<i>Pickard 2017</i>
Wzrost użyteczności związany ze zmianą PASI	Tabela 24.	<i>Hendrix 2018, Johanson 2018 a, Johanson 2018 b, Anis 2011, Knight 2012, Woolacott 2007, Pan 2011 oraz Pickard 2017</i>
Wzrost użyteczności w PASI 100	Tabela 25.	<i>Pickard 2017</i>
Obniżka użyteczności w PASI<50	Tabela 29.	<i>ChPL Stelara®</i>
Obniżka użyteczności związana z wystąpieniem działań niepożądanych	Tabela 31.	<i>Tolley 2013</i>
Cela leku Skyrizi®	Tabela 35.	<i>Dane od Zamawiającego</i>
Koszty leków biologicznych	Tabela 36.	<i>Wykaz leków refundowanych, Dane refundacyjne NFZ</i>
Koszty podania leków biologicznych	Tabela 37.	<i>Zarządzenie Prezesa NFZ nr 30/2019/DGL</i>
Koszty zdarzeń niepożądanych leków biologicznych	Tabela 39.	<i>Zarządzenie Prezesa NFZ nr 77/2019/DGL</i>
Koszty monitorowania leków biologicznych	Tabela 41.	<i>Zarządzenie Prezesa NFZ nr 30/2019/DGL</i>
Koszty leków wchodzących w skład leczenia standardowego	Tabela 43.	<i>Fonia 2010, Wykaz leków refundowanych, Dane refundacyjne NFZ</i>
Koszty fototerapii	Tabela 44.	<i>Zarządzenie Prezesa NFZ nr 88/2019/DSOZ</i>
Koszty monitorowania leczenia standardowego	Tabela 45.	<i>Zarządzenie Prezesa NFZ nr 88/2019/DSOZ</i>
Dawkowanie leków	Tabela 67.	<i>WHO, ChPL Cosentyx®, ChPL Cyclaid, ChPL Ebetrexat, ChPL Enbrel®, ChPL Humira®, ChPL Namiaxir®, ChPL Neotigason®, ChPL Remsima®, ChPL Skyrizi®, ChPL Stelara®, ChPL Taltz®, projekt programu lekowego</i>

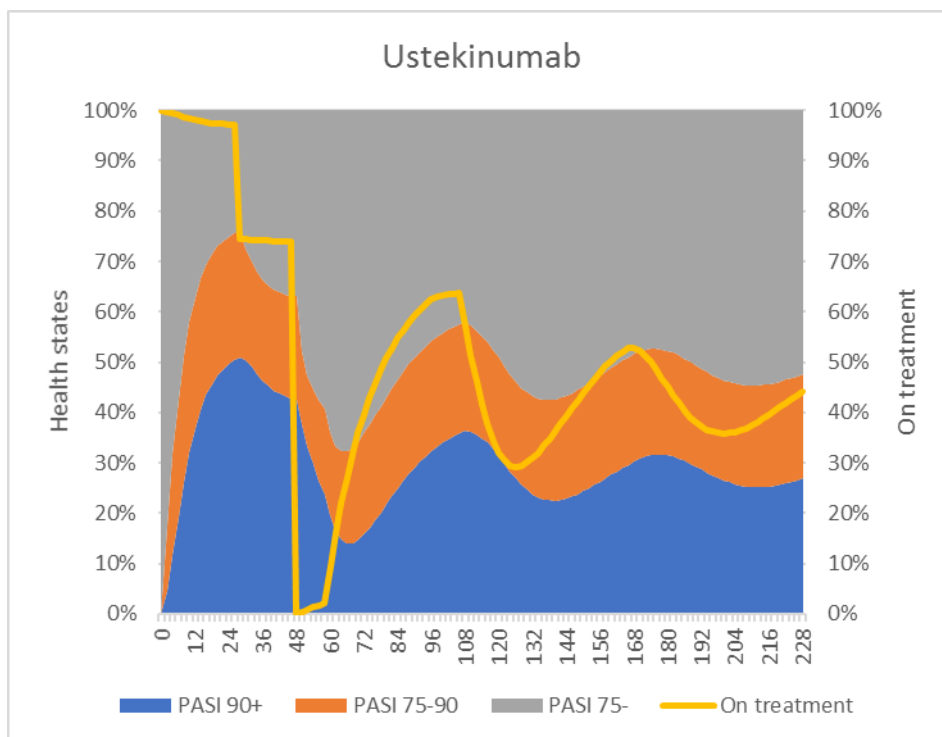
10. Wyniki analizy

Na rysunkach poniżej przedstawiono wyniki przeprowadzonej za pomocą niniejszego modelu symulacji stanu zdrowia chorego leczonego w ramieniu RIS oraz UST.

Rysunek 3.
Rozkład pacjentów w ramieniu RIS



Rysunek 4.
Rozkład pacjentów w ramieniu UST



10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla kosztów całkowitych i wyniku zdrowotnego: lata życia wolne od objawów choroby (PASI 100 LY) oraz QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych. Parametry te określono w rozdziale 9. W zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniano scenariuszy w których testowano zmianę horyzontu czasowego ze względu na to, że interpretacja wyników minimalnego i maksymalnego byłaby wówczas niemożliwa. Zakres zmienności dla kosztów leków biologicznych oszacowano proporcjonalnie do zakresu zmienności kosztów całkowitych (koszty leków biologicznych stanowią ponad 94% kosztów całkowitych w modelu)

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

Tabela 49.
Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie płatnika publicznego

[Redacted]						
[Redacted]						

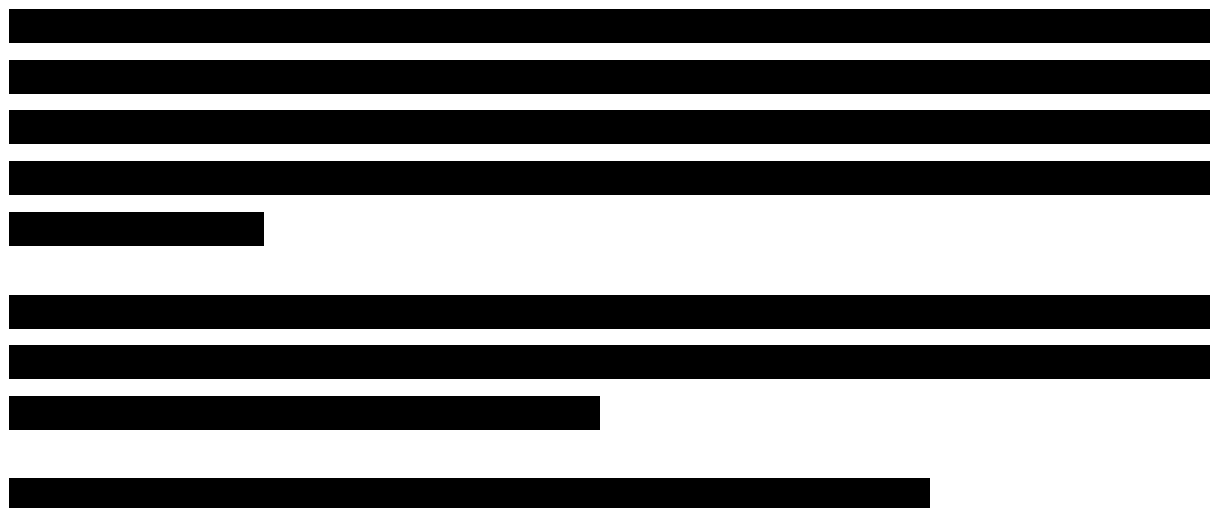
Tabela 50.
Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie wspólnej

[Redacted]						
[Redacted]						

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

11.1. Analiza scenariuszy

11.1.1. Leczenie sekwencyjne



Rysunek 5.



[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]

11.1.2. Dane wejściowe do modelu sekwencyjnego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 51.

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 52.

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

11.1.3. Wyniki modelu sekwencyjnego ze względu na czas leczenia w kolejnych liniach leczenia biologicznego

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla modelu sekwencyjnego:

[Redacted text block]

11.2. Analiza wartości skrajnych

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

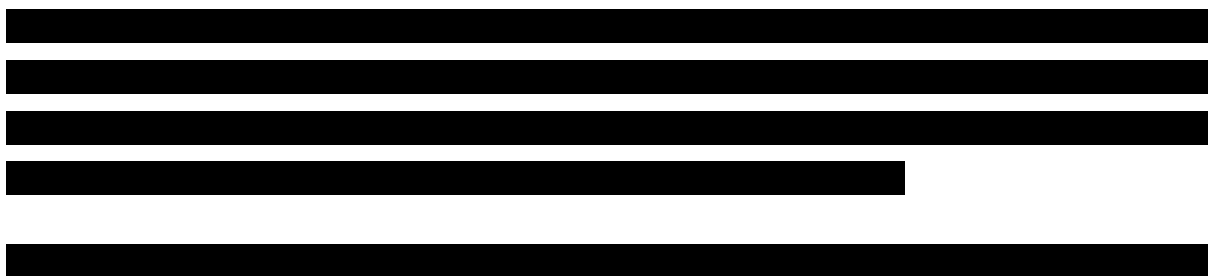
W jednokierunkowej analizie wrażliwości nie uwzględniono parametrów dotyczących skuteczności ze względu na sposób modelowania skuteczności (macierz przejścia). Nie jest możliwa zmiana jednego elementu macierzy przejścia, ze względu na to, że suma wartości w wierszach musi być równa 1 a oszacowania elementów macierzy są ze sobą skorelowane. Zamiast tego wykonano wielokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano całe macierze przejścia dla RIS i UST (patrz rozdział 12.).

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie analizy wrażliwości zawierające zestawienie testowanych parametrów, zakres zmienności parametrów, uzasadnienie zakresu zmienności oraz komentarz dotyczący wpływu na wynik w perspektywie płatnika publicznego w wersji z RSS.

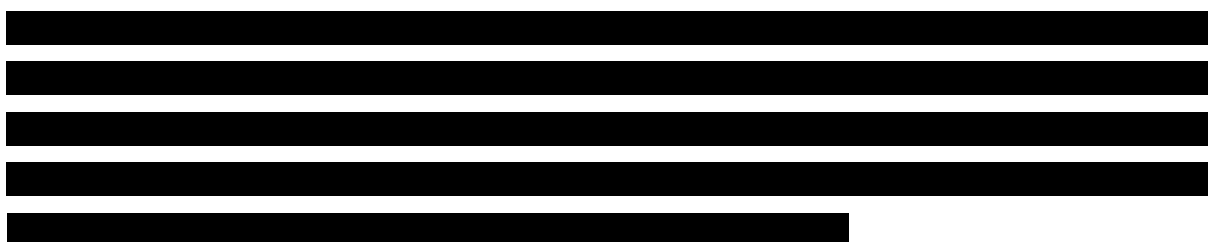
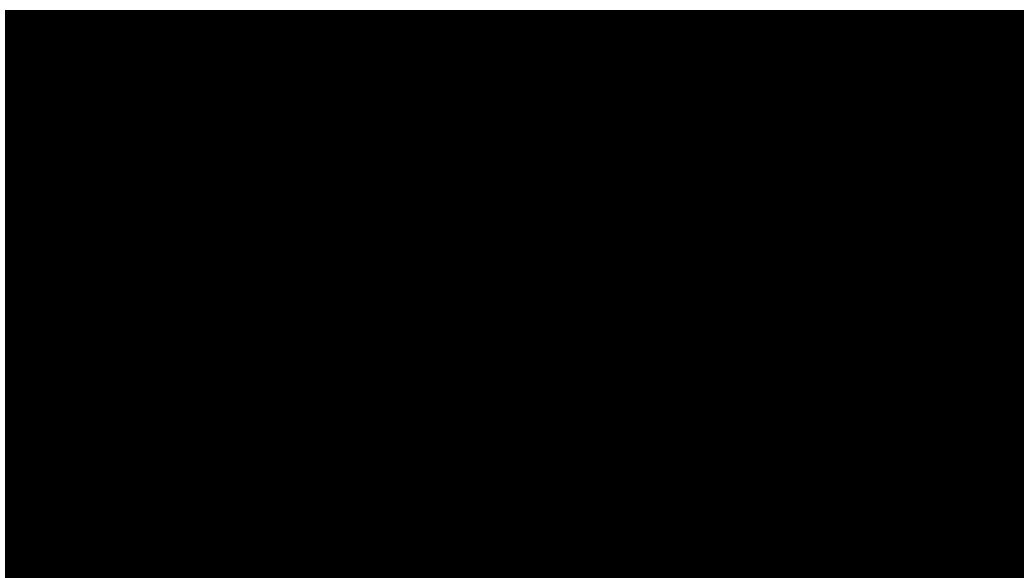
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

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



Rysunek 6.
Wpływ horyzontu czasowego na wynik analizy w wersji z RSS



12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. W wielokierunkowej analizie wrażliwości testowano macierze przejścia dla technologii wnioskowanej i komparatora (patrz Tabela 5., Tabela 6.).

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

Tabela 59.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych 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]

Tabela 61.

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc 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 lepszych efektów zdrowotnych, przy wyższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 62.

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

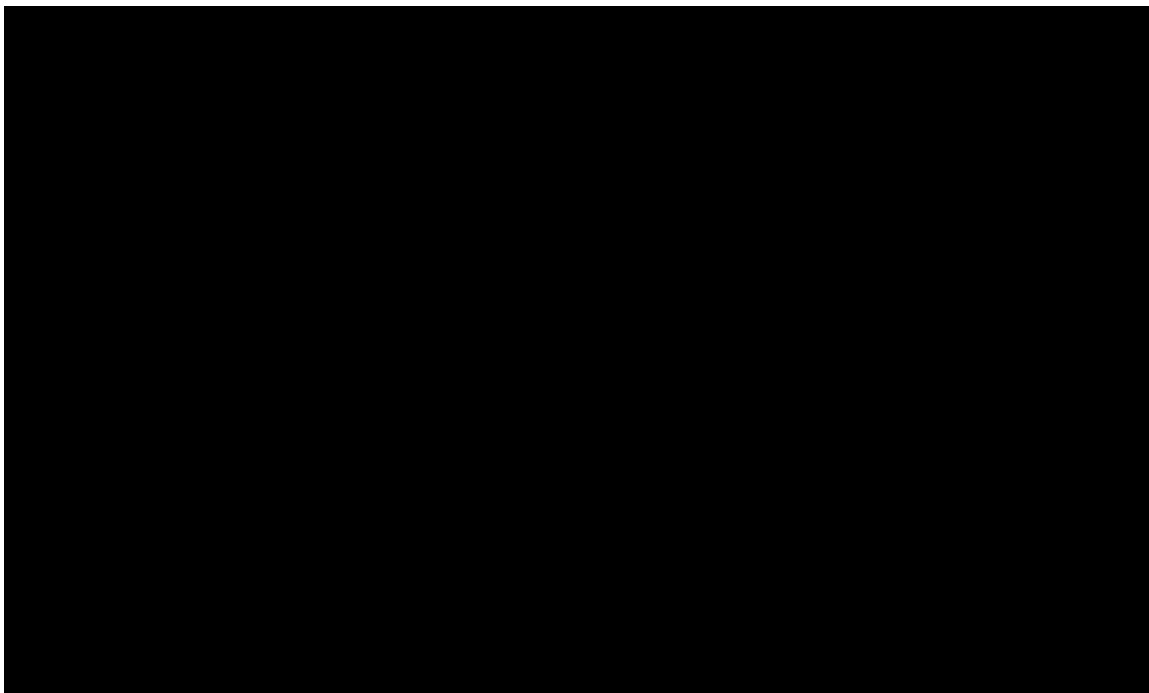
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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.

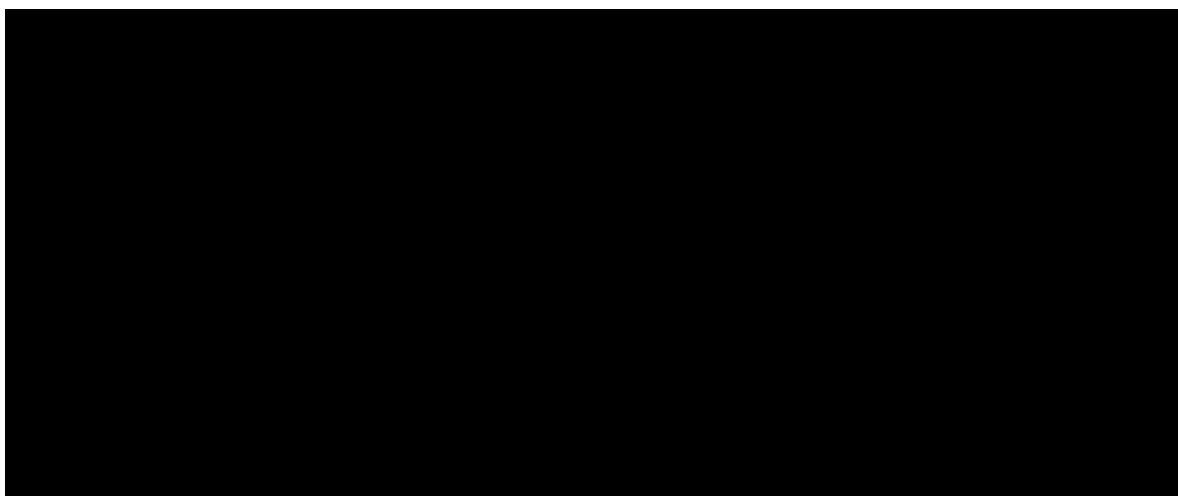
Na poniższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. Na poniższym wykresie widać, że terapia ryzankizumabem przy [REDACTED]

Rysunek 7.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości



Na poniższym rysunku przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z RSS. Prawdopodobieństwo tego, że technologia będzie kosztowo efektywna (poniżej progu opłacalności 139 953 PLN/QALY) dla technologii wnioskowanej wynosi [REDACTED] w wariancie z RSS.

Rysunek 8.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora



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* 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. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych

parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu. Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

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 równanie:

- odsetek chorych w stanie PL + odsetek chorych w stanie REM + odsetek chorych w stanie NT+ skumulowany odsetek zgonów = 1;

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

13.2. Walidacja konwergencji

Celem walidacji konwergencji jest porównanie wyników modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z wynikami innych modeli ekonomicznych dotyczących tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono nie odnaleziono, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Zgodnie z informacjami ze strony NICE prowadzone są obecnie prace nad oceną kosztów-efektywności stosowania ryzankizumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej w Anglii. Termin publikacji raportu przez NICE wyznaczono na 21 sierpnia 2019 roku [GID-TA10349]. Niniejsza analiza jest zatem prawdopodobnie jedną z pierwszych analiz ekonomicznych dotyczących ryzankizumabu. W związku z powyższym nie jest możliwe porównanie wyników niniejszej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych.

Ze względu na brak innych analiz ekonomicznych dotyczących technologii wnioskowanej przeprowadzono porównanie w zakresie metodyki i modelowania względem innych technologii stosowanych w leczeniu łuszczycy ocenianych przez AOTMiT. W porównaniu uwzględniono zatem opublikowane analizy dla leków:

- Taltz® (iksekizumab) – wniosek z 2017 roku [AWA Taltz®],
- Cosentyx® (sekukinumab) – wniosek z 2016 roku [AWA Cosentyx®],
- Stelara® (ustekinumab) – wniosek z 2015 roku [AWA Stelara®],
- Remsima® (infliksymab) – wniosek z 2015 roku [AWA Remsima®].

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie założeń modeli opracowanych na potrzeby oceny powyższych technologii medycznych. Zestawienie opracowano w oparciu o zaczerpnięte dokumenty opublikowane na stronie biuletynu informacji publicznej AOTMiT.

Tabela 64.
Porównanie modeli w analizach ekonomicznych

Parametr	Taltz®	Stelara®	Cosentyx®	Remsima®	Skyrizi®
Horyzont czasowy	Dożywotni (55 lat), ale w analizie wrażliwości 10 lat.	Dożywotni, ale w analizie wrażliwości 5 lat	5 lat, w analizie wrażliwości 3 i 10 lat, na prośbę AOTMiT dożywotni	Dożywotni (92 lata)	5 lat
Długość cyklu	2 tyg.	4 tyg.	2 tyg.	4 tyg.	2 tyg.
Typ modelu	Model Markowa	Mikrosymulacja Monte Carlo	Model Markowa	Model Markowa	Model Markowa
Stany w modelu	Leczenie (indukcja i podtrzymanie), Remisja, BSC, Zgon	Lek biologiczny w tym (PASI <50; PASI 50-74; PASI 75-89; PASI 90+; PASI 100), kontynuacja leczenia biologicznego, zakończenie programu, leczenie standardowe, Zgon,	Terapia lekiem biologicznym, Remisja, po niepowodzeniu leczenia, Po wystąpieniu działań niepożądanych, Po dyskontynuacji leczenia, po zakończeniu leczenia lekiem biologicznym bez uzyskania remisji, zgon	Program lekowy, Po skutecznym leczeniu (remisja), Brak leczenia, Zgon, W tym: PASI <50, PASI 50-75, PASI 75-90; PASI 90+	Leczenie, Remisja, BSC, Zgon, w tym: PASI 90+, PASI 75-90, PASI 75-, Wykorzystano stany tunelowe
Kolejne linie leczenia po niepowodzeniu jednej linii leczenia biologicznego	BSC, leczenie sekwencyjne lekami biologicznymi tylko w analizie wrażliwości	BSC, nie uwzględnia sekwencyjnego leczenia lekami biologicznym.	Model nie uwzględnia sekwencyjnego leczenia lekami biologicznym.	Model nie uwzględnia sekwencyjnego leczenia lekami biologicznym.	BSC, nie uwzględniono sekwencyjnego podawania leków biologicznych
Użyteczności	Dane zaczerpnięte	Wyznaczone na podstawie DLQI z badania za pomocą równania	Dane od Zamawiającego	Użyteczności z literatury	Użyteczności z literatury
Komparatory	Infliksymab, ustekinumab, etanercept, adalimumab, sekukinumab	Infliksymab	Infliksymab, ustekinumab, etanercept, adalimumab	Infliksymab, ustekinumab, etanercept, adalimumab	Ustekinumab

Parametr	Taltz®	Stelara®	Cosentyx®	Remsima®	Skyrizi®
ICUR bez RSS (PLN/QALY)	213-454 tys. w porównaniu z pozostałymi lekami z Programu lekowego	760 tys.	Zdominowany w porównaniu z INF, 413 tys. w porównaniu z UST, 250 tys. w porównaniu z ETA, 1,2 mln w porównaniu z ADA.	Dominujący w porównaniu z ADA, 195 tys. W porównaniu z ETA (lepszy i droższy), 2,8 mln w porównaniu z UST (tańszy i gorszy)	861 tys.

Na podstawie powyższego porównania stwierdzono, że niniejszy model charakteryzuje się podobną strukturą i założeniami do innych modeli ocenianych przez AOTMiT. W każdym modelu uwzględniono stany odpowiadające za: leczenie lekami biologicznymi, remisję i brak leczenia. W czterech modelach stany główne zostały podzielone na podstany odzwierciedlające wynik PASI, który modelowano za pomocą łańcucha Markowa lub modelu mikrosymulacyjnego. Tylko w modelu dla leku Taltz® zastosowano inne podejście i po prostu przypisano wynik PASI do każdego stanu jako parametr uzależniony od stosowanej terapii. W każdym modelu mogły występować nawroty.

Wspólnym założeniem wszystkich modeli był brak możliwości sekwencyjnego leczenia lekami biologicznymi w analizie podstawowej. Jedynie w analizie ekonomicznej dla leku Taltz® uwzględniono taki scenariusz w ramach analizy wrażliwości. AOTMiT zwracał uwagę na fakt, że istnieją zagraniczne analizy ekonomiczne, w których zastosowano sekwencyjny model leczenia lekami biologicznymi [AWA Taltz®].

W niniejszej analizie przyjęto model przebiegu leczenia zawierający jedną linię w celu uproszczenia analizy. Interpretacja wyniku jest prosta: porównano koszty i efekty zdrowotne leczenie ryzankizumabem zamiast zastosowania ustekinumabu. W przypadku leczenia sekwencyjnego należałoby wziąć pod uwagę różne czynniki, np. na którym miejscu w sekwencji pojawia się technologia wnioskowana, a także czy porównywane sekwencje zawierają tyle samo linii leczenia. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że każda sekwencja kiedyś się skończy. Gdyby przeprowadzić analizę dla ostatniej terapii w sekwencji to wówczas wynik tej analizy byłby tożsamy z modelem zawierającym tylko jedną linię. Każda linia dodana przed ostatnią linią nie będzie miała wpływu na wynik. W związku z tym jedyne co może wnieść model sekwencyjny do analizy to informacja o optymalnej (w odniesieniu do progu opłacalności) kolejności terapii. Jest jednak wątpliwe czy taka informacja miałaby jakąkolwiek wartość, poza akademicką. Analizując opis programu lekowego, liczbę pacjentów leczonych w programie lekowym i informacje z protokołów Zespołu Koordynacyjnego ds. Leczenia Biologicznego Łuszczycy Plackowatej (dalej *Zespołu Koordynacyjnego*) można wyciągnąć wniosek, że zmiana leczenia w programie jest nieczęstym a nawet rzadkim zjawiskiem. Zgodnie z *Programem lekowym* każda zmiana terapii wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, natomiast w protokołach z posiedzeń zespołu pojawiają się tylko nieliczne wzmianki dotyczące pacjentów

zmieniających terapie⁶. W związku z tym, założenie modelu o braku zmiany leczenia biologicznego stanowi stosunkowo dobre przybliżenie rzeczywistości.

Główną różnicą niniejszej analizy w stosunku do porównywanych analiz jest długość horyzontu czasowego. We wszystkich porównywanych analizach wykonano symulację kohorty pacjentów w dożywotnim horyzoncie czasowym, przy czym w analizie dla leku Cosentyx® horyzont dożywotni uwzględniono na prośbę AOTMiT.

W analizie dla leku Stelara® oraz Taltz®, obliczenia wykonano w horyzoncie dożywotnim, argumentując to tym, że łuszczycy jest chorobą przewlekłą, która generuje obciążenie finansowe i zdrowotne w całym okresie życia pacjenta. Zdaniem autorów niniejszej analizy podejście takie jest oczywiście dopuszczalne, ale nie stanowi o konieczności przyjęcia dożywotniego horyzontu czasowego. Fakt, że analizowany problem zdrowotny dotyczy choroby przewlekłej, nie oznacza automatycznie, że efekty zdrowotne i koszty różniące będą ujawniać się w każdym momencie życia pacjenta po zastosowaniu terapii.

Efekty leczenia biologicznego ustępują po zaprzestaniu przyjmowania leków. W badaniach klinicznych mediana czasu do utraty odpowiedzi na leczenie na poziomie PASI 50 wynosiła 22-24 tygodnie po ustekinumabie, 19,5 tygodni po infliksymabie, 18 tygodni po adalimumabie i 12,1 tygodni po etanerceptie [Chiu 2019].

Należy jednocześnie zwrócić uwagę, że w analizach dla leków Cosentyx® i Remsima® pojawiły się argumenty wskazujące bezcelowość takiego rozwiązania. W analizie dla leku Cosentyx® w obu analizach autorzy zwrócili uwagę, że w analizach ekonomicznych wykonywanych za granicą horyzont czasowy obejmuje zakres od kilkunastu tygodni do 10 lat.

Z opublikowanego w *AWA Remsima®* porównania analiz ekonomicznych opublikowanych za granicą wynika, że tylko w raporcie ERG z 2009 roku przyjęto 10-letni horyzont czasowy, w jednej 3-letni, w 5 analizach przyjęto horyzont roczny a w pozostałych krótszy niż jeden rok. W analizie Taltz® napisano, że krótszy horyzont czasowy był brany pod uwagę, jednakże

⁶ Zgodnie z protokołem nr 23: „Ilość decyzji o kontynuacji leczenia, zmianie leku lub powrocie do leczenia: w listopadzie 2016 - 19, w grudniu 2016- 14, w styczniu 2017- 23, w lutym 2017- 24, w marcu 2017- 25, w kwietniu 2017- 24”, nie wiadomo jednak ile z tych decyzji faktycznie dotyczyło zmiany leku. Biorąc pod uwagę, że ok. jednej trzeciej do połowy pacjentów ma status przerwy w leczeniu, można przypuszczać, że większość z tych decyzji dotyczyła powrotu do leczenia. Natomiast w protokole nr 25 podano informację, że na posiedzeniu w dniu 23 października 2017 r. wydano jedną zgodę o zmianie terapii.

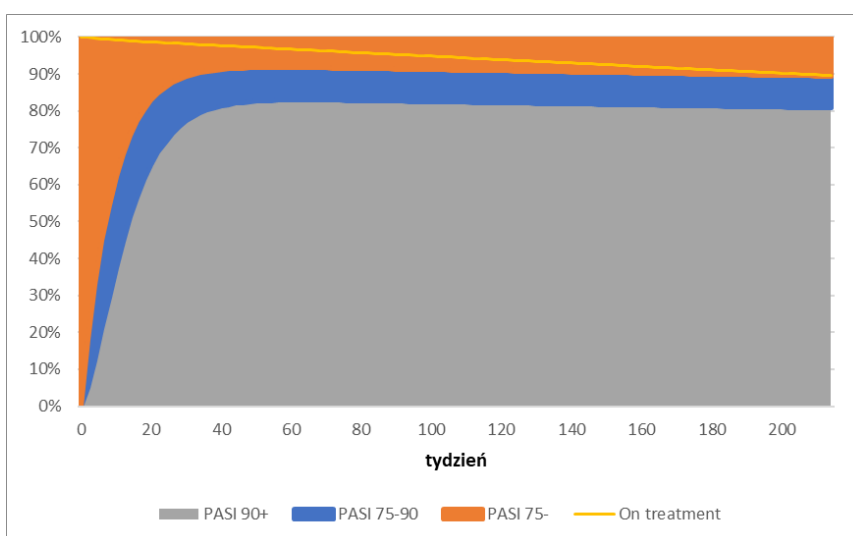
odstąpiono od niego ze względu na krytykę tego rozwiązania w raporcie dla leku Cosentyx® przez AOTMiT.

W odniesieniu do wyników ICUR należy zwrócić uwagę, że wszystkie oceniane i obecnie refundowane leki w wersji bez uwzględnienia RSS charakteryzowały się wynikami ICUR znajdującymi się powyżej progu opłacalności przynajmniej w porównaniu z jednym z komparatorów.

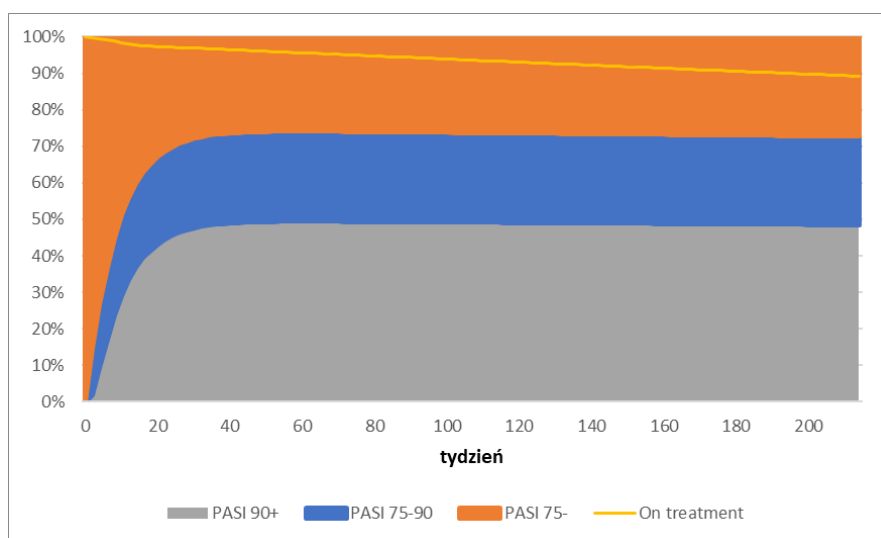
13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań. Oceniono dopasowanie wizualne rozkładów pacjentów w stanach zdrowia w modelu, wyznaczone przy założeniu, że chorzy leczeni bez ograniczenia czasowego terapii ani oceny odpowiedzi na leczenie, po której następuje przerwanie terapii. Innymi słowy sprawdzono, czy po wprowadzeniu warunków leczenia takich jak w badaniu klinicznym model będzie odzwierciedlał dane z badania. Na poniższych wykresach przedstawiono rozkład pacjentów w modelu przy braku ograniczeń terapii (przerwanie terapii jest możliwe tylko ze względu na działania niepożądane).

Rysunek 9.
Rozkład pacjentów w ramieniu RIS przy braku ograniczeń terapii



Rysunek 10.
Rozkład pacjentów w ramieniu UST przy braku ograniczeń terapii



W badaniach UltIMMA-1 i 2 w 52 tyg. w ramieniu RIS odsetek pacjentów z wynikiem PASI 90 wynosił średnio 81% a z wynikiem PASI 75 wynosił średnio 91%. W ramieniu UST w tym samym czasie odsetek pacjentów z wynikiem PASI 90 wyniósł średnio 50,5% a z wynikiem PASI 75 wyniósł średnio 73%. Analizując powyższe wykresy należy uznać, że rozkłady pacjentów w modelu prawidłowo odzwierciedlają dane z obu badań.

Ponadto, w ramach walidacji zewnętrznej przeprowadzono eksperyment polegający na wprowadzeniu do modelu liczby pacjentów rozpoczynających leczenie ustekinumabem w *Programie lekowym* od początku obowiązywania. Celem eksperymentu było zbadanie zdolności modelu do odtworzenia zużycia ustekinumabu oraz liczby pacjentów stosujących leki i przebywających w remisji

Przyjęto, że zdolność modelu do odtworzenia liczby opakowań ustekinumabu, liczby pacjentów leczonych w programie lekowym oraz będących w remisji świadczy o prawidłowości parametrów i założeń dotyczących przebiegu choroby i procesu terapeutycznego, w tym szczególnie długości terapii oraz długości przebywania w remisji.

W związku z powyższym przeprowadzenie powyższego eksperymentu obecnie jest możliwe jedynie dla ustekinumabu. Jest to jedyny lek w programie lekowym B.47, który nie jest refundowany w innych wskazaniach i posiada dostępne długookresowe dane refundacyjne, które można porównać z wynikami generowanymi w modelu.

W eksperymencie wykorzystano dane z bazy systemu monitorowania programów terapeutycznych (dalej SMPT), które otrzymano od NFZ w trybie wniosku o udzielenie informacji publicznej. Otrzymany zbiór danych zawiera zanonimizowane rekordy dotyczące historii 1288 wniosków kwalifikację do programu lekowego B.47 złożone w okresie od 1 marca 2013 roku do 5 maja 2019 roku (dzień pobrania danych z systemu. Po odrzuceniu z bazy wniosków dotyczących umiarkowanej postaci łuszczycy plackowatej oraz wniosków, w przypadku których terapia nie została rozpoczęta (np. ze względu na wycofanie wniosku, odrzucenie wniosku, lub wniosków dopiero złożonych i oczekujących na zgodę Zespołu koordynującego) pozostało 1042 terapii. W przypadku 87 terapii zespół koordynacyjny wydał zgodę o zmianie leku zgodnie z przepisami części C. *Kryteria i warunki zmiany terapii* programu lekowego. W bazie nie widnieje informacja o tym jaki lek był stosowany gdy wydano decyzję o rozpoczęciu terapii, lecz jedynie jaki jest ostatnio otrzymywany lek. W związku z tym wnioski te przeanalizowano indywidualnie i w przypadku 13 z nich udało się stwierdzić jaki lek pacjent stosował oryginalnie (np. opierając się na lekach dostępnych w momencie refundacji). Pozostałe 74 wnioski wykluczono z analizy. Ostatecznie do analizy zakwalifikowano 375 terapii. W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów zakwalifikowanych do terapii ustekinumabem w kolejnych latach refundacji:

Tabela 65.

Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie ustekinumabem – dane z bazy SMPT

Okres	UST
2013	137
2014	94
2015	37
2016	28
2017	39
2018	28
Styczeń-kwiecień 2019	12

Na podstawie danych z bazy SMPT wyznaczono liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie ustekinumabem w ramach programu lekowego B.47 w kolejnych dwutygodniowych cyklach, którą następnie wprowadzono do modelu ekonomicznego i oszacowano zapotrzebowanie na UST w kolejnym cyklu wynikające z liczby pacjentów kontynuujących terapię oraz pacjentów z nawrotami choroby. Zapotrzebowanie na UST wyrażono w liczbie opakowań leku.

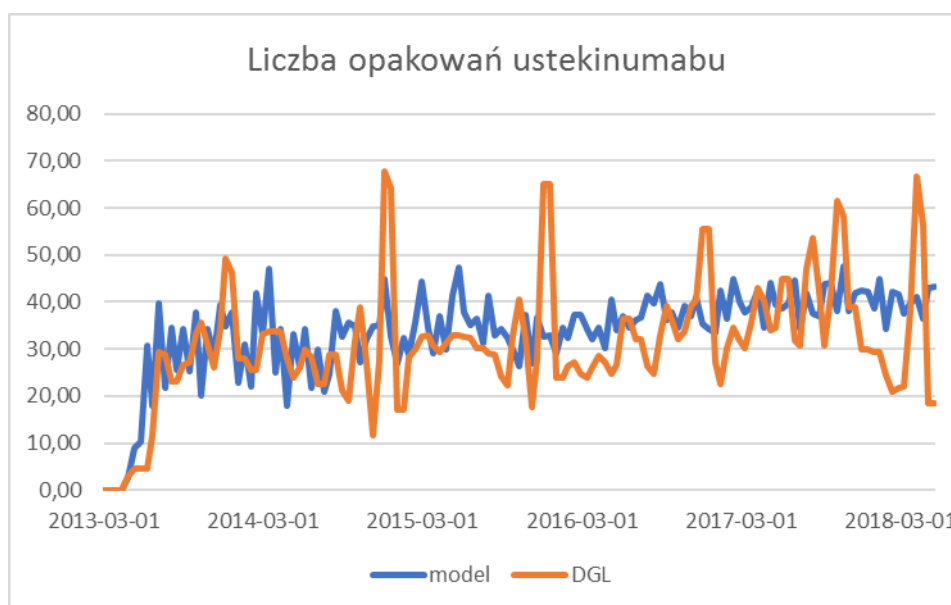
W walidacji przedstawiono wyniki modelu w dwóch wersjach: w pierwszej wersji przyjęto, że skuteczność leczenia jest oceniana tylko w trakcie pierwszej kwalifikacji do leczenia danym lekiem biologicznym a w drugiej wersji przyjęto, że skuteczność leczenia jest oceniana w trakcie

każdego rozpoczętego cyklu leczenia, co ma istotny wpływ na długość leczenia w programie lekowym.

Na wykresie poniżej przedstawiono zestawienie danych refundacyjnych i zapotrzebowania wynikającego z modelu ekonomicznego.

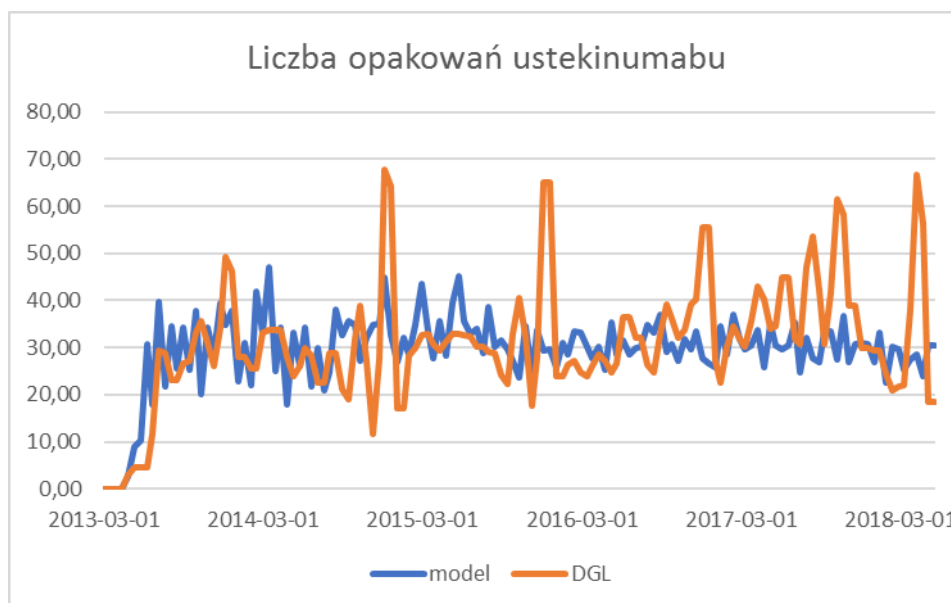
Rysunek 11.

Liczba zrefundowanych opakowań UST w latach 2013-2018 – ocena skuteczności tylko podczas pierwszej kwalifikacji



Rysunek 12.

Liczba zrefundowanych opakowań UST w latach 2013-2018 – ocena skuteczności w trakcie każdego cyklu terapii



Na powyższych wykresach widać, że pierwsza wersja analizy (skuteczność oceniana tylko przy pierwszej kwalifikacji) lepiej odzwierciedla zapotrzebowanie na UST wynikające z komunikatów DGL niż w przypadku, gdy skuteczność leczenia jest oceniana po każdym rozpoczęciu leczenia.

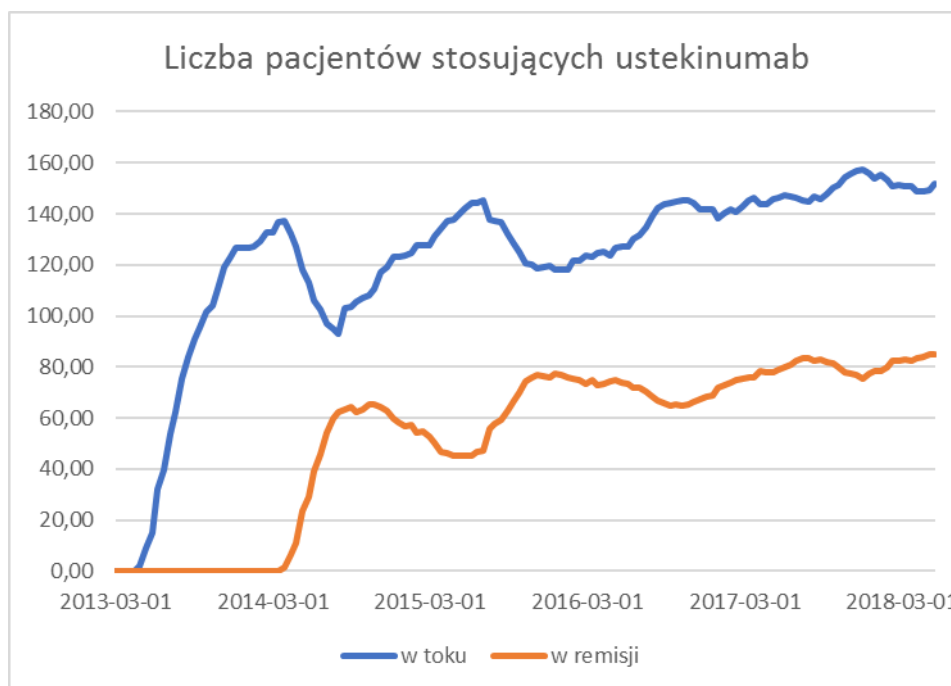
Model nie odzwierciedla występujących cyklicznie szoków podaży UST widocznych w komunikatach DGL, które najprawdopodobniej są spowodowane egzogenicznymi czynnikami (np. zwiększeniem zakupów przez świadczeniodawców na początku roku) ale też nie został on zaprojektowany w tym celu.

Biorąc pod uwagę powyższe, należy uznać, że model wiarygodnie odzwierciedla zapotrzebowanie na UST.

Na poniższym rysunku przedstawiono ewolucję w modelu liczby pacjentów stosujących UST.

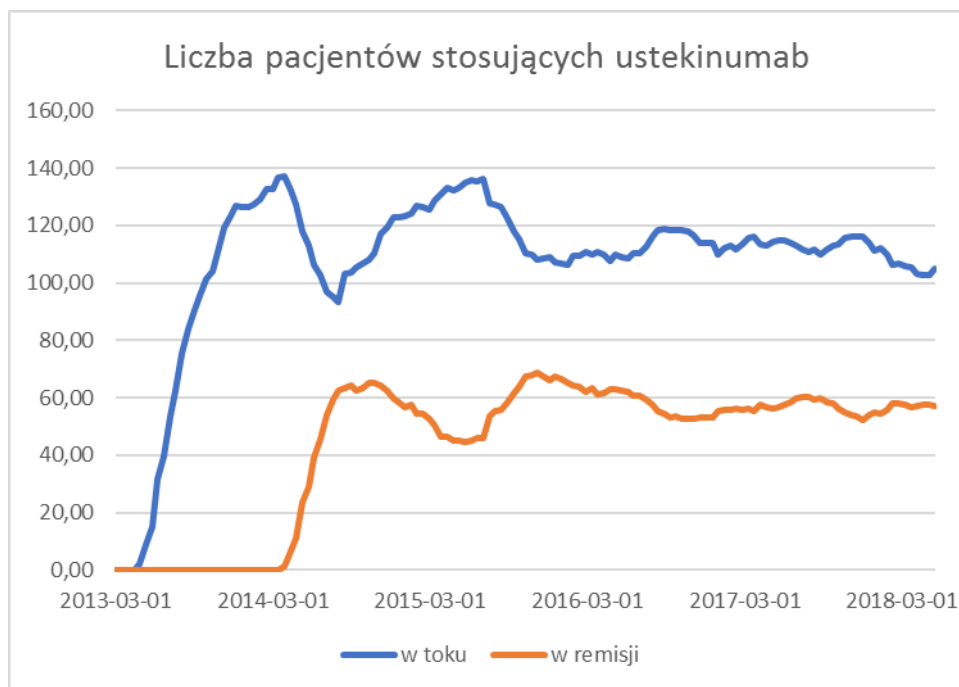
Rysunek 13.

Liczba pacjentów stosujących UST na podstawie modelu ekonomicznego – skuteczność oceniana tylko w pierwszym cyklu terapii.



Rysunek 14.

Liczba pacjentów stosujących UST na podstawie modelu ekonomicznego – skuteczność oceniana w każdym cyklu terapii



Z *Protokołów Zespołu Koordynacyjnego* wybrano dostępne dane na temat liczby pacjentów leczonych ustekinumabem w toku terapii i ze statusem przerwy w leczeniu. Dane te przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 66.

Liczba pacjentów leczonych ustekinumabem – dane z *Protokołów Zespołu Koordynacyjnego* i modelu ekonomicznego

Stan na dzień:	Protokoły zespołu koordynacyjnego		Model ekonomiczny Skuteczność oceniana za tylko przy pierwszej kwalifikacji		Model ekonomiczny Skuteczność oceniana po każdym rozpoczęciu leczenia	
	Liczba pacjentów w toku leczenia	Liczba pacjentów ze statusem przerwy w leczeniu	Liczba pacjentów w toku leczenia	Liczba pacjentów ze statusem przerwy w leczeniu	Liczba pacjentów w toku leczenia	Liczba pacjentów ze statusem przerwy w leczeniu
26.06.2017	137	138	147	81	114	58
23.10.2017	153	b.d.	154	78	116	55
18.12.2017	159	b.d.	156	77	114	54
11.01.2018	156	158	154	78	111	55
20.11.2018	147	193	159	88	107	56
2019-01-07	178	168	160	87	106	53
2019-05-22	182	174	165	87	105	52

Jak wynika z tabeli powyżej w okresie od czerwca 2017 r. do maja 2019 r. liczba pacjentów w toku leczenia ustekinumabem wzrastała z 137 do 182 chorych. Dane z protokołów sugerują że stosunek liczby pacjentów znajdujących się w toku leczenia do pacjentów ze statusem przerwy w leczeniu w przybliżeniu wynosi 1:1.

Z porównania wyników generowanych przed dwie wersje modelu ekonomicznego można przyjąć, że bardziej lepiej dopasowany jest model w którym ocena skuteczności leczenia następuje tylko w pierwszym cyklu terapii. Wyniki tego modelu dobrze odzwierciedlają dane w zakresie liczby pacjentów w toku leczenia. Ponadto, w tej wersji modelu liczba pacjentów w programie lekowym wzrasta co jest zgodne z danymi z protokołów. Z drugiej strony liczba chorych ze statusem przerwy w leczeniu, tj. w remisji, jest zaniżona w stosunku do danych z modelu.

W alternatywnym modelu zarówno liczba chorych w toku leczenia jak i liczba chorych ze statusem przerwy w leczeniu są zaniżone. Nie jest także obserwowany trend wzrostowy liczby pacjentów w programie lekowym.

W obu wersjach modelu stosunek pacjentów leczonych do pacjentów ze statusem przerwy w leczeniu wynosi przybliżeniu 2:1. Może to świadczyć o tym, że czas do wystąpienia nawrotu choroby po lekach biologicznych jest dłuższy w rzeczywistości niż w modelu, ale także może być spowodowane kolejką bądź innymi opóźnieniami administracyjnymi jak np. konieczność odbycia badań, potwierdzenia zmiany PASI przed ponownym włączeniem itp. Biorąc jednak pod uwagę, że czas do nawrotu po przerwaniu skutecznego leczenia biologicznego jest potwierdzony w różnych badaniach klinicznych bardziej prawdopodobne jest, że pacjenci czekają dłużej na włączenie do programu.

Biorąc pod uwagę powyższe, można przyjąć że model dobrze odzwierciedla dane z komunikatów DGL oraz liczbę pacjentów w programie lekowym.

14. Ograniczenia i założenia

W modelu przyjęto uproszczony model terapeutyczny, w którym chorzy mają w każdym ramieniu dostępny tylko jeden lek biologiczny. Nie uwzględniono możliwości zmiany leku biologicznego na inny, pomimo że *Program lekowy* dopuszcza zmianę leku na inny na warunkach określonych w sekcji C. „Kryteria i warunki zmiany terapii”. Powyższe uproszczenie może nie odbiegać istotnie od realiów w praktyce klinicznej. Po pierwsze, zgodnie z punktem C.1. *Programu lekowego* zmiana terapii jest możliwa tylko w następujących sytuacjach:

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

Powyższe zapisy nie umożliwiają natomiast zmiany terapii w sytuacji braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie. Ponadto, chorzy stosujący infliksymab z umiarkowaną postacią łuszczycy również nie mogą zmienić terapii na inną. Oznacza to, że w praktyce chorzy, którzy przerwali leczenie biologiczne z powodu nieskuteczności musieliby na nowo zakwalifikować się do programu. Po drugie, zgodnie z *Programem lekowym* każda zmiana terapii wymaga zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej natomiast w protokołach z posiedzeń zespołu pojawiają się tylko nieliczne wzmianki dotyczące pacjentów zmieniających terapie, co świadczy o tym, że zmiana terapii nie jest częstą praktyką. W związku z tym, założenie modelu o braku zmiany leczenia biologicznego stanowi stosunkowo dobre przybliżenie rzeczywistości.

Modelowanie odpowiedzi na leczenie przeprowadzono wykorzystując jednorodny łańcuch Markowa, czyli taki w którym macierz przejścia jest stała w czasie. Oznacza to, że prawdopodobieństwo przejścia z jednego stanu do drugiego stanu zależy tylko od tego w jakim stanie pacjent znajduje się w danej chwili i nie zależy od jego historii leczenia. Alternatywnym rozwiązaniem jest zastosowanie modelu niejednorodnego, czyli takiego w którym macierz przejścia zmienia się w czasie. Skonstruowany w arkuszu kalkulacyjnym model pozwala na zaadoptowanie obu rozwiązań, o ile dostępne byłyby dane niezbędne do oszacowania macierzy przejścia zmieniających się w czasie. Na podstawie dostępnych zagregowanych danych nie można zidentyfikować typu modelu, ponieważ nie zawierają one informacji o indywidualnych przejściach a jedynie o tym jaki jest wynik procesu Markowa. Innymi słowy oba modele charakteryzowałyby się jednakowo dobrym dopasowaniem. Model jednorodny jest prostszy, wymaga mniejszej liczby założeń i daje dobre dopasowanie. Przyjęcie modelu jednorodnego ma jednak implikacje dotyczące założenia, o którym mowa poniżej.

Założono, że stwierdzenie nieskuteczności może nastąpić tylko w początkowym okresie podawania leku, w określonym zapisami *Programu lekowego* tygodniu. Nie jest możliwe wykluczenie pacjenta z powodu nieskuteczności w żadnym innym tygodniu terapii. Jak wskazano wcześniej efekty zdrowotne modelowano za pomocą jednorodnego łańcucha Markowa. Oznacza to, że prawdopodobieństwo przejścia do stanu PASI 75- i braku

odpowiedzi jest stałe w każdym cyklu. Innymi słowy, gdyby oceny skuteczności odbywałyby się częściej w modelu za każdym razem z leczenia wypadałby pewien, stały odsetek pacjentów. To stałoby w sprzeczności z wnioskami postawionymi na podstawie analizy protokołów z posiedzeń Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej, z których wynika, że wykluczenie pacjentów z *Programu lekowego* zdarza się rzadko. Zgodnie z protokołem nr 24 od początku trwania programu do czerwca 2017 roku udział w programie zakończyło 62 pacjentów, natomiast zgodnie z protokołem nr 27 prawie półtora roku później liczba ta wzrosła o jedynie 5 pacjentów. Założenie o braku kolejnych ocen skuteczności sprawia, że modelowanie bardziej odpowiada praktyce klinicznej.

Założono, że prawdopodobieństwo nawrotu w ramieniu UST i RIS będą jednakowe, ze względu na brak danych dla RIS.

Wszystkie badania do oceny jakości życia przeprowadzono w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, natomiast w niniejszym problemie decyzyjnym rozpatrywana jest wyłącznie postać ciężka. Należy wziąć pod uwagę, że wzrost użyteczności związany z procentową poprawą PASI są prawdopodobnie wyższe w grupie chorych z ciężką postacią łuszczycy niż z umiarkowaną postacią łuszczycy, co oznacza, że inkrementalny efekt zdrowotny w analizie może być zaniżony.

Długość trwania remisji w modelu może być niższa niż długość trwania przerwy w leczeniu w praktyce klinicznej (omówiono to szczegółowo w rozdziale 13.3).

Przyjęcie parametrów klinicznych (wiek, masa ciała, wzrost) dla chorych na podstawie badania *Gordon 2018* związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania RIS względem UST w leczeniu chorych na ciężką postać łuszczycy plackowatej. Wykorzystano technikę kosztów efektywności oraz kosztów użyteczności. Efekty zdrowotne mierzono za pomocą liczby lat życia wolnych od objawów choroby oraz liczby lat życia skorygowanych o jakość.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 5 letnim horyzoncie czasowym.

[REDACTED]

Biorąc pod uwagę udowodnioną skuteczność leczenia produktem, finansowanie ryzankizumabu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. [REDACTED]

[REDACTED]

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 17.5. W przeglądzie nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych dotyczących technologii wnioskowanej. Zgodnie z informacjami ze strony NICE prowadzone są obecnie prace nad oceną kosztów-efektywności stosowania ryzankizumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej w Anglii. Termin publikacji raportu przez NICE wyznaczono na 21 sierpnia 2019 roku [GID-TA10349]. Niniejsza analiza jest zatem prawdopodobnie jedną z pierwszych analiz ekonomicznych dotyczących ryzankizumabu.

Ze względu na brak innych analiz ekonomicznych dotyczących technologii wnioskowanej przeprowadzono porównanie w zakresie metodyki i modelowania względem innych technologii stosowanych w leczeniu łuszczycy ocenianych przez AOTMiT. W porównaniu uwzględniono zatem opublikowane analizy dla leków: Taltz® (iksekizumab), Stelara® (ustekinumab), Cosentyx® (sekukinumab), Remsima® (infliksymb). Na podstawie porównania uznano, że model ekonomiczny w swojej konstrukcji i założeniach nie odbiega od innych modeli do oceny technologii medycznych w analizowanym problemie zdrowotnym. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 13.2.

W ramach analizy wrażliwości testowano między innymi, [REDACTED]

[REDACTED] Należy przy tym zwrócić uwagę, na dużą rozpiętość wyników analizy w scenariuszach w których testowano użyteczności z badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego skutkowało. Jest to najprawdopodobniej spowodowane dużą heterogenicznością odnalezionych publikacji i świadczy o niskiej wiarygodności tych danych. Wynik ten uzasadnia rozwiązania przyjęte w analizie podstawowej, polegające na uwzględnieniu użyteczności oszacowanych w oparciu o dane z badania klinicznego i dodatkową prezentację w wyniku ICER jako uzupełnienia analizy ekonomicznej. Wynik ICER nie jest wrażliwy na dane dotyczące jakości życia.

17. Załączniki

17.1. Dawkowanie leków

W poniższej tabeli przedstawiono dawkowanie leków uwzględnionych w analizie. Wartość DDD określono na podstawie WHO natomiast dawkowanie zostało określono zgodnie charakterystykami produktów leczniczych. W ocenie kosztów dla leków biologicznych posłużono się dawkowaniem określonym na podstawie programu lekowego. W ocenie kosztów dla leków wchodzących w skład BSC wykorzystano DDD.

Tabela 67.
Dawkowanie leków

Substancja	DDD	Dawkowanie leku w cyklu (mg)	Droga podania	Źródło
Ryzankizumab	b.d.	150 mg w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni.	Wstrzyknięcie podskórne	ChPL Skyrizi®
Ustekinumab	0,54 mg	Chorzy o masie ciała < 100 kg: Dawka początkowa 45 mg, następnie 45 mg po 4 tygodniach, a potem 45 mg co 12 tygodni. Chorzy o masie ciała ≥ 100 kg: Dawka początkowa wynosi 90 mg, następnie ta sama dawka po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni.	Wstrzyknięcie podskórne	ChPL Stelara®
Metotreksat	2,5 mg	Zalecana początkowa dawka wynosi 7,5 mg metotreksatu raz na tydzień. Dawkę należy stopniowo zwiększać, ale nie należy przekraczać maksymalnej tygodniowej dawki metotreksatu wynoszącej 25 mg.	podskórnie, domięśniowo lub dożylnie	ChPL Ebetrexat®
Cyklosporyna	250 mg	Dawka początkowa wynosi 2,5 mg/ kg mc. na dobę. Po miesiącu dawkę można stopniowo zwiększać nie przekraczając 5 mg/kg mc.	Doustnie	ChPL Cycloid®

Substancja	DDD	Dawkowanie leku w cyklu (mg)	Droga podania	Źródło
Acytretyna	35 mg	Dawka początkowa 25-30 mg na dobę przez 2 do 4 tygodni. Dawka podtrzymująca od 25 mg do 50 mg na dobę przez 6 do 8 tygodni. Dawka maksymalna 75 mg na dobę.	Doustna	ChPL Neotigason®

17.2. Ceny leków

W niniejszej analizie uwzględniono następujące substancje refundowane w ramach *Wykazu leków refundowanych*:

- ustekinumab (1 prezentacja),
- metotreksat (66 prezentacji),
- cyklosporyna (12 prezentacji),
- acytretyna (7 prezentacji).

Oficjalny koszt powyższych leków wyznaczono na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Historyczny koszt leków ponoszony przez płatnika publicznego oszacowano na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ* z komunikatów DGL jako iloraz wartości refundacji oraz liczby zrefundowanych opakowań. Dla każdej prezentacji przypisano odpowiadający jej udział w rynku wyznaczony jako stosunek liczby zrefundowanych DDD w ramach tej prezentacji do łącznej liczby zrefundowanych DDD substancji, którą zawiera.

Koszt uwzględniony w analizie obliczono jako średnią kosztów poszczególnych prezentacji ważoną udziałami w rynku, przy czym jako koszt poszczególnych refundacji przyjęto ten koszt który jest niższy: oficjalny lub historyczny.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie opakowań leków uwzględnionych w analizie ekonomicznej oraz dodatkowo opakowania pozostałych leków biologicznych stosowanych w programie lekowym B.47 (adalimumabu, infliksymabu, etanerceptu, sekukinumabu i iksekizumabu).

Tabela 68.
Ceny leków refundowanych

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto lub cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba zrefundowanych opakowań	Wartość refundacji	Koszt płatnika publicznego uwzględniony w analizie
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg	1 amp.-strzyk. 0,4 ml	524,52	524,52	0	0,00	0,00	524,52
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml	2098,08	2098,08	0	0,00	0,00	2 098,08
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml	2098,08	2098,08	0	0,00	0,00	2 098,08
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	6 amp.-strzyk. 0,8 ml	6294,25	6294,25	0	0,00	0,00	6 294,25
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	6 wstrzykiwaczy 0,8 ml	6294,25	6294,25	0	0,00	0,00	6 294,25
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaziki	2577,87	2102,67	0	0,00	0,00	2 102,67
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	2577,87	2102,67	0	9 579,44	17 157 068,83	1 791,03
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrz. + 2 gaziki	2577,87	2102,67	0	0,00	0,00	2 102,67
Adalimumabum	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 40 mg	2 amp. - strzyk. z zabezpieczeniem	2041,2	2041,2	0	0,00	0,00	2 041,20
Adalimumabum	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 40 mg	2 wstrzykiwacze	2041,2	2041,2	0	0,00	0,00	2 041,20

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto lub cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba zrefundowanych opakowań	Wartość refundacji	Koszt płatnika publicznego uwzględniony w analizie
Adalimumabum	Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	2102,67	2102,67	0	14,00	13 439,78	959,98
Adalimumabum	Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	2102,67	2102,67	0	0,00	0,00	2 102,67
Etanerceptum	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,51 ml	1194,1	1194,1	0	0,00	0,00	1 194,10
Etanerceptum	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz.po 1 ml	2388,2	2388,2	0	0,00	0,00	2 388,20
Etanerceptum	Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml	2388,2	2388,2	0	0,00	0,00	2 388,20
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fioł. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fioł. + 8 gazików	578,34	578,34	0	513,61	296 988,26	578,24
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fioł. + 4 amp.-strz. + 4 igły + 4 nasadki na fioł. + 8 gazików	1445,85	1445,85	0	456,96	658 013,17	1 439,98

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto lub cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba zrefundowanych opakowań	Wartość refundacji	Koszt płatnika publicznego uwzględniony w analizie
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	2891,7	2891,7	0	1 317,50	1 909 471,30	1 449,31
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	2891,7	2891,7	0	2 088,50	3 020 820,57	1 446,41
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	1573,43	1573,43	0	8,00	5 170,88	646,36
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	3146,85	3146,85	0	671,50	1 025 326,91	1 526,92
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	3146,85	3146,85	0	1 082,34	1 492 688,66	1 379,13
Infliximabum	Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	986,58	986,58	0	1 641,68	1 050 093,00	639,64
Infliximabum	Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	1037,61	986,58	0	1 652,76	1 286 968,06	778,68
Infliximabum	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.po 20 ml	1508,22	986,58	0	261,61	223 079,72	852,73
Infliximabum	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	993,38	986,58	0	4 645,87	3 884 711,57	836,16

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto lub cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba zrefundowanych opakowań	Wartość refundacji	Koszt płatnika publicznego uwzględniony w analizie
Infliximabum	Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	850,5	850,5	0	0,00	0,00	850,50
Ixekizumabum	Taltz, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/1 ml	2 wstrzykiwacze	9744,89	9744,89	0	27,00	134 974,36	4 999,05
Sekukinumab	Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	2 amp.-strz.; 2 wstrz.	4934,99	4934,99	0	569,77	704 904,06	1 237,18
Ustekinumabum	Stelara, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg	1 fiolka (30ml)	37500,37	37500,37	0	0,00	0,00	37 500,37
Ustekinumabum	Stelara, roztwór do wstrzykiwań, 45 mg	1 amp-strz.	12980,9	12980,9	0	239,89	2 224 997,00	9 275,11
Ustekinumabum	Stelara, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 90 mg	1 amp-strz.	25961,8	25961,79	0	0,00	0,00	25 961,79
Acitretinum	Acitren, kaps. twarde, 10 mg	100 szt.	160,91	160,91	3,2	2296,00	351145,55	152,94
Acitretinum	Acitren, kaps. twarde, 10 mg	30 szt.	54,21	49,12	8,29	1859,00	81127,37	43,64
Acitretinum	Acitren, kaps. twarde, 25 mg	100 szt.	384,45	384,45	7,62	1915,00	732885,14	376,83
Acitretinum	Acitren, kaps. twarde, 25 mg	30 szt.	122,8	122,8	3,2	4006,00	456350,64	113,92
Acitretinum	Neotigason, kaps., 10 mg	100 szt.	162,05	162,05	3,2	3788,00	579395,49	152,96
Acitretinum	Neotigason, kaps., 10 mg	30 szt.	54,21	49,12	8,29	1550,00	67695,75	43,67

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto lub cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba zrefundowanych opakowań	Wartość refundacji	Koszt płatnika publicznego uwzględniony w analizie
Acitretinum	Neotigason, kaps., 25 mg	100 szt.	387,29	387,29	7,62	4342,00	1661598,14	379,67
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	268,46	268,12	3,54	14685,00	3890590,20	264,92
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	67,13	67,03	3,3	12382,00	790659,86	63,83
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	134,06	134,06	3,2	17544,00	2296047,84	130,86
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	268,53	268,12	3,61	41823,00	11080770,37	264,92
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	310,64	310,64	3,2	3421,00	1053773,83	307,44
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	67,13	67,03	3,3	26927,00	1719403,81	63,83
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	134,06	134,06	3,2	48096,00	6295094,66	130,86
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	55,86	32,17	26,89	1245,00	36067,65	28,97
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	280,98	268,12	16,06	2764,00	732245,28	264,92
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	but. 50 ml	355,89	310,64	48,45	806,00	248360,90	307,44
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	76,05	67,03	12,22	4390,00	280223,30	63,83
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	145,39	134,06	14,53	7050,00	922662,27	130,86
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-	1 amp.-strz.a 0,375 ml	22,27	22,27	3,2	253,00	4836,95	19,07

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto lub cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba zrefundowanych opakowań	Wartość refundacji	Koszt płatnika publicznego uwzględniony w analizie
	strzykawce, 20 mg/ml							
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,375 ml	89,51	89,08	3,63	986,00	84925,49	85,88
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	119,38	118,77	3,81	5129,50	594468,32	115,57
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,75 ml	179,05	178,16	4,09	15889,75	2787671,08	174,96
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1 ml	238,79	237,55	4,65	15579,75	3658018,84	234,14
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,25 ml	298,47	296,93	5,81	10981,25	3222575,34	292,66
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,5 ml	358,1	356,32	6,9	799,00	281404,16	351,20
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-	12 amp.-strz.po 0,15 ml	245,38	245,38	3,84	1986,08	493828,05	241,54

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto lub cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba zrefundowanych opakowań	Wartość refundacji	Koszt płatnika publicznego uwzględniony w analizie
	strzykawce, 50 mg/ml							
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,2 ml	323,02	323,02	5,12	8702,20	2848434,07	317,90
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,25 ml	412,39	412,39	6,4	2435,17	988763,82	405,99
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,3 ml	478,29	478,29	7,68	28093,58	13619063,86	470,61
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,35 ml	572,34	572,34	8,96	2242,83	1263673,46	563,38
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,4 ml	633,54	633,54	10,24	24085,35	15467636,46	623,30
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,45 ml	732,29	732,29	11,52	964,75	695451,36	720,77
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-	12 amp.-strz.po 0,5 ml	788,79	788,79	12,8	20824,17	16651522,14	775,99

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto lub cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba zrefundowanych opakowań	Wartość refundacji	Koszt płatnika publicznego uwzględniony w analizie
	strzykawce, 50 mg/ml							
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,55 ml	892,25	892,25	14,08	176,17	154770,24	878,17
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,6 ml	972,22	972,22	15,36	1457,17	1394559,57	956,86
Methotrexatum	Methofill, tabl., 10 mg	100 tabl.	73,99	73,99	42,67	0,00	0,00	31,32
Methotrexatum	Methofill, tabl., 10 mg	50 tabl.	38,9	38,65	21,58	0,00	0,00	17,32
Methotrexatum	Methofill, tabl., 2.5 mg	100 tabl.	20,53	19,33	11,87	0,00	0,00	8,66
Methotrexatum	Methofill, tabl., 2.5 mg	50 tabl.	10,83	9,66	6,5	0,00	0,00	4,33
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	24,52	22,27	5,45	80,00	1530,28	19,07
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,2 ml	32,04	29,69	5,55	275,00	7314,03	26,49
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,25 ml	39,44	37,12	5,52	2006,00	68394,72	33,92

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto lub cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba zrefundowanych opakowań	Wartość refundacji	Koszt płatnika publicznego uwzględniony w analizie
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,3 ml	46,81	44,54	5,47	886,00	36698,59	41,34
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,35 ml	54,18	51,96	5,42	1849,00	90618,60	48,76
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,4 ml	61,28	59,39	5,09	625,00	35310,39	56,19
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,45 ml	68,37	66,81	4,76	788,00	50274,08	63,61
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	75,48	74,23	4,45	695,00	49560,65	71,03
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,55 ml	74,35	74,35	3,2	0,00	0,00	71,15
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,6 ml	89,67	89,08	3,79	7,00	601,16	85,88

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto lub cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba zrefundowanych opakowań	Wartość refundacji	Koszt płatnika publicznego uwzględniony w analizie
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,15 ml	89,67	89,08	3,79	356,00	30636,64	85,88
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	117,45	117,45	3,2	1389,75	158799,26	114,25
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,3 ml	171,91	171,91	3,2	2471,25	417119,19	168,71
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	225,78	225,78	3,41	3419,00	760378,58	222,37
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	279,09	279,09	4,27	2428,25	667378,87	274,82
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,6 ml	332,4	332,4	5,12	140,00	45820,80	327,28
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,15 ml	171,91	171,91	3,2	353,00	59559,84	168,71

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto lub cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba zrefundowanych opakowań	Wartość refundacji	Koszt płatnika publicznego uwzględniony w analizie
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,2 ml	225,78	225,78	3,41	1336,00	297104,37	222,37
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,3 ml	332,4	332,4	5,12	5788,88	1894939,59	327,28
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,4 ml	439,04	439,04	6,83	4713,75	2037682,86	432,21
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,5 ml	545,68	545,68	8,53	3642,50	1956952,13	537,15
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,6 ml	652,32	652,32	10,24	133,00	85400,88	642,08
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 10 mg	8 wstrzykiwaczy	201,83	201,83	3,41	0,00	0,00	198,42
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 12.5 mg	8 wstrzykiwaczy	249,15	249,15	4,27	0,00	0,00	244,88

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto lub cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba zrefundowanych opakowań	Wartość refundacji	Koszt płatnika publicznego uwzględniony w analizie
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg	8 wstrzykiwaczy	296,48	296,48	5,12	0,00	0,00	291,36
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 17.5 mg	8 wstrzykiwaczy	343,81	343,81	5,97	0,00	0,00	337,84
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	8 wstrzykiwaczy	391,14	391,14	6,83	0,00	0,00	384,31
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 25 mg	8 wstrzykiwaczy	485,8	485,8	8,53	0,00	0,00	477,27
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg	8 wstrzykiwaczy	580,47	580,47	10,24	0,00	0,00	570,23
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 7.5 mg	8 wstrzykiwaczy	153,95	153,95	3,2	0,00	0,00	150,75
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	41,44	38,65	24,12	59639,64	1069904,01	17,32
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	41,44	38,65	2,79	59639,64	1069904,01	17,94

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto lub cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba zrefundowanych opakowań	Wartość refundacji	Koszt płatnika publicznego uwzględniony w analizie
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	21,8	19,33	13,14	49181,00	438179,45	8,66
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	21,8	19,33	2,47	49181,00	438179,45	8,91
Methotrexatum	Metotab, tabl., 10 mg	100 tabl.	77,3	77,3	42,67	7719,00	270807,91	34,63
Methotrexatum	Metotab, tabl., 2.5 mg	100 tabl.	21,36	19,33	12,7	8514,00	74625,44	8,66
Methotrexatum	Metotab, tabl., 7.5 mg	100 tabl.	59,09	57,98	33,11	7802,00	204994,60	25,98
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	107,81	107,81	3,2	4655,00	487104,75	104,61
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	161,71	161,71	3,2	16529,25	2620629,81	158,51
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	216,14	216,14	3,41	14690,50	3125735,85	212,73
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	270,02	270,02	4,27	8743,75	2324112,59	265,75
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 30 mg	4 amp.-strz.	324,47	324,47	5,12	390,00	124551,70	319,35
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 7.5 mg	4 amp.-strz.	81,16	81,16	3,2	698,00	54467,00	77,96

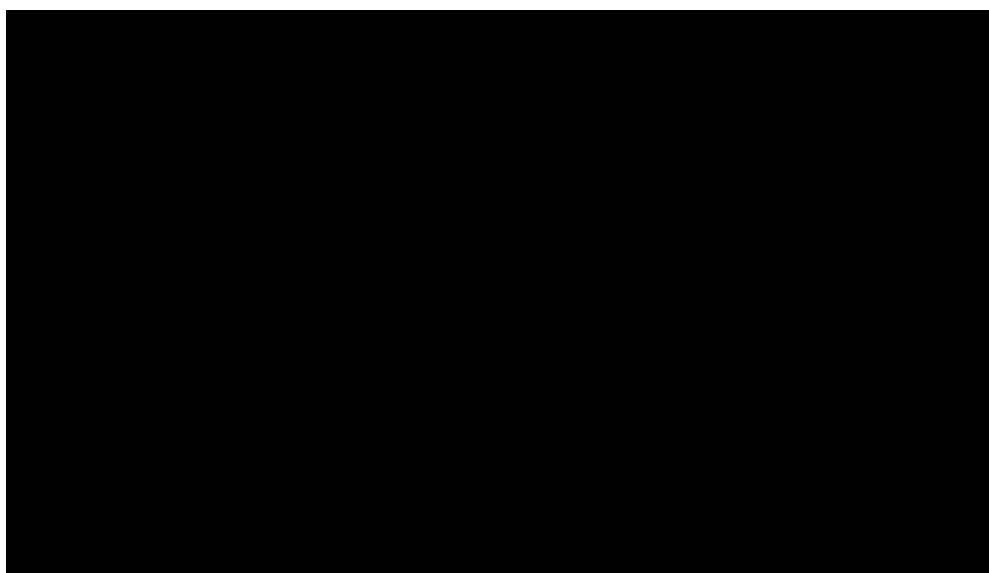
Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto lub cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba zrefundowanych opakowań	Wartość refundacji	Koszt płatnika publicznego uwzględniony w analizie
Methotrexatum	Trexan, tabl., 10 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt)	78,59	77,3	43,96	5022,00	180382,93	34,63
Methotrexatum	Trexan, tabl., 2.5 mg	100 szt. (but.)	21,81	19,33	13,15	19141,00	174068,43	8,66

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

[REDACTED]

Rysunek 15.

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 71.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Tabela 72.

[REDACTED]

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

Tabela 73.

[REDACTED]

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

Tabela 74.

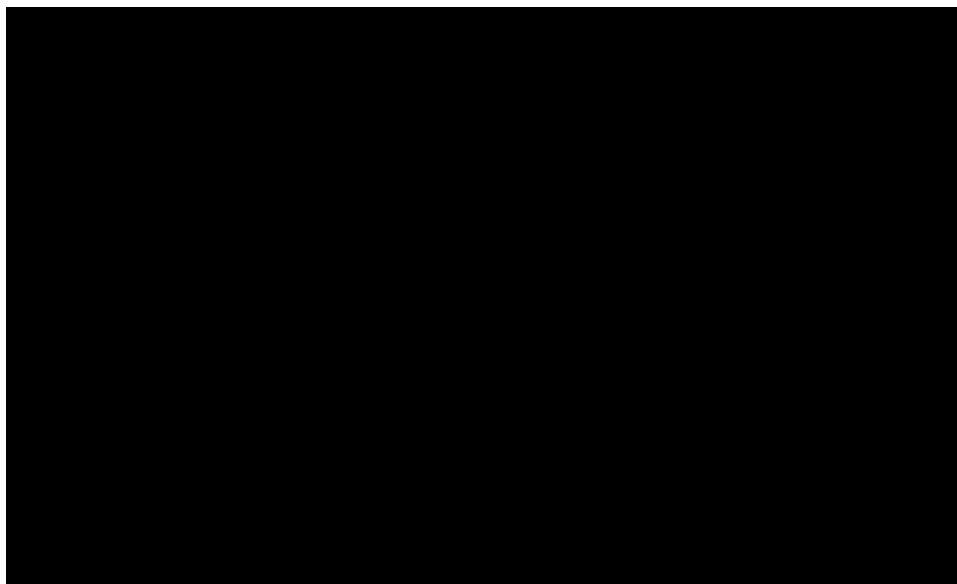
[REDACTED]

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

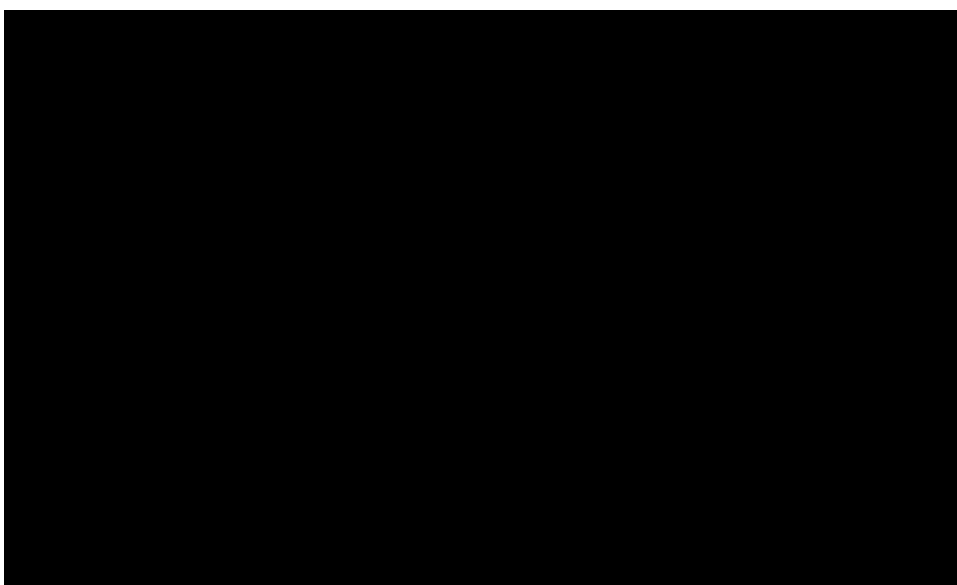
[REDACTED]

[REDACTED]

Rysunek 16.

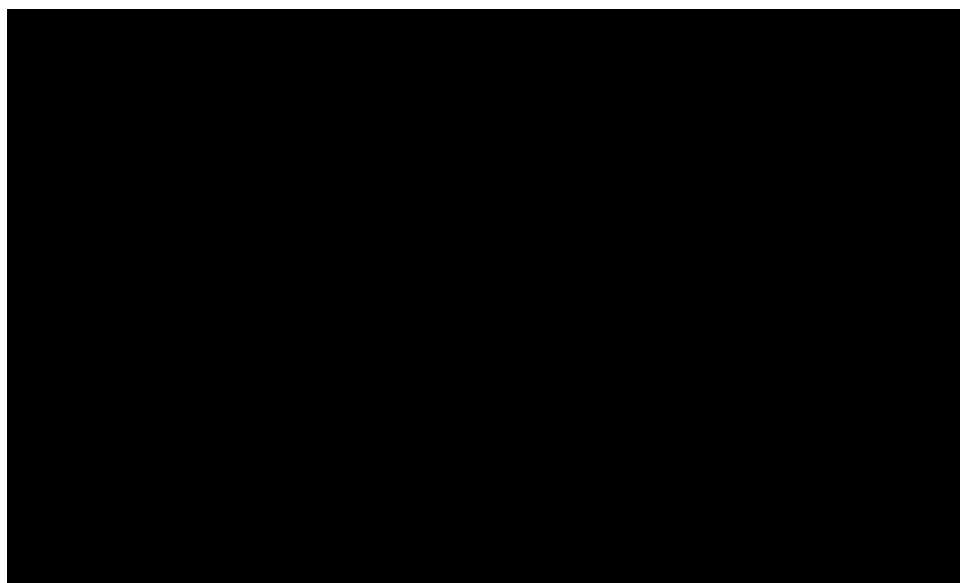


Rysunek 17.



Rysunek 18.

[Redacted]



[Redacted]

17.3.2. Dopasowanie macierzy przejścia w czasie remisji

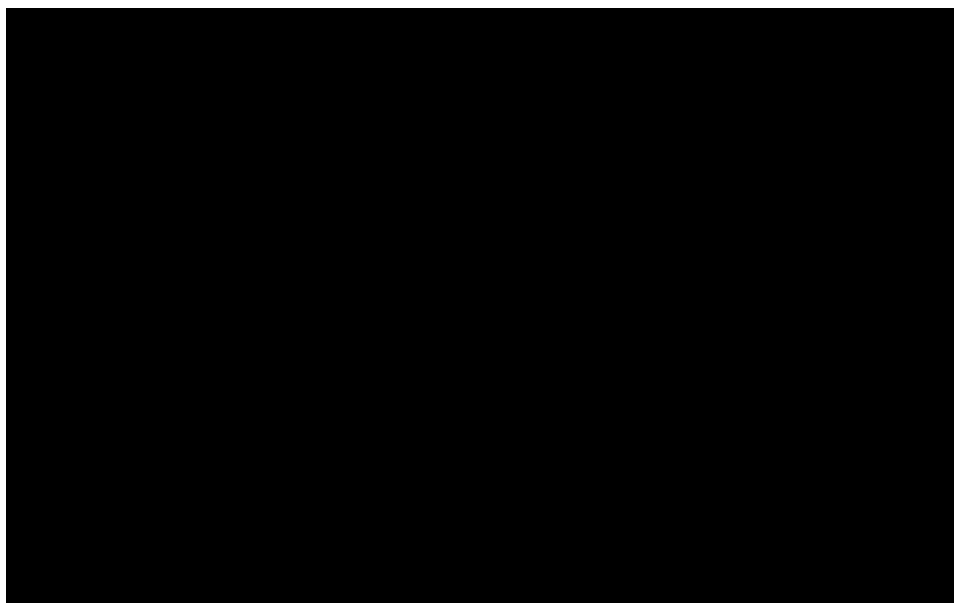
[Redacted]

[Redacted]

Tabela 75.

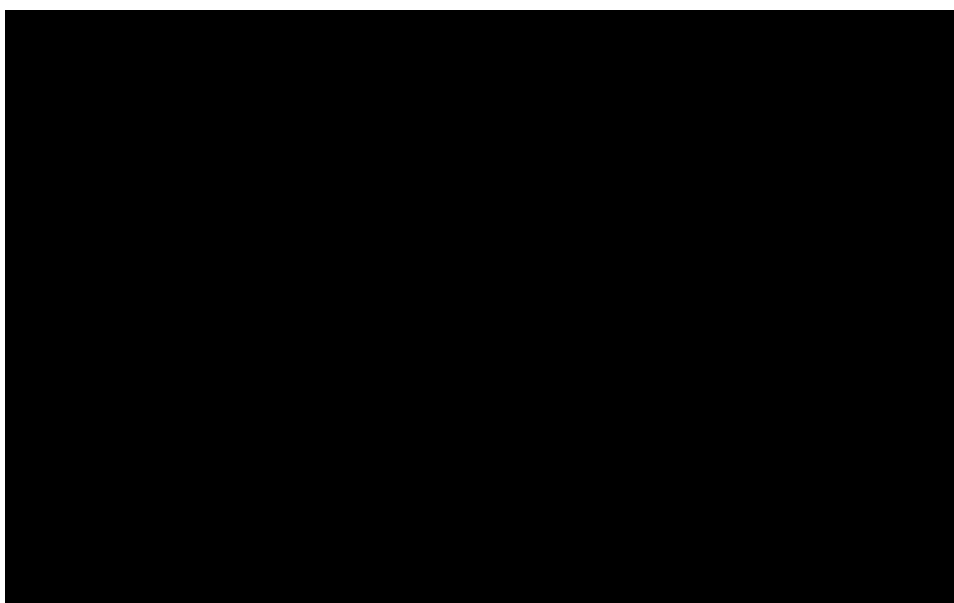
[Redacted]

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



Rysunek 20.

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text block]

Tabela 76.

[Redacted text]

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

Tabela 77.

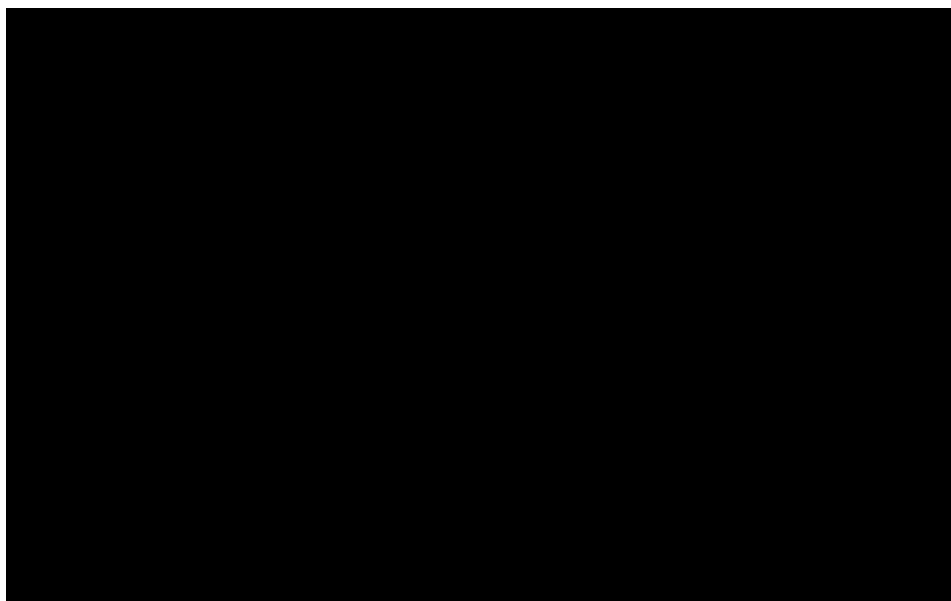
[Redacted text]

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

Rysunek 21.

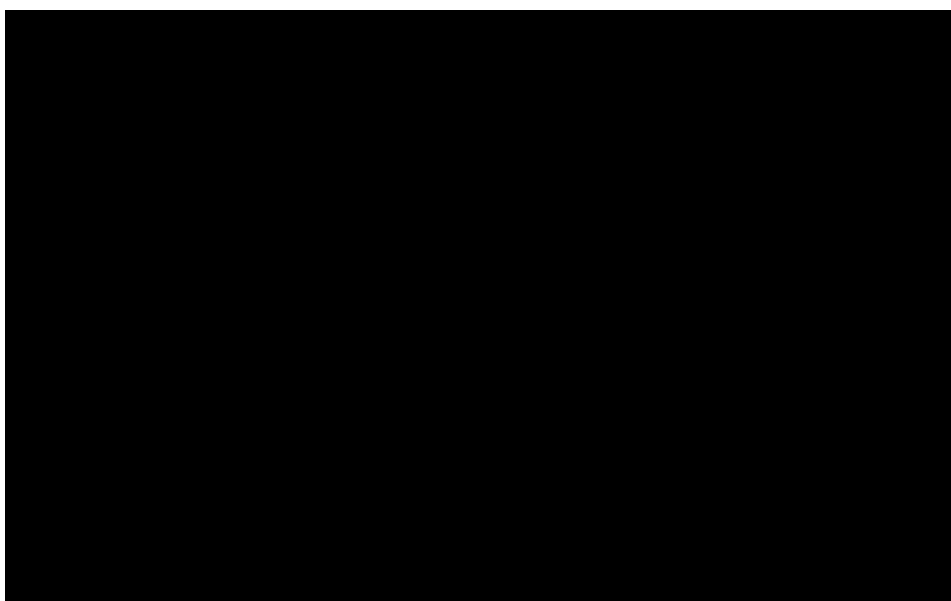
[Redacted text]

7 [Redacted text]



Rysunek 22.

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

17.3.3. Dopasowanie krzywej czasu do nawrotu choroby

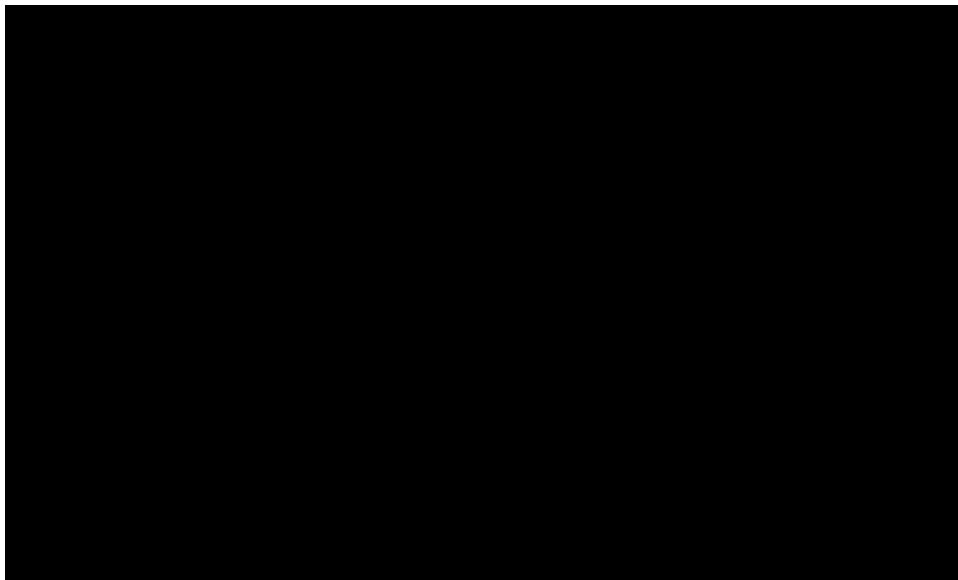
[Redacted text]

[Redacted text]

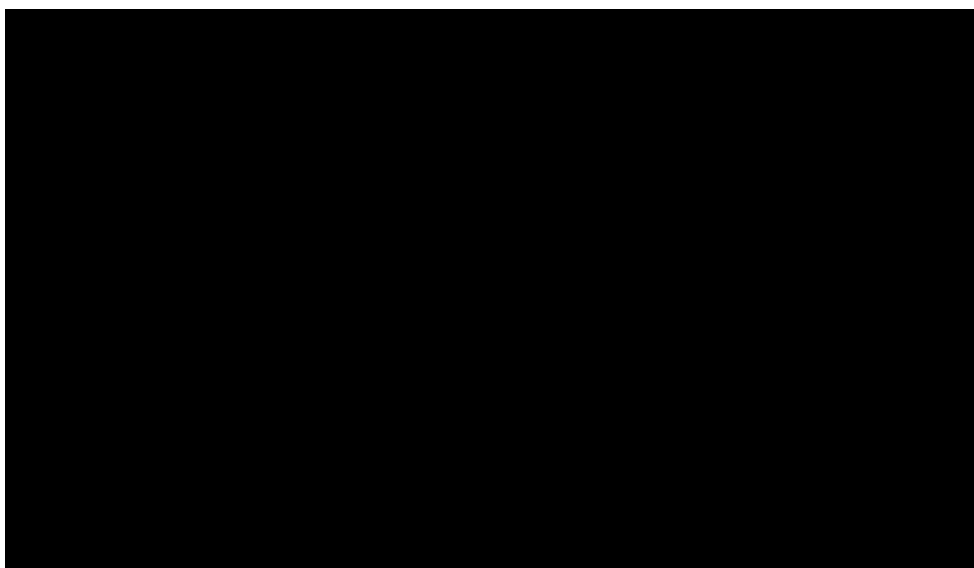
[Redacted text block]

Rysunek 23.

[Redacted text block]



[Redacted text block]

Rysunek 24.

17.4. 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.

17.4.1. 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.

17.4.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 78.

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

Data ostatniego wyszukiwania: 06.05 2019

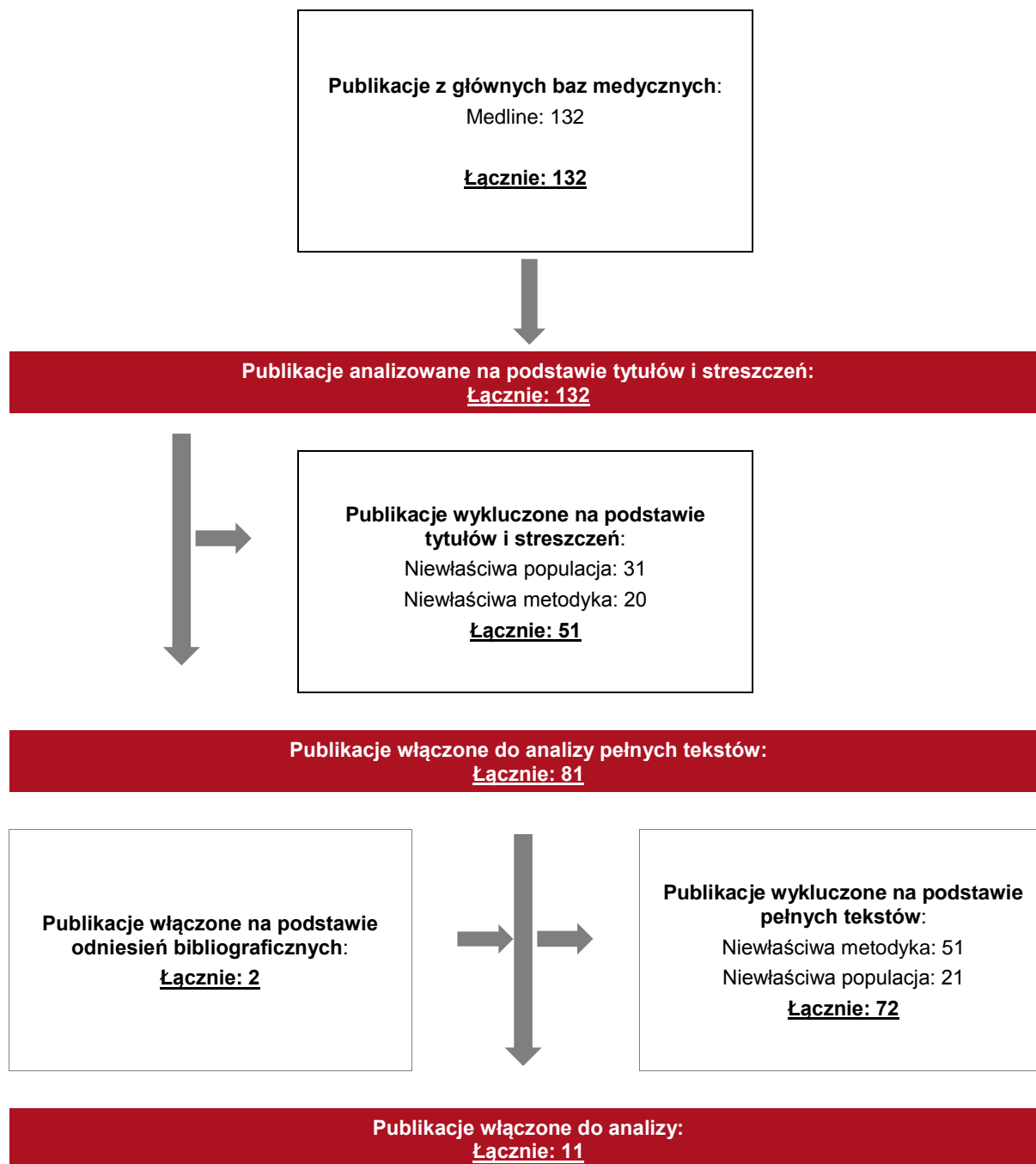
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

17.4.3. 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. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

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

Rysunek 25.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



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

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 132 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 81 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 11 publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.4.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 11 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Johansson 2018a*, *Johansson 2018b*, *Shikiar 2006*, *Hendrix 2018*, *Norlin 2017*, *Pickard 2017*, *Revicki 2008*, *Knight 2011*, *Pan 2011*, *Anis 2011* oraz *Woolacott 2007*.

Publikacja *Johansson 2018a* porównuje wyniki analizy kosztów-efektywności pacjentów chorych na umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w Wielkiej Brytanii, którzy w pierwszej linii leczenia otrzymywali iksekizumab lub sekukinumab. Porównywane dwie grupy pacjentów, oprócz różnicy w pierwszej linii leczenia, w następnej kolejności mogły mieć podawany w odpowiedniej kolejności ustekinumab, infliksimab oraz BSC. W badaniu porównano zmianę PASI pacjentów oraz ich zmianę jakości życia. Użyteczności wykorzystane w modelu, dla każdej kategorii PASI, zostały oszacowane na podstawie modelu regresji danych EQ-5D-5L pacjentów z wynikiem DLQI >10 z III fazy badania UNCOVER, dodatkowo dostosowując dane do wielkości angielskich.

Kolejne, bardzo podobne badanie *Johansson 2018b*, opisuje wyniki analizy kosztów-efektywności dla porównania iksekizumabu oraz sekukinumabu w leczeniu łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego z perspektywy hiszpańskiego płatnika publicznego, Hiszpańskiego Narodowego Systemu Zdrowia (NHS). Podobnie jak w badaniu *Johansson 2018a*, autor przedstawia wartości wzrostu użyteczności w stosunku do wartości bazowej w zależności od osiągniętej odpowiedzi na leczenie. Wartości użyteczności, podobnie jak wcześniej, zostały wzięte z badania UNCOVER a następnie dostosowane do wartości wyjściowych oraz do populacji hiszpańskiej.

Autorzy publikacji *Shikar 2006* analizują zależności pomiędzy trzema najczęściej wykorzystywanymi kwestionariuszami do pomiaru jakości życia w przypadku chorych na łuszczycę plackowatą, czyli DLQI, SF-36 oraz EQ-5D. W badaniu wzięło udział 147 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej, którzy stosowali adalimumab i placebo przez 12 tygodni. Na ich podstawie określono związek pomiędzy wynikami pomiaru jakości życia a zmianami klinicznymi ocenianymi za pomocą PASI oraz PGA. Na podstawie otrzymanych wyników autorzy wnioskują, że kwestionariusz EQ-5D daje wiarygodne wyniki

W badaniu *Hendrix 2018* oceniano wyniki ekonomiczne oraz kliniczne stosowania adalimumabu, etanerceptu, infliksymab, apremilast, ustekinumab, iksekizumab, sekukinumab oraz brodalumab w przypadku umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Stworzono model Markowa, by zasymulować wyniki mierzone w skorygowanych latach życia (QALY) oraz koszty przez okres 10 lat. Użyteczność jakiej użyto w analizie, pochodziła z kwestionariusza EQ-5D pozyskanego od 3 231 pacjentów, uczestniczących w 5 badaniach nad sekukinumabem. Niezależnie od przyjmowanego leku, w badaniu użyteczność przypisywano w zależności od procentowej poprawy wartości PASI: 90-100, 75-89, 50-74 oraz 0-50.

Badanie *Norlin 2017* bada ciężkość łuszczycy oraz jej wpływ na jakość życia populacji szwedzkiej leczonej systemowo. Dane użyte w badaniu pochodzą od 2646 pacjentów ze Szwedzkiego Rejestru Leczenia Systemowego Łuszczycy. Wszystkich chorych podzielono na dwie grupy, o niskiej aktywności choroby (PASI <10 i/lub DLQI <10) oraz o wysokiej aktywności choroby (PASI ≥10 i/lub DLQI ≥10). Grupa o wysokiej aktywności choroby była młodsza, posiadała wyższe BMI oraz większa ilość chorych paliła i posiadała jednocześnie łuszczycowe zapalenie stawów. Wskaźnikami ocenianymi w badaniu było PASI, do określenia stopnia zaawansowania choroby oraz DLQI i EQ-5D do określenia jakości życia pacjentów.

Publikacja *Pickard 2017* analizuje, czy wyniki zdrowotne kwestionariusza EQ-5D były w stanie odróżnić różne poziomy poprawy nasilenia łuszczycy po terapii. Zebrane dane pochodziły z badań nad iksekizumabem (IXE) UNCOVER-1, UNCOVER-2 oraz UNCOVER-3 skąd wyodrębniono pacjentów posiadających umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (BSA ≥10, sPGA ≥3, PASI ≥12, DLQI >10). W pierwszych 12 tygodniach trwania badania UNCOVER pacjenci zostali podzieleni na grupy, gdzie otrzymywali placebo w postaci ETN 50 mg dwa razy w tygodniu (tylko w badaniach UNCOVER-2 i UNCOVER-3), 80 mg IXE co 2 tygodnie lub 80 mg IXE co 4 tygodnie. W analizie uwzględniono punkty końcowe w postaci PASI, DLQI oraz EQ-5D, które skupiają się na różnych aspektach łuszczycy oraz korzyści z terapii. Autorzy skupiają się na zależnościach pomiędzy wskaźnikami jakości życia (EQ-5D,

DLQI) a wskaźnikiem PASI, który określa stopień zaawansowania choroby. W badaniu UNCOVER-3 dodatkowo użyto kwestionariusza EQ-PSO, gdzie dołączono dodatkowo dwie płaszczyzny związane z łuszczycą (dotyczące pewności siebie oraz uczuleń skóry), w celu dokładniejszego zbadania zmian w jakości życia.

Badanie *Woolacott 2007* jest publikacją HTA, która ocenia kliniczną efektywność, bezpieczeństwo, tolerancję oraz zawiera analizę kosztów-efektywności etanerceptu oraz efalizumabu w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej. Autorzy na potrzeby analizy zbadali zmiany użyteczności wraz ze zmianą PASI. Wykorzystali do tego dane wyniki badań nad etanerceptem, gdzie oceniano PASI oraz DLQI pacjentów. Dodatkowo, użyli wyników z bazy danych HODaR, gdzie pacjenci zostali ocenieni pod względem PASI oraz wypełniali dwa kwestionariusze, EQ-5D oraz DLQI. Następnie z tych danych oszacowano zmianę użyteczności skojarzoną ze zmianami PASI w trakcie leczenia. Autorzy znaleźli również silną zależność pomiędzy wynikami kwestionariuszy DLQI oraz EQ-5D, zapisaną następująco: $EQ-5D = 0,956 - 0,0248 * DLQI$, którą następnie wykorzystywano w kilku innych badaniach.

Publikacja *Pan 2011* porównuje analizy kosztów-użyteczności stosowania ustekinumabu oraz etanerceptu u chorych na średnią do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Dane dotyczące użyteczności zostały pobrane z badań ACCEPT, PHOENIX 1 oraz PHOENIX 2. Obydwa te badania odbywały się na populacji Kanady a pacjenci znajdowali się w podobnym stadium choroby. Na podstawie tych danych oraz analizy regresji oszacowano, jak zmiana PASI podczas leczenia wpływa na zmianę użyteczności pacjentów.

Publikacja *Revicki 2008* opisuje 16-tygodniowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie oceniające efektywność oraz bezpieczeństwo stosowania adalimumabu na 271 dorosłych pacjentach cierpiących na umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Chorzy zostali podzieleni na 3 grupy przyjmujące adalimumab, metotreksat oraz placebo, odpowiednio w stosunku 2:2:1. Pacjenci oceniali swój stan za pomocą kwestionariuszy DLQI, EQ-5D, PGA (Patient's Global Assessment) oraz PRPA (Psoriasis-Related Pruritus Assessment). W badaniu została również przeanalizowana zmiana użyteczności mierzona DLQI uzależniona od zmiany stanu klinicznego mierzonego w PASI. Na potrzeby analizy wykorzystano algorytm zmiany wartości DLQI na EQ-5D, który autorzy publikacji *Woolacott 2007* wyprowadzili podczas swojego badania i wykorzystali w tym samym celu.

W badaniu *Knight 2011* zastosowano analizę kosztów-efektywności terapii ETA oraz ADA dla chorych na umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy. Do porównania tych dwóch terapii użyto modelu Markowa, stosując 10-letni horyzont czasowy oraz perspektywę Szwedzką. Do

oszacowania użyteczności użyto tej samej zależności, którą autorzy analizy HTA *Woolacott 2007* znaleźli pomiędzy DLQI a EQ-5D w przypadku łuszczycy plackowatej. Na tej podstawie, oszacowano wyniki EQ-5D oraz zestawiono je z jednoczesnymi zmianami PASI podczas leczenia.

W publikacji *Anis 2011* porównywano kosztową użyteczność różnych terapii leczenia umiarkowanej do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w Stanach Zjednoczonych, czyli adalimumabu, alefaceptu, efalizumabu, etanerceptu oraz infliksimabu. W badaniu sklasyfikowano trzy grupy odpowiedzi na leczenie w zależności od zmiany PASI podczas leczenia, czyli brak odpowiedzi (PASI <50), średnia odpowiedź (PASI 50 ≥89) oraz dobra odpowiedź (PASI ≥90). Następnie na podstawie analizy wyników badań klinicznych 528 oraz 716 nad ciężką łuszczycą, oszacowano zmianę wartości użyteczności dla każdej z tych grup.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższych tabelach. W poniższej tabeli zamieszczono wartości jakości życia przedstawione w publikacji *Norlin 2017*, z podziałem na aktywność łuszczycy plackowatej.

Tabela 79.

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

Autor badania i rok publikacji	Grupa badanych pacjentów	Jakość życia (skala EQ-5D)	SD	Stan zdrowia (PASI)	SD	Liczba pacjentów
<i>Norlin 2017</i>	Wysoka aktywność choroby	0,63	0,29	10,20	6,78	472
	Niska aktywność choroby	0,82	0,19	2,78	2,34	2174

W tabeli poniżej przedstawiono zmiany wskaźników jakości życia w zależności od zmian PASI zamieszczonych w publikacjach *Woolacott 2007*, *Pan 2011*, *Knight 2012*, *Anis 2011*, *Hendrix 2018*, *Shikiar 2006*, *Revicki 2008*, *Johansson 2018a* oraz *Johansson 2018b*.

Tabela 80.

Przypisane wartości oraz zmiany wskaźników jakości życia w zależności od zmian PASI w wyniku leczenia, zamieszczonych w poszczególnych publikacjach

Zmiana PASI	Zmiana wskaźnika oraz zakres zmienności (SD)			
	PASI <50	PASI 50- <75	PASI 75- <90	PASI 90 -<100
<i>Woolacott 2007</i>	0,05 (0,01)	0,17 (0,04)	0,19 (0,04)	0,21 (0,05)
<i>Pan 2011</i>	0,04	0,17	0,22	0,25

Zmiana PASI	Zmiana wskaźnika oraz zakres zmienności (SD)			
	PASI <50	PASI 50- <75	PASI 75- <90	PASI 90 -<100
Knight 2012	0,101	0,201	0,232	0,232
Anis 2011	0,04 (0,02)	0,12 (0,02)	0,12 (0,02)	0,21 (0,02)
Hendrix 2018	0,109	0,193	0,226	0,264
Shikiar 2006	0,10* (0,26)	0,20 (0,21)	0,25 (0,30)	0,25 (0,30)
Revicki 2008**	0,104*	0,144	0,236	0,236
Johansson 2018a	0,012	0,100	0,131	0,144
Johansson 2018b	0,030	0,105	0,144	0,153

*Dodatkowo, w publikacji *Shikiar 2006* oraz *Revicki 2008* wyznaczono zmianę użyteczności jakości życia dla zmiany PASI <25%, równą odpowiednio -0,01 (0,26) oraz 0,017.

**Dane wielkości zostały wyznaczone na podstawie algorytmu zamieszczonego w publikacji *Woolacott 2007*, czyli $EQ-5D = 0,956 - 0,0248 * DLQI$

Poniższa tabela przedstawia zmiany wskaźników jakości życia w zależności od zmian PASI w wyniku leczenia, które zostały oszacowane w publikacji *Pickard 2017*.

Tabela 81.

Zmiany wskaźników jakości życia w zależności od zmian PASI w wyniku leczenia, zamieszczonych w publikacji *Pickard 2017*

Zmiana PASI	Zmiana wskaźnika oraz zakres zmienności			
	EQ-5D 3L UK	EQ-5D 3L US	EQ-5D 5L UK	EQ-PSO UK
PASI <50	0,029	0,018	0,029	0,027
PASI 50 - <75	0,125	0,08	0,094	0,102
PASI 75 - <90	0,166	0,121	0,130	0,151
PASI 90 - <100	0,184	0,13	0,139	0,141
PASI 100	0,189	0,135	0,141	0,200

17.5. 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.

17.5.1. 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:** ryzankizumab;
- **komparatory:** leki biologiczne: adalimumab, infliksymab, etanercept, ustekinumab, sekukinumab oraz iksekizumab;
- **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 pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.5.2. 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 82.

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

Data ostatniego wyszukiwania: 07.05.2019

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR) oraz NICE. 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 83.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie CEAR	Liczba trafień w bazie NICE
1	risankizumab	0	2
2	Skyrizi	0	0

Data ostatniego wyszukiwania: 07.05 2019

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 leków biologicznych.

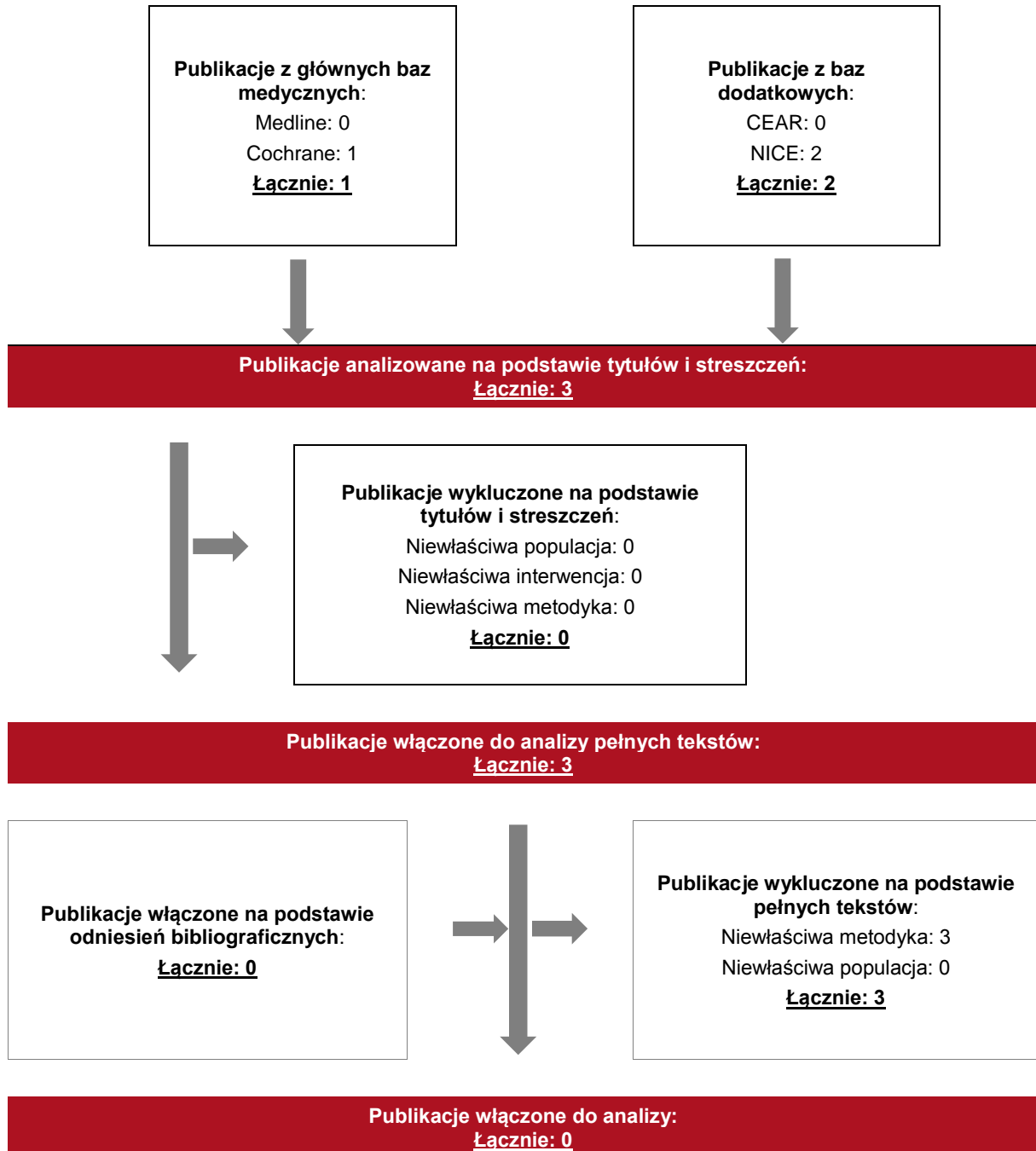
17.5.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.5.1.

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

Rysunek 26.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 3 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Cochrane odnaleziono 1 publikację;
- w bazie NICE odnaleziono 2 publikacje.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.5.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania ryzankizumabu w porównaniu z lekami biologicznymi w leczeniu łuszczycy plackowatej o postaci umiarkowanej do ciężkiej.

17.6. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Skyrizi® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. 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 tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Ryzankizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 1 immunoglobuliny G (IgG1), które z wysokim powinowactwem selektywnie **wiąże się z podjednostką p19 ludzkiej cytokiny interleukiny 23 (IL-23) bez wiązania się z IL-12** i hamuje jej interakcję z kompleksem receptora dla IL-23. IL-23 jest cytokiną zaangażowaną w

odpowieź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, ryzankizumab hamuje zależną od IL-23 sygnalizację międzykomórkową i uwalnianie cytokin prozapalnych.

Różnice w mechanizmie działania substancja względem leków obecnie refundowanych w ramach programu lekowego B.47 zaprezentowano poniżej:

- ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ , które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23 [*ChPL Stelara*®];
- iksekizumab jest przeciwciałem monoklonalnym należącym do podklasy 4 immunoglobuliny G (IgG4), które z wysokim powinowactwem (< 3 pM) i swoistością wiąże się z interleukiną 17A (zarówno IL-17A, jak i IL-17A/F) [*ChPL Taltz*®];
- sekukinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 κ , które selektywnie wiąże się i neutralizuje prozapalną cytokinę, interleukinę-17A (IL-17A) [*ChPL Cosentyx*®];
- infliksymab, adalimumab oraz etanercept należą do grupy inhibitorów TNF- α , których mechanizm działania polega na hamowaniu aktywności czynnika martwicy nowotworów [*ChPL Remsima*®, *ChPL Humira*®, *ChPL Enbrel*®].

Objęcie refundacją ryzankizumabu może nastąpić tylko w drodze utworzenie nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Skyrizi® 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*.

Dodatkowo w przypadku leku Skyrizi® nie są także spełnione warunki określone w art. 15, ust. 3, pkt 1 i 3 *Ustawy o refundacji*. Nie ma to jednak wpływu na utworzenie odrębnej grupy limitowej. Zapis punktu 1 („[...] w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”) dotyczy tylko sytuacji, w której lek zawierający daną substancję czynną jest już refundowany (ale jest to lek o innej drodze podania lub innej postaci farmaceutycznej niż lek wnioskowany). Zapisy punktu 3 dotyczą wyłącznie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia. Lek Skyrizi® nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia.

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

Tabela 84.
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 - 12.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.5
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 10.1
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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. 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 17.4
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 11.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 11.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, 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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <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.	<p>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)</p>	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. Porównanie schematów leczenia w Programie lekowym	19
Tabela 2. Dane demograficzne.....	22
Tabela 3. Wartość HR dla ciężkiej łuszczycy plackowatej	23
Tabela 4. Przeciętne ryzyko zgonu.....	24
Tabela 5. Macierz przejścia dla RIS	25
Tabela 6. Macierz przejścia dla UST	25
Tabela 7. Macierzy przejścia w remisji po RIS w tygodniach 0-11 od zakończenia leczenia.	26
Tabela 8. Oszacowanie macierzy przejścia w remisji po RIS od 12 tygodnia od zakończenia leczenia.....	26
Tabela 9. Oszacowanie macierzy przejścia w remisji po UST od zakończenia leczenia.	26
Tabela 10. Macierz przejścia dla BSC	26
Tabela 11. Prawdopodobieństwo nawrotu na cykl.....	27
Tabela 12. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych	28
Tabela 13. Przeciętne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych na cykl.....	29
Tabela 14.  	32
Tabela 15. 	33
Tabela 16.  	33
Tabela 17.  	34

Tabela 18. [REDACTED]	34
Tabela 19. Użyteczność bazowa	35
Tabela 20. Wzrost użyteczności związany z odpowiedzią na leczenie	36
Tabela 21. Różnica pomiędzy użytecznością dla PASI 100 a średnią dla PASI 90+	37
Tabela 22. Różnica pomiędzy użytecznością dla PASI 100 a średnią dla PASI 90+	39
Tabela 23. Wzrost użyteczności związany z odpowiedzią na leczenie	39
Tabela 24. Przeciętny wzrost użyteczności związany z odpowiedzią na leczenie w analizie wrażliwości	40
Tabela 25. Bonus do użyteczności w stanie PASI 90+	40
Tabela 26. Odsetek pacjentów z PASI 100 w badaniach Ultimma-1 i -2	41
Tabela 27. Bonus do użyteczności związany z całkowitą odpowiedzią na leczenie przypisany do poszczególnych terapii	42
Tabela 28. Rozkład pacjentów ze względu na PASI w grupie PASI 75-	42
Tabela 29. Obniżka użyteczności związana z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie przypisana do poszczególnych terapii	43
Tabela 30. Użyteczności w analizie podstawowej w zależności od stanu i terapii	43
Tabela 31. Obniżka użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	44
Tabela 32. Liczba lat wolnych od objawów choroby (tj. liczba lat życia z odpowiedzią PASI 100)	45
Tabela 33. Liczba lat życia z odpowiedzią PASI 90+	45
Tabela 34. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	46
Tabela 35. Cena leku Skyrizi®, 2x75 mg (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)	47
Tabela 36. Koszty leków biologicznych (PLN) w zależności od długości terapii	48






Tabela 37. Koszt wydania leków biologicznych (raz na 3 miesiące)	48
Tabela 38. Koszty poszczególnych zdarzeń niepożądanych (PLN)	49
Tabela 39. Średni koszt zdarzeń niepożądanych.....	50
Tabela 40. Ryczałt za diagnostykę i monitorowanie w <i>Programie lekowym</i>	50
Tabela 41. Koszt monitorowania w <i>Programie lekowym</i>	50
Tabela 42. Odsetek pacjentów stosujących dane technologie medyczne po leczeniu biologiczny wg badania Fonia 2010	51
Tabela 43. Średni koszt (PLN) stosowania danych technologii medycznych po leczeniu biologicznym w przeliczeniu na cykl w zależności od stanu w modelu	51
Tabela 44. Średni koszt (PLN) fototerapii w przeliczeniu na jednego pacjenta w zależności od stanu w modelu	52
Tabela 45. Koszty monitorowania związane z leczeniem BSC	53
Tabela 46. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	53
Tabela 47. Zestawienie wyników analizy podstawowej w perspektywie płatnika publicznego	56
Tabela 48. Zestawienie wyników analizy kosztów-użyteczności w perspektywie wspólnej ...	57
Tabela 49. Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie płatnika publicznego	59
Tabela 50. Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie wspólnej	59
Tabela 51. 	62
Tabela 52.  	63
Tabela 53.  	64

Tabela 54.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	64
Tabela 55.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	65
Tabela 56.	Podsumowanie analizy wrażliwości	67
Tabela 57.	Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	70
Tabela 58.	Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego	73
Tabela 59.	Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	78
Tabela 60.	[REDACTED]	79
Tabela 61.	[REDACTED]	80
Tabela 62.	Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości	81
Tabela 63.	Wyniki walidacji wewnętrznej	84
Tabela 64.	Porównanie modeli w analizach ekonomicznych	86
Tabela 65.	Liczba pacjentów rozpoczynających leczenie ustekinumabem – dane z bazy SMPT	92
Tabela 66.	Liczba pacjentów leczonych ustekinumabem – dane z <i>Protokołów Zespołu Koordynacyjnego</i> i modelu ekonomicznego	95
Tabela 67.	Dawkowanie leków	102
Tabela 68.	Ceny leków refundowanych	105
Tabela 69.	Koszt substancji w przeliczeniu na jednostkę (PLN)	119

Tabela 70.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	119
Tabela 71.	[REDACTED]	124
Tabela 72.	[REDACTED]	124
Tabela 73.	[REDACTED]	124
Tabela 74.	[REDACTED]	125
Tabela 75.	[REDACTED]	
	[REDACTED]	127
Tabela 76.	[REDACTED]	129
Tabela 77.	[REDACTED]	129
Tabela 78.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	133
Tabela 79.	Wartości pomiaru jakości życia oraz stany zdrowia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	139
Tabela 80.	Przypisane wartości oraz zmiany wskaźników jakości życia w zależności od zmian PASI w wyniku leczenia, zamieszczonych w poszczególnych publikacjach	139
Tabela 81.	Zmiany wskaźników jakości życia w zależności od zmian PASI w wyniku leczenia, zamieszczonych w publikacji <i>Pickard 2017</i>	140
Tabela 82.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	142
Tabela 83.	Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	142

Tabela 84. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....147

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	20
Rysunek 2. Czas do nawrotu choroby	28
Rysunek 3. Rozkład pacjentów w ramieniu RIS.....	55
Rysunek 4. Rozkład pacjentów w ramieniu UST.....	55
Rysunek 5. [REDACTED].....	60
Rysunek 6. Wpływ horyzontu czasowego na wynik analizy w wersji z RSS.....	77
Rysunek 7. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości.....	82
Rysunek 8. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora	82
Rysunek 9. Rozkład pacjentów w ramieniu RIS przy braku ograniczeń terapii	90
Rysunek 10. Rozkład pacjentów w ramieniu UST przy braku ograniczeń terapii	91
Rysunek 11. Liczba zrefundowanych opakowań UST w latach 2013-2018 – ocena skuteczności tylko podczas pierwszej kwalifikacji	93
Rysunek 12. Liczba zrefundowanych opakowań UST w latach 2013-2018 – ocena skuteczności w trakcie każdego cyklu terapii	93
Rysunek 13. Liczba pacjentów stosujących UST na podstawie modelu ekonomicznego – skuteczność oceniana tylko w pierwszym cyklu terapii.	94
Rysunek 14. Liczba pacjentów stosujących UST na podstawie modelu ekonomicznego – skuteczność oceniana w każdym cyklu terapii	95

Rysunek 15. [REDACTED]	121
Rysunek 16. [REDACTED]	125
Rysunek 17. [REDACTED]	126
Rysunek 18. [REDACTED]	126
Rysunek 19. [REDACTED]	128
Rysunek 20. [REDACTED]	128
Rysunek 21. [REDACTED]	130
Rysunek 22. [REDACTED]	130
Rysunek 23. [REDACTED]	131
Rysunek 24. [REDACTED]	132
Rysunek 25. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	135
Rysunek 26. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	144

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Dane dostarczone przez Zamawiającego	Dane otrzymane od Zamawiającego w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej.
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (01.2014 r.-03.2019r.)
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Fonia 2010	Fonia A., Jackson K., Lereun C. i in., <i>A retrospective cohort study of the impact of biologic therapy initiation on medical resource use and costs in patients with moderate to severe psoriasis</i> . Br J Dermatol. 2010 Oct;163(4):807-16
Gelfand 2007	Gelfand J.M., Troxel A.B., Lewis J.D. i in., <i>The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study</i> . Arch Dermatol. 2007 Dec;143(12):1493-9.
GID-TA10349	NICE, <i>Risankizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis (ID1398)</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10349 , (dostęp online: 27.05.2019)
Gordon 1999	Gordon P.M., Diffey B.L., Matthews J.N., i in. <i>A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis</i> . J Am Acad Dermatol. 1999 Nov;41(5 Pt 1):728-32.
Gordon 2018	Gordon K.B., Strober B., Lebwohl M. i in., <i>Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials</i> . Lancet. 2018 Aug 25;392(10148):650-661
Hendrix 2018	Hendrix N., Ollendorf D.A., Chapman R.H. i in., <i>Cost-Effectiveness of Targeted Pharmacotherapy for Moderate to Severe Plaque Psoriasis.</i> , J Manag Care Spec Pharm. 2018 Dec;24(12):1210-1217
Johansson 2018a	Johansson E., Hartz S., Kiri S. i in., <i>Cost-effectiveness analysis of sequential biologic therapy with ixekizumab versus secukinumab as first-line treatment of moderate-to-severe psoriasis in the UK</i> , J Med Econ. 2018 Aug;21(8):810-820
Johansson 2018b	Johansson E., Nuñez M., Svedbom A. i in., <i>Cost effectiveness of ixekizumab versus secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in Spain</i> , Clinicoecon Outcomes Res. 2018; 10: 747–759.
Jones 2005	Jones M.T., <i>Estimating Markov Transition Matrices Using Proportions Data: An Application to Credit Risk</i> , IMF Working Paper WP/05/219, November 2005
Knight 2011	Knight C., Mauskopf J., Ekelund M. i in., <i>Cost-effectiveness of treatment with etanercept for psoriasis in Sweden</i> . Eur J Health Econ. 2012 Apr;13(2):145-56.
Lee 1970	MacRae E.C., <i>Estimation of Time-Varying Markov Processes with Aggregate Data</i> , Econometrica, 1977, Vol. 45, issue 1 (January), pp. 183–98
MacRae 1977	Lee, T. C., G. G. Judge, A. Zellner, <i>Estimating the Parameters of the Markov Probability Model From Aggregate Time Series Data</i> (Amsterdam: North Holland) , 1970
NICE Secukinumab	National Institute for Health and Care Excellence, Final appraisal determination, <i>Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/ta350/documents/secukinumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-final-appraisal-determination-document2 , Maj 2015, (dostęp 30.05.2019)
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Noe 2018	Noe M., Shin D., Wan M., I in., <i>Objective Measures of Psoriasis Severity Predict Mortality: A Prospective Population-Based Cohort Study.</i> , J Invest Dermatol. 2018 Jan;138(1):228-230

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Norlin 2017	Norlin J.M., Calara P.S., PeRSAon U. i in., <i>Real-world outcomes in 2646 psoriasis patients: one in five has PASI \geq10 and/or DLQI \geq10 under ongoing systemic therapy</i> , J Dermatolog Treat 2017; 28(6):500-504
Obwieszczenie Prezesa GUS	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
Okubo 2019	Okubo Y., Ohtsuki M., Morita A., <i>Long-term efficacy and safety of secukinumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: 3-year results of a double-blind extension study.</i> , J Dermatol. 2019 Mar;46(3):186-192.
Pan 2011	Pan F., Brazier N.C., Shear N.H. i in., <i>Cost utility analysis based on a head-to-head Phase 3 trial comparing ustekinumab and etanercept in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a Canadian perspective.</i> , Value Health. 2011 Jul-Aug;14(5):652-656
Papp 2017	Papp K., Blauvelt A., Bukhalo M., i in., <i>Risankizumab versus ustekinumab for moderate to severe plaque psoriasis</i> , The New England Journal of Medicine 2017, 376(16): 1551-1560
Pickard 2017	Pickard A.S., Gooderham M., Hartz W. i in., <i>EQ-5D health utilities: exploring ways to improve upon responsiveness in psoriasis</i> , J Med Econ 2017; Jan;20(1):19-27
Program lekowy	Program lekowy „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej” (ICD-10 L 40.0) regulowany załącznikiem B.47 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2019 r.
Protokoły Zespołu Koordynacyjnego	Łuszczycyca plackowata – protokoły: http://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/leczenie-biologiczne-w-luszczycy-plackowatej-protokoly-z-posiedzen,10.html (dostęp 31.07.2019 r.), Leczenie Biologiczne w Łuszczycy Plackowatej - protokoły z posiedzeń: http://www.nfz.gov.pl/dla-swiaadczeniodawcy/zespoly-koordynujace/leczenie-biologiczne-w-luszczycy-plackowatej-protokoly-z-posiedzen,10.html (dostęp 31.07.2019 r.)
Revicki 2008	Revicki D., Willian M.K., Saurat J.H. i in., <i>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</i> , Br J Dermatol, 2008, 158(3): 549-57
Rodgers 2011	Rodgers M., Epstein D., Bojke L., i in., <i>Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation</i> . Health Technol Assess. 2011 Feb;15(10):i-xxi
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	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
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Shikiar 2006	Shikiar R., Willian M., Okun M. i in., <i>The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study</i> , Health and Quality of Life Outcomes 2006, 4:71
Skov 2018	Skov L., Thomsen S.F., Kristensen L.E. i in. <i>Cause-specific mortality in patients with psoriasis and psoriatic arthritis</i> . Br J Dermatol. 2019 Jan;180(1):100-107, Epub 2018 Sep 26.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Sprawozdania NFZ	Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia, http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/ (data dostępu: 31.07.2019 r.)
Tolley 2013	Tolley K., Goad C., Yi I. i in., Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia, <i>Eur J Health Econ</i> 2013, 14(5);749-59
Ustawa o refundacji	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
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Vollenbroek 2018	Busger Op Vollenbroek F.T.M., Doggen C.J.M., Janssens R.W.A., I in., <i>Dermatological guidelines for monitoring methotrexate treatment reduce drug-survival compared to rheumatological guidelines.</i> , <i>PLoS One</i> . 2018 Mar 23;13(3):e0194401
WHO	World Health Organization, https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
Woolacott 2007	Woolacott N, Hawkins N, Mason A i in. <i>Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review</i> . <i>Health Technol Assess</i> . 2006 Nov;10(46):1-iv.
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie Prezesa NFZ nr 88/2019/DSOZ	Zarządzenie Nr 88/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 30/2019/DGL	Zarządzeniem Prezesa NFZ 30/2019/DGL z dnia 14 marca 2019 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowe
Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 77/2019/DGL	Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 77/2019/DGL z dnia 27 czerwca 2019 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne