



IGNORANTIA NOCET

Ilumetri® (tyltrakizumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.0

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

Przygotowano dla:
Almirall Sp. z o. o.

Warszawa, 5.12.2019

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

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	12
2. Strategia analityczna.....	13
3. Perspektywa	13
4. Horyzont czasowy	14
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	14
6. Technika analityczna.....	16
7. Modelowanie.....	17
7.1. Struktura modelu.....	18
7.2. Dane demograficzne	21
7.1. Prawdopodobieństwo zgonu	21
7.2. Modelowanie efektów zdrowotnych.....	23
7.2.1. W trakcie leczenia biologicznego.....	23
7.2.1. Po niepowodzeniu terapii	25
7.2.2. W czasie remisji	25
7.3. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych	35
7.4. Jakość życia w modelu Markowa	37
7.4.1. Użyteczność na podstawie badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.....	38

7.5. Dane do analizy kosztów-efektywności	44
7.6. Dyskontowanie.....	45
8. Analiza kosztów.....	45
8.1. Tyltrakizumab.....	46
8.2. Koszt leczenia biologicznego	47
8.2.1. Koszty leków biologicznych	47
8.2.2. Koszty podania leków biologicznych	51
8.2.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	51
8.2.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia w <i>Programie lekowym</i>	52
8.3. Koszty leczenia standardowego	53
8.3.1. Koszty leków	53
8.3.2. Koszty fototerapii.....	54
8.3.3. Koszty przepisania i podania leków	54
8.3.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia standardowego	55
9. Założenia i dane wejściowe	55
10. Wyniki analizy.....	57
10.1. Analiza podstawowa	57
10.1.1. Porównanie TIL vs ETA.....	58
10.1.2. Porównanie TIL vs ADA	60
10.1.3. Porównanie TIL vs UST	62

10.1.1. Porównanie TIL vs INF	64
10.1.2. Porównanie TIL vs SEK	66
10.1.1. Porównanie TIL vs IKS.....	68
10.1.2. Podsumowanie analizy podstawowej	69
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	70
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	72
11.1. Analiza wartości skrajnych	72
11.1.1. TIL versus ETA	74
11.1.2. TIL versus ADA.....	78
11.1.3. TIL versus UST	82
11.1.4. TIL versus INF.....	86
11.1.5. TIL versus SEK	90
11.1.6. TIL versus IKS.....	93
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	97
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	97
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	98
13. Walidacja modelu	99
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	99
13.2. Walidacja konwergencji.....	101
13.3. Walidacja zewnętrzna	106
14. Ograniczenia i założenia	111

15. Podsumowanie i wnioski końcowe	113
16. Dyskusja	114
17. Załączniki	114
17.1. Dawkowanie leków.....	114
17.2. Odsetek chorych stosujących tylindakizumab w dawce 200 mg.....	117
17.3. Ceny leków	118
17.4. Analiza statystyczna.....	127
17.4.1. Dopasowanie macierzy przejścia do efektów zdrowotnych TIL 100.....	127
17.4.2. Dopasowanie macierzy przejścia w czasie remisji.....	134
17.5. Kalibracja macierzy przejścia w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej	137
17.5.1. Metodyka kalibracji macierzy przejścia.....	137
17.5.2. Obliczenia	139
17.5.3. Obsługa wyjątków	142
17.5.4. Zestawienie wyników kalibracji.....	142
17.5.1. Walidacja macierzy przejścia	142
17.6. Dane z metaanalizy sieciowej	144
17.7. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	146
17.7.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	146
17.7.2. Strategia wyszukiwania	147
17.7.3. Selekcja badań.....	147
17.7.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	150

17.7.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	150
17.8. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	155
17.8.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	155
17.8.2. Strategia wyszukiwania	156
17.8.3. Selekcja badań.....	157
17.8.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	159
17.8.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	159
17.9. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	159
17.10. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	161
18. Spis tabel	164
19. Spis rysunków	170
20. Bibliografia.....	172

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
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Tylindakizumab jest lekiem biologicznym, który należy do grupy inhibitorów interleukiny 23 (IL-23). Terapię tylindakizumabem charakteryzuje skuteczność podobna do innych leków biologicznych oraz długi czas do nawrotu choroby po zakończeniu leczenia.

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce tylindakizumabu (Ilumetri®) w leczeniu chorych na umiarkowaną i ciężką postać łuszczycy plackowatej. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy z umiarkowaną i 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 tylindakizumab porównano z komparatorami wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. etanerceptem, adalimumabem, infliksymabem, ustekinumabem, iksekizumabem i sekukinumabem.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następujących badań klinicznych: reSURFACE 1 i reSURFACE 2, przy pomocy których bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

Do oceny opłacalności stosowania tylindakizumabu względem komparatorów wykonano analizę użyteczności kosztów (CUA) oraz kosztów efektywności (CEA). W ramach CUA oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). W ramach CEA oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), który wyznaczono jako koszt uzyskania dodatkowego roku życia z odpowiedzią na poziomie PASI 90.

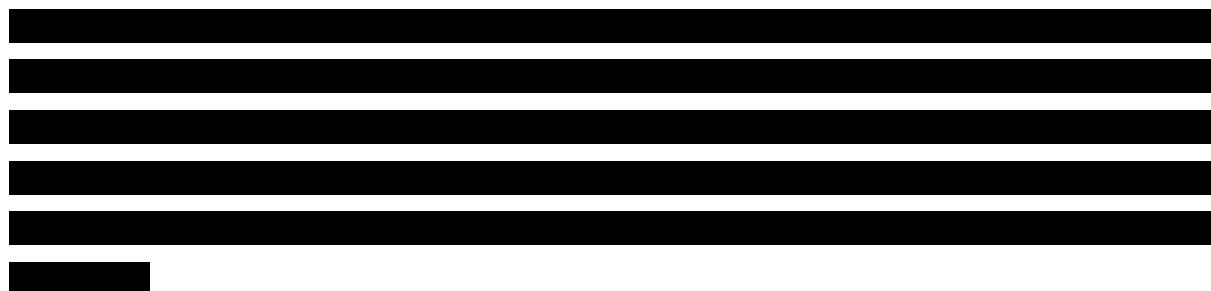
W przeglądzie systematycznym zidentyfikowano 11 badań do oceny jakości życia w stanach zdrowia uwzględnionych w modelu, jednak szacowania użyteczności dla jednakowo zdefiniowanych stanów w odnalezionych badaniach różniły się między sobą. Z uwagi na ograniczenia odnalezionych badań do oceny jakości życia (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 komparatory odpowiednie 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. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 30-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]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text block]

[Redacted text block]

¹ [Redacted footnote text]

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce tyldrakizumabu (Ilumetri®) 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:

- ⊗ tyldrakizumab (TIL).

Komparator:

- ⊗ etanercept (ETA),
- ⊗ ustekinumab (UST),
- ⊗ infliksymab (INF),
- ⊗ sekukinumab (SEK),
- ⊗ iksekizumab (IXE).

Wyniki:

- ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊗ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊗ lat życia skorygowanych o jakość,
 - ⊗ 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 modelu Markowa, w którym uwzględniono wyniki randomizowanych badań klinicznych reSURFACE 1 i reSURFACE 2 oraz metaanalizy sieciowej.

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. Dodatkowo, wykonano analizę przy zastosowaniu techniki 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 z odpowiedzią na poziomie PASI 90. 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.

Ze względu na fakt, że terapia może być wielokrotnie powtarzana w trakcie życia chorego, w modelu uwzględniono horyzont 30 letni.

Należy zwrócić uwagę, że w analizach ekonomicznych dla leków biologicznych wykonywanych za granicą modelowanie wykonywano 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 (patrz rozdział 13.2., Tabela 77.).

W związku z powyższymi faktami, 30-letni horyzont czasowy uznano za wystarczająco długi do oceny opłacalności.

5. Ocena wyników zdrowotnych

Skuteczność kliniczna

W ramach *Analizy klinicznej* przedstawiono wyniki dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych *reSURFACE 1* i *reSURFACE 2* oraz badania *Papp 2015*, przy czym jedynym badaniem zawierającym porównanie TIL z aktywnym komparatorem było badanie *reSURFACE 2*, dlatego zdecydowano o włączeniu do analizy głównej wyłącznie tego badania, natomiast wyniki pozostałych badań zostaną wykorzystane w NMA. Dodatkowo, do analizy włączono publikację *Reich 2019*, na podstawie której przedstawiono skumulowane

wyniki skuteczności i bezpieczeństwa TIL z badań *reSURFACE 1* i *reSURFACE 2* dla maksymalnego aktualnie dostępnego okresu obserwacji, tj. do 148 tygodni.

Oceny skuteczności TIL dokonano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- ⊕ **odpowiedź na leczenie:**
 - ⊗ oceniana w skali PASI (PASI 50, PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100);
- ⊕ **aktywność choroby:**
 - ⊗ zmiana nasilenia choroby w skali PGA;
- ⊕ **ocena jakości życia:**
 - ⊗ oceniania w skali DLQI;

Analiza kliniczna wykazała, że tyltrakizumab jest lekiem o udowodnionej skuteczności oraz akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Analiza skuteczności TIL w dawkach 100 mg i 200 mg wykazała, że jest on lekiem skuteczniejszym od etanerceptu w zakresie kluczowych efektów zdrowotnych, zarówno w czasie 12, jak i 28 tygodni. [REDACTED]

[REDACTED] W trakcie analizy porównawczej efektów leczenia uzyskanych w krótszym i dłuższym okresie obserwacji zaobserwowano wyraźny trend, w którym skuteczność TIL w zakresie odpowiedzi PASI jest zauważalnie wyższa w dłuższym okresie obserwacji w porównaniu z tą, jaką odnotowywano w krótszym okresie obserwacji, co znajduje odzwierciedlenie w zapisie zawartym w ChPL Ilumetri® o ocenie odpowiedzi na leczenie TIL w czasie 28 tyg. Dla komparatorów, nawet w przypadku wzrostu efektu, nie jest on tak znaczący jak w przypadku TIL a m.in. w przypadku INF wydaje się słabnąć z czasem.

Na podstawie zgromadzonych w analizie danych dotyczących bezpieczeństwa w pełni uzasadnione jest wnioskowanie o korzystnym profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Ilumetri®. Nie wykazano zwiększonego ryzyka występowania nowotworów, zaburzeń sercowo-naczyniowych czy też innych poważnych zaburzeń.

Wyniki skuteczności uzyskane w okresie do 148 tygodni wskazują na wysokie odsetki chorych, u których uzyskana po 28 tygodniach odpowiedź na leczenie utrzymuje się w długim okresie obserwacji. Z kolei analiza bezpieczeństwa w czasie 148 tygodni jednoznacznie wskazuje na

niską częstość występowania poszczególnych zaburzeń i daje podstawy do wnioskowania o korzystnym profilu bezpieczeństwa tyltrakizumabu.

Ponadto analiza danych przeprowadzona dla czasu do wystąpienia nawrotu choroby wskazują, że uzyskany w trakcie leczenia efekt zdrowotny jest trwały i utrzymuje się długo po zakończeniu leczenia.

Na podstawie powyższych danych można wnioskować, iż zakończenie terapii łuszczycy w ramach Programu lekowego po maksymalnie 96 tygodniach nie jest jednoznaczne z utratą odpowiedzi na leczenie uzyskanej w trakcie udziału w nim. Należy zatem stwierdzić, że dla chorego w ramach oceny skuteczności zastosowanego leczenia kluczowa jest indukcja adekwatnej odpowiedzi na leczenie i utrzymanie jej w trakcie leczenia a następnie uzyskanie jak najdłuższego czasu trwania remisji choroby po zaprzestaniu terapii. Wraz z dobrym profilem bezpieczeństwa stosowanego leku są to kwestie stanowiące o wymiernych korzyściach, jakie chory może uzyskać z terapii tyltrakizumabem.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie leku Ilumetri® w praktyce klinicznej w Polsce w ramach Programu lekowego dotyczącego leczenia łuszczycy plackowatej.

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy TIL a ETA 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).

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 49 008 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **147 024 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. Leczenie w programie lekowym B.47 (dalej zwanym *Programem lekowym*) charakteryzuje się określonym maksymalnym czasem stosowania leku oraz czasem oceny skuteczności leczenia, po którym podejmowana jest decyzja o kontynuacji terapii lub wykluczeniu pacjenta. W tabeli poniżej przedstawiono porównywane schematów leczenia poszczególnymi lekami.

Tabela 1.
Porównanie schematów leczenia lekami biologicznymi

Parametr	Maksymalna długość leczenia (liczba tygodni)	Czas do oceny skuteczności leczenia (liczba tygodni)
TIL	96	28
ADA	96	28
ETA	96	12
INF	96	14
UST	96	28
SEK	96	28
IKS	96	16

W modelu ekonomicznym, w którym każda z technologii jest stosowana przez 96 tygodni. 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.

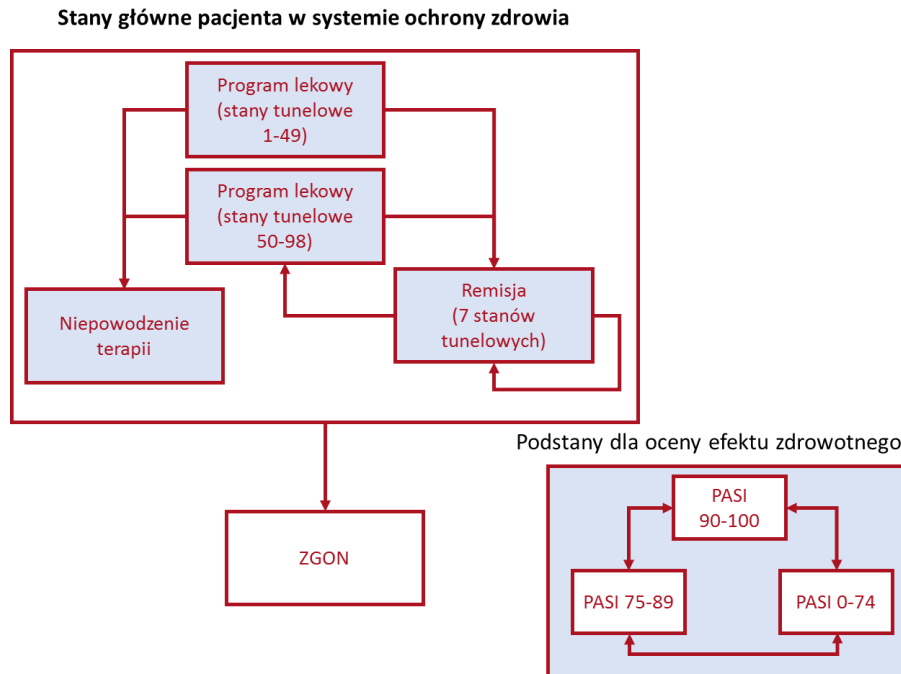
Model ekonomiczny umożliwia zmianę maksymalnej długości każdej terapii oraz zmianę liczby tygodni do oceny skuteczności leczenia w zakresie od 2 do 96. Ponadto model umożliwia wyłączenie obu funkcjonalności, tj. modelowanie terapii bez ograniczenia czasowego oraz bez okresowej oceny skuteczności.

7.1. Struktura modelu

Model ekonomiczny zawiera 8 ramion z czego dwa odpowiadają TIL stosowanemu w dawce 100 mg (dalej TIL 100) oraz TIL stosowanemu w dawce 200 mg (dalej TIL 200). W obu ramionach zastosowano wartości parametrów skuteczności i bezpieczeństwa właściwe dla tych dawek leku z badań klinicznych. Zważone przy pomocy odsetka pacjentów stosujących poszczególne dawki (patrz Tabela 2) wyniki z ramion TIL 100 i TIL 200 stanowią łączny wynik analizy ekonomicznej dla TIL. Pozostałe ramiona modelu odpowiadają komparatorom: ETA, ADA, UST, INF, SEK i IKS.

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 90-100
2. PASI 75-89
3. PASI 0-74

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 *Wytocznymi 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 tożsamy 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 0-74 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 0-74 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 badania reSURFACE 2 [Reich 2017]. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie danych demograficznych uwzględnionych w analizie:

Tabela 2.
Dane demograficzne

Parametr	Wartość	Źródło
Przeciętny wiek (lata życia)	45,2	Reich 2017
Odchylenie standardowe wieku (lata życia)	13,5	Reich 2017
Odsetek osób płci żeńskiej (%)	29%	Reich 2017
Średnia masa ciała (kg)	88,6	Reich 2017
Odchylenie standardowe masy ciała (kg)	22	Reich 2017
Odsetek osób z masą ciała powyżej 100 kg (%)	30%	oszacowanie na podstawie średniej i odchylenia przy założeniu rozkładu normalnego masy ciała

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 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 Ilumetri®. W analizie wrażliwości analizy ekonomicznej zaprezentowano wariant, w którym uwzględniono zmienne ryzyko zgonu na cykl.

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

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*®].

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

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 chorego na łuszczycę plackowatą

Ryzyko zgonu	Wartość
W przeliczeniu na rok	1,35%
W przeliczeniu na cykl	0,05%

7.2. Modelowanie efektów zdrowotnych

Prawdopodobieństwo, że chory znajdzie się w jednym z podstanów:

- ⊗ PASI 90-100,
- ⊗ PASI 75-89,
- ⊗ PASI 0-74,

modelowano wykorzystując technikę łańcucha markowa. Macierz przejścia dla TIL 100 została dopasowana do punktów końcowych: odsetek pacjentów z PASI 75 i PASI 90 z badania reSURFACE 2 (publikacja Reich 2017) oraz z publikacji Reich 2019, w której przedstawiono wyniki dla przedłużenia badania reSURFACE 2 do 148 tygodni. Macierze przejścia dla pozostałych terapii (w tym TIL 200) oraz BSC oszacowano wykorzystując ryzyko względne z metaanalizy sieciowej przedstawionej w *Analizie klinicznej*. Szczegóły dopasowania macierzy przejścia do danych opisano w rozdziałach 17.4 i 17.5.

7.2.1. W trakcie leczenia biologicznego

W tabelach poniżej przedstawiono prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami zdrowia w trakcie leczenia biologicznego.

Tabela 5.
Macierz przejścia dla TIL 100

Stan zdrowia	PASI 90+	PASI 75-90	PASI 75-
PASI 90+	81%	19%	0%
PASI 75-90	55%	30%	15%
PASI 75-	0%	16%	84%

Tabela 6.
Macierz przejścia dla TIL 200

Stan zdrowia	PASI 90+	PASI 75-90	PASI 75-
PASI 90+	85%	15%	0%
PASI 75-90	59%	23%	18%
PASI 75-	0%	16%	84%

Tabela 7.
Macierz przejścia dla ETA

Stan zdrowia	PASI 90+	PASI 75-90	PASI 75-
PASI 90+	69%	31%	0%
PASI 75-90	43%	42%	15%
PASI 75-	0%	13%	87%

Tabela 8.
Macierz przejścia dla ADA

Stan zdrowia	PASI 90+	PASI 75-90	PASI 75-
PASI 90+	77%	23%	0%
PASI 75-90	51%	29%	20%
PASI 75-	0%	14%	86%

Tabela 9.
Macierz przejścia dla INF

Stan zdrowia	PASI 90+	PASI 75-90	PASI 75-
PASI 90+	87%	13%	0%
PASI 75-90	61%	33%	6%
PASI 75-	0%	19%	81%

Tabela 10.
Macierz przejścia dla UST

Stan zdrowia	PASI 90+	PASI 75-90	PASI 75-
PASI 90+	79%	21%	0%
PASI 75-90	53%	29%	18%
PASI 75-	0%	15%	85%

Tabela 11.
Macierz przejścia dla SEK

Stan zdrowia	PASI 90+	PASI 75-90	PASI 75-
PASI 90+	85%	15%	0%
PASI 75-90	59%	31%	9%
PASI 75-	0%	18%	82%

Tabela 12.
Macierz przejścia dla IKS

Stan zdrowia	PASI 90+	PASI 75-90	PASI 75-
PASI 90+	93%	7%	0%
PASI 75-90	67%	7%	26%
PASI 75-	0%	17%	83%

7.2.1. Po niepowodzeniu terapii

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

Tabela 13.
Macierz przejścia dla BSC

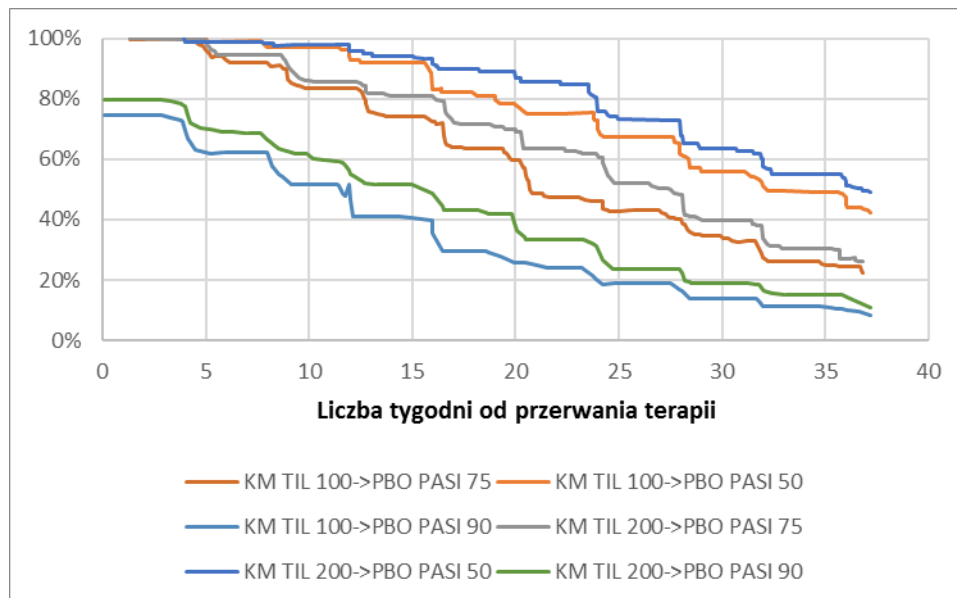
Stan zdrowia	PASI 90+	PASI 75-90	PASI 75-
PASI 90+	47%	53%	0%
PASI 75-90	22%	52%	26%
PASI 75-	0%	1%	99%

7.2.2. W czasie remisji

Chory w stanie remisji przebywa do wystąpienia nawrotu choroby. W ramach programu lekowego B.47 nawrót choroby jest definiowany jako wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI (ew. CDLQI) oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, przy czym wartość wskaźnika PASI musi być większa niż 10. W niniejszej analizie, w związku z oparciem modelowania o wynik zdrowotny mierzony procentową zmianą PASI przyjęto, że nawrót choroby będzie definiowany jako utrata odpowiedzi na poziomie PASI 50, tożsamy z umiarkowaną postacią łuszczycy plackowatej (PASI >10 lub sPGA ≥3). Definicja ta jest spójna z definicją nawrotu stosowaną w różnych badaniach klinicznych [patrz Umezawa 2018, Chiu 2019, Papp 2011, Blauvelt 2017,] co umożliwia modelowanie czasu do nawrotu choroby w oparciu o dane z badań.

W licznych badaniach zaobserwowano, że po odstawieniu leku efekty zdrowotne uzyskane w czasie terapii stopniowo zanikają (patrz *Umezawa 2018, Papp 2019, Reich 2017, Masson Regnault 2017*). W efekcie odsetek pacjentów z odpowiedzią na poziomie PASI 90 i PASI 75-89 ulega zmniejszeniu i wzrasta odsetek pacjentów z odpowiedzią na poziomie PASI 0-74. U części pacjentów w stanie PASI 0-74 będą występować nawroty. Podobnie dzieje się również po przerwaniu leczenia tylindakizumabem. Na wykresie poniżej przedstawione dane z trzeciej części badania reSURFACE 1, w której uwzględniono pacjentów po 28 tygodniach aktywnej terapii TIL 100 i TIL 200 spełniających kryteria odpowiedzi (PASI 75), u których odstawiono leczenie.

Rysunek 2.
Zmiana efektów zdrowotnych po zakończeniu leczenia tylindakizumabem



Z wykresu wynika, że mediana czasu do utraty PASI 50 (w niniejszej analizie tożsamego z czasem do nawrotu) wynosi 226 dni (32,3 tyg.) po przerwaniu TIL 100 oraz 258 dni (36,9 tyg) po przerwaniu TIL 200.

[Redacted text block]

W literaturze odnaleziono niejednorodne informacje na temat przebiegu łuszczycy po przerwaniu leczenia biologicznego dla technologii medycznych uwzględnionych w analizie. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie odnalezionych informacji.

Tabela 14.
Zestawienie danych dotyczących czasu do nawrotu choroby po zakończeniu leczenia biologicznego

Publikacja	Technologia	Definicja nawrotu	Mediana czasu do nawrotu choroby	Ryzyko nawrotu
Pithadia 2019	TIL	Utrata PASI 50	226 dni w ramieniu TIL 100 i 258 dni w ramieniu TIL 200	Po 36 tygodniach 54% chorych w grupie TIL 100 i 47% w grupie TIL 200
Blauvelt 2017	IXEQ2W (IXE co 2 tygodnie) IXE Q4W (IXE co 4 tygodnie)	sPGA co najmniej 3	20,4 tygodnie w ramieniu IXEQ2W oraz 20,1 tygodni po IXEQ4W	Po 48 tygodniach od zakończenia terapii 83.4% w ramieniu IXEQ2W i 82.2% w ramieniu IXEQ4W
Umezawa 2018	IXE	Utrata PASI 50	143 dni (20,4 tygodnie)	87,1% po 48 tygodniach
Leonardi 2008	UST	Utrata PASI 50 (dla ponownego włączenia terapii) Utrata PASI 75	Utrata PASI 50: b.d. Utrata PASI 75: 15 tygodni	b.d.
Chiu 2019	UST + inne leki biologiczne	Utrata PASI 50	Po UST: 22 tyg. Po INF: 19,5 tyg. Po ADA: 18 tyg. Po ETA: 12,1 tyg. Po SEK 300: 28 tyg. Po SEK 150: 20,3 tyg.	Prawdopodobieństwo przeżycia bez nawrotu: 6 miesięcy: 49,3% 12 miesięcy: 12,6% 18 miesięcy: 5,3% 24 miesiące: 4,7% 36 miesięcy: 1,6%
Papp 2011	ADA	sPGA co najmniej 3	141 dni (20,1 tygodni)	Po 40 tygodniach od zakończenia leczenia nawrót wystąpił u 178/285 (62%) chorych
Mrowietz 2015	SEK	Utrata co najmniej 20% odpowiedzi na leczenie w porównaniu do baseline oraz utrata PASI 75	Po SEK 300: 24 tyg. Po SEK 150: 20 tyg.	W ciągu 40 tygodni: po SEK 300: 85,2%, po SEK 150: 85,4%.

Publikacja	Technologia	Definicja nawrotu	Mediana czasu do nawrotu choroby	Ryzyko nawrotu
Huang 2019	Leki Biologiczne (metaanaliza)	sPGA co najmniej 2 lub rozpoczęcie systemowej doustnej terapii (metotreksat, acytretyna, cyklosporina), fototerapii lub terapii biologicznej.	7,6 miesiące (32,9 tyg.)	Odsetek chorych ponownie leczonych lekami biologicznymi: po 1 roku: 41,9% po 2 latach: 66,7% po 3 latach: 71,1% po 4 latach: 83,5% po 5 latach: 86,1%

Powyższe zestawienie pokazuje, że podejście do analizy nawrotów w publikowanych analizach jest bardzo zróżnicowane. Porównanie danych utrudnia przede wszystkim różnorodność definicji nawrotu choroby. Niemniej jednak we wszystkich publikacjach czas do nawrotu oscyluje w okolicach 20 tygodni (od 12 tyg. do 33 tyg. w zależności od terapii). Po drugie, na podstawie zestawienia można przypuszczać, że czas do nawrotu będzie różnił się w zależności od stosowanego leczenia biologicznego.

W związku z powyższym w niniejszej analizie zaproponowano sposób modelowania, w którym zmiana efektów zdrowotnych oraz czas do nawrotu choroby są ze sobą powiązane i modelowane łącznie.

W tym celu rozszerzono macierz przejścia o jeden dodatkowy stan reprezentujący nawrót. Jest to stan techniczny, nieujęty w strukturze modelu, ponieważ chorzy trafiający do tego stanu automatycznie rozpoczynają nowy cykl terapii lekiem biologicznym. Macierz przejścia dla remisji jest macierzą postaci:

$$\begin{array}{l}
 \text{PASI 90} \\
 \text{PASI 75-89} \\
 \text{PASI 50-74} \\
 \text{Nawrót}
 \end{array}
 \begin{bmatrix}
 a^H & 1 - a^H & 0 & 0 \\
 0 & b^H & 1 - b^H & 0 \\
 0 & 0 & c^H & 1 - c^H \\
 0 & 0 & 0 & 1
 \end{bmatrix}$$

Z przyjętej struktury macierzy wynika, że po pierwsze: pacjenci po przerwaniu leczenia biologicznego mogą jedynie pozostać w stanie, w którym się znajdują lub przejść do gorszego stanu zdrowia, a po drugie: tempo przechodzenia pomiędzy stanami będzie związane z występowaniem nawrotów, tzn. im szybciej pogarsza się stan pacjenta po przerwaniu leczenia tym szybciej wystąpi nawrót.

Parametry a, b i c oznaczają bazowe prawdopodobieństwa przejścia pomiędzy stanami zdrowia w modelu dla pacjentów znajdujących się w remisji. Parametr H jest modyfikatorem tempa nawrotów. Zmieniając jego wartość można regulować czas do nawrotu choroby. Jeżeli

H jest większe od 1 czas do nawrotu choroby się skraca i jednocześnie szybciej następuje utrata PASI 90 i PASI 75. Natomiast gdy H jest mniejsze od 1 wówczas czas do nawrotu choroby się wydłuża a wraz z nim wydłuża się czas do utraty PASI 90 i PASI 75. Ponadto, stan nawrót jest stanem pochłaniającym. Przyjęcie powyższej struktury umożliwi następnie przeprowadzenie kalibracji macierzy przejścia tak by uzyskać macierz, która odzwierciedla dane z literatury.

Ze względu na ograniczoną ilość danych dotyczących przebiegu łuszczycy po przerwaniu leczenia biologicznego zaproponowano kalibrację macierzy przejścia, która odbywa się w następujących etapach:

1. dopasowanie macierzy przejścia do danych przedstawiających procentową zmianę PASI po przerwaniu leczenia w ramieniu TIL,
2. dopasowanie współczynnika H dla pozostałych technologii takiego, aby uzyskać odpowiednią medianę czasu do nawrotu choroby,
3. walidacja poprzez porównanie uzyskanych macierzy przejścia z danymi z literatury.

ETAP 1:

Do danych od Zamawiającego dotyczących zmiany procentowej PASI po zakończeniu leczenia TIL 100 (Rysunek 2) dopasowano macierz przejścia. Szczegóły dopasowania macierzy przejścia opisano w rozdziale 17.4.2. Macierz przejścia przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 15.
Oszacowanie macierzy przejścia w remisji po TIL 100

Stan zdrowia	PASI 90-100	PASI 75-89	PASI 50-74	Nawrót
PASI 90-100	92%	8%	0%	0%
PASI 75-89	0%	84%	16%	0%
PASI 50-74	0%	0%	82%	18%
Nawrót	0%	0%	0%	100%

ETAP 2:

Mediany czasu do nawrotu choroby przyjęto na podstawie danych z publikacji *Chiu 2019* ponieważ podano w niej wartości dla wszystkich komparatorów z wyjątkiem iksekizumabu i stosowano definicję nawrotu spójną z definicją przyjętą w niniejszej analizie (utrata PASI 50). Medianę czasu do nawrotu dla IXE przyjęto na podstawie danych z publikacji *Umezawa 2018*.

Ponadto analogicznie wyznaczono macierz przejścia dla TIL 200. W tabeli poniżej przedstawiono mediany czasu do nawrotu choroby:

Tabela 16.
Mediana czasu do nawrotu choroby dla technologii medycznych uwzględnionych w analizie

Technologia	Mediana czasu do nawrotu (tygodnie)	Źródło
██████	████	████████████████████
ETA	12,1	Chiu 2019
ADA	18,0	Chiu 2019
INF	19,5	Chiu 2019
UST	22,0	Chiu 2019
SEK	28,0	Chiu 2019
IXE	20,4	Umezawa 2018

Następnie dla każdej z powyższych technologii medycznych znaleziono za pomocą dodatku Solver wartość modyfikatora ryzyka H, taką że czas, w którym odsetek pacjentów w stanie nawrót wynosi 50% jest równy medianie podanej w tabeli powyżej. Ze względu na fakt, że w modelu zastosowano dwutygodniowy cykl przekroczenie 50% mogło nastąpić w dowolnym momencie w trakcie cyklu. Przyjęto, że w trakcie cyklu odsetek pacjentów zmienia się liniowo. Na przykład, jeżeli w cyklu X odsetek pacjentów z nawrotem wynosił 49% a następnym cyklu wynosił 51% to wówczas założono, że przekroczenie 50% nastąpiło w czasie $X+0,5$. W tabeli poniżej przedstawiono wielkość modyfikatora ryzyka H dla każdej z analizowanych technologii:

Tabela 17.
Modyfikatory ryzyka dla technologii medycznych uwzględnionych w analizie

Technologia	Modyfikator ryzyka (H)
TIL 200	0,96
ETA	2,74
ADA	1,91
INF	1,96
UST	1,57
SEK	1,29
IXE	1,97

Podstawiając powyższe modyfikatory ryzyka do macierzy przejścia dla remisji po zakończeniu leczenia TIL 100 (patrz Tabela 15) uzyskano indywidualne macierze przejścia dla technologii alternatywnych i TIL 200. W tabelach poniżej przedstawiono zredukowane macierze przejścia

(bez czwartego wiersza i czwartej kolumny, gdyż są one określone na podstawie pozostałych elementów)

Tabela 18.
Zredukowana macierz przejścia dla remisji po przerwaniu TIL 200

Stan zdrowia	PASI 90-100	PASI 75-89	PASI 50-74
PASI 90-100	93%	7%	0%
PASI 75-89	0%	84%	16%
PASI 50-74	0%	0%	84%

Tabela 19.
Zredukowana macierz przejścia dla remisji po przerwaniu ETA

Stan zdrowia	PASI 90-100	PASI 75-89	PASI 50-74
PASI 90-100	79%	21%	0%
PASI 75-89	0%	61%	39%
PASI 50-74	0%	0%	58%

Tabela 20.
Zredukowana macierz przejścia dla remisji po przerwaniu ADA

Stan zdrowia	PASI 90-100	PASI 75-89	PASI 50-74
PASI 90-100	85%	15%	0%
PASI 75-89	0%	71%	29%
PASI 50-74	0%	0%	68%

Tabela 21.
Zredukowana macierz przejścia dla remisji po przerwaniu INF

Stan zdrowia	PASI 90-100	PASI 75-89	PASI 50-74
PASI 90-100	84%	16%	0%
PASI 75-89	0%	70%	30%
PASI 50-74	0%	0%	68%

Tabela 22.
Zredukowana macierz przejścia dla remisji po przerwaniu UST

Stan zdrowia	PASI 90-100	PASI 75-89	PASI 50-74
PASI 90-100	87%	13%	0%
PASI 75-89	0%	76%	24%
PASI 50-74	0%	0%	73%

Tabela 23.
Zredukowana macierz przejścia dla remisji po przerwaniu SEK

Stan zdrowia	PASI 90	PASI 75-90	PASI 50-75
PASI 90-100	89%	11%	0%
PASI 75-89	0%	79%	21%
PASI 50-74	0%	0%	77%

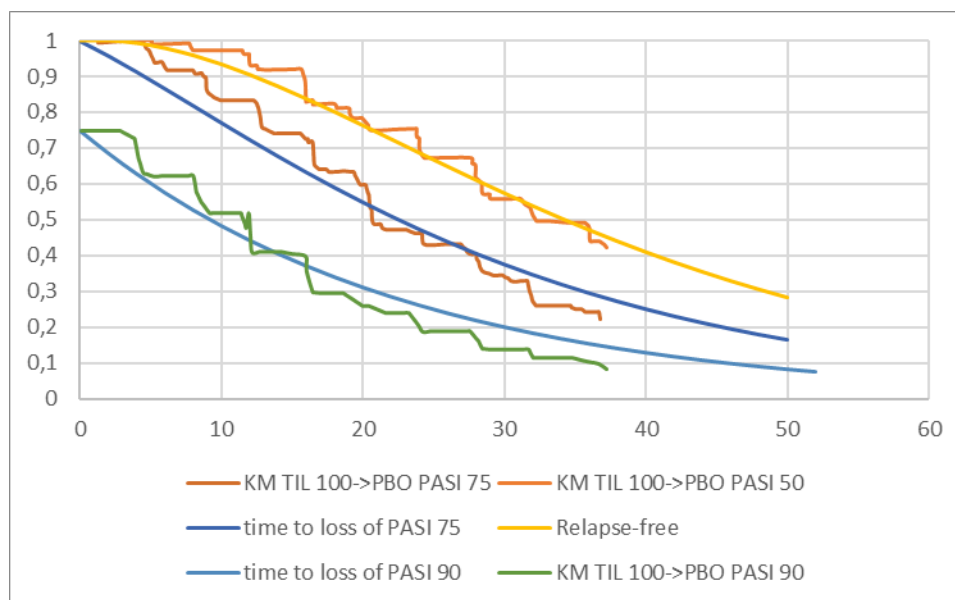
Tabela 24.
Zredukowana macierz przejścia dla remisji po przerwaniu IXE

Stan zdrowia	PASI 90-100	PASI 75-89	PASI 50-74
PASI 90-100	84%	16%	0%
PASI 75-89	0%	70%	30%
PASI 50-74	0%	0%	68%

ETAP 3:

W ramach walidacji porównano otrzymane z zastosowania powyższych macierzy łańcuchy Markova z dostępnymi w publikacjach krzywymi Kaplana-Meiera.

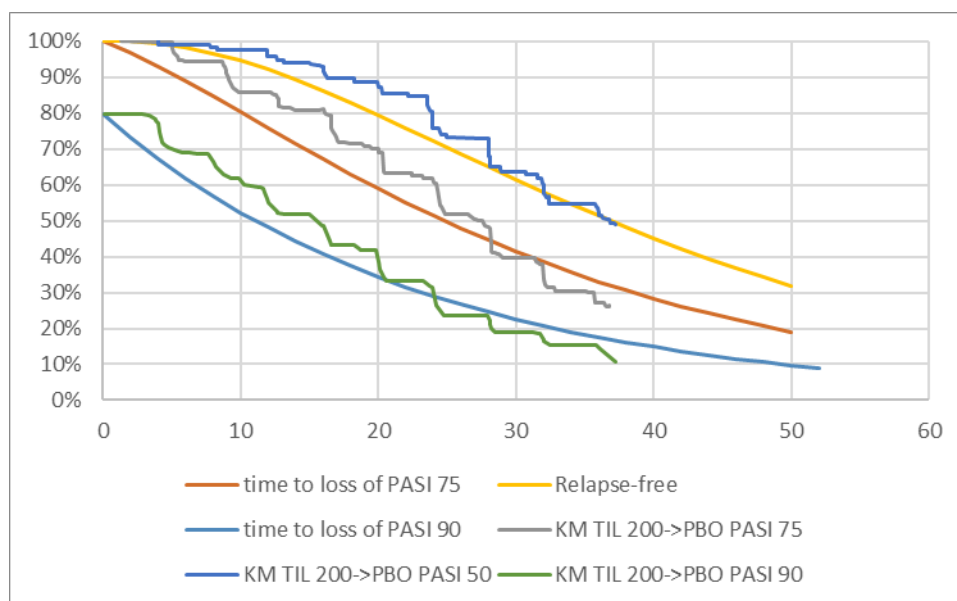
Rysunek 3.
Zmiana PASI po przerwaniu TIL 100



Jak widać z powyższego rysunku czas do nawrotu choroby po przerwaniu TIL 100 jest dość dobrze dopasowany do krzywej Kaplana-Meiera reprezentującej czas do utraty PASI 50. W przypadku czasu do utraty PASI 75 model w okresie do ok 20 tygodnia przeszacowuje ryzyko. Jest to spowodowane świadomym wyborem macierzy przejścia, która umożliwia tylko

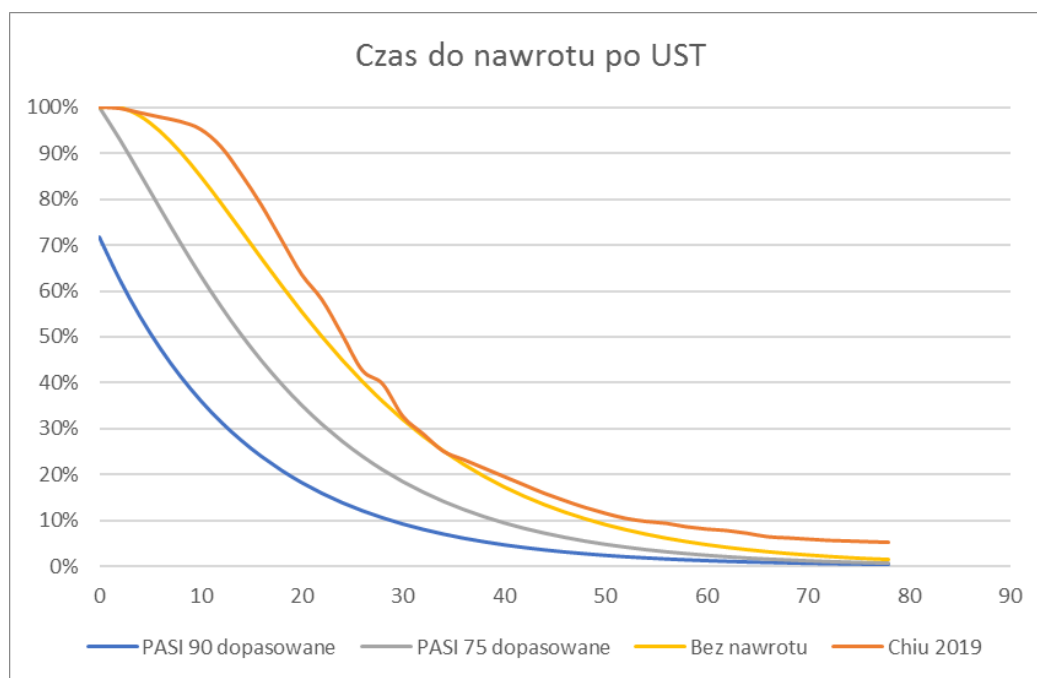
ruch pacjentów w jednym kierunku. Należy przy tym zwrócić uwagę, że dopasowanie dla TIL 100 będzie najlepsze, gdyż macierz dla TIL jest jednocześnie macierzą zawierającą bazowe prawdopodobieństwa progresji i pozostałe macierze będą jej pochodną.

Rysunek 4.
Zmiana PASI po przerwaniu TIL 200



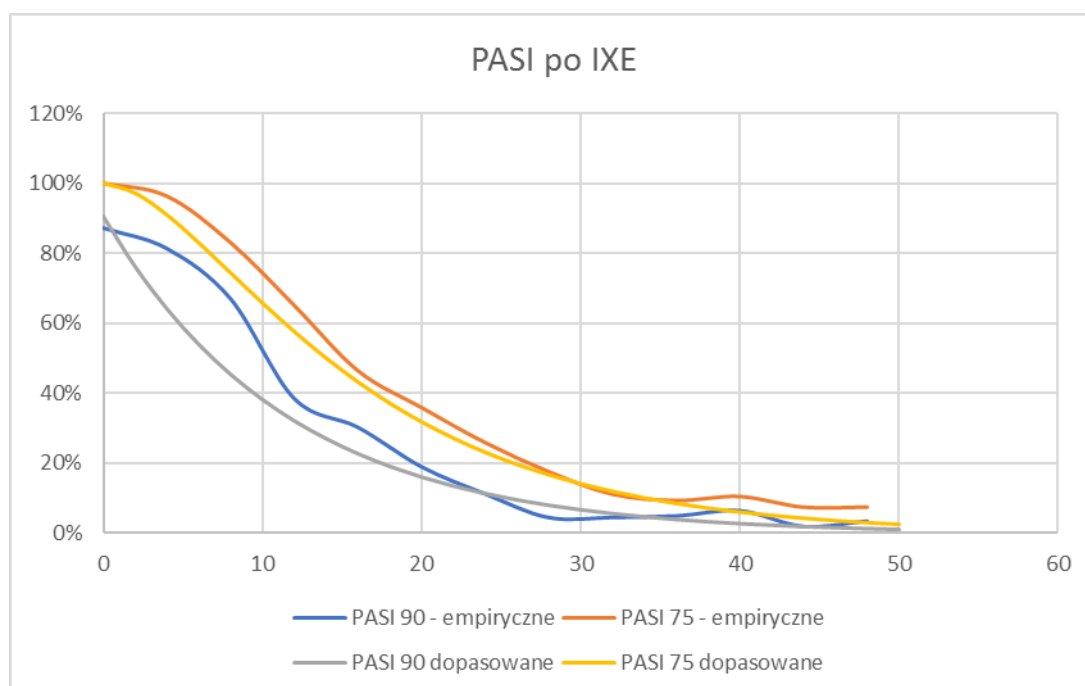
Z rysunku powyżej, wynika, podobnie jak w przypadku remisji po TIL 100, że model początkowo zawyża ryzyko nawrotu jak i ryzyko utraty PASI 75 (można zatem sądzić, że również ryzyko utraty PASI 90 jest zawyżone).

Rysunek 5.
Zmiana PASI po przerwaniu UST



Na wyższym wykresie przedstawiono wynik modelu skonfrontowany z krzywą do nawrotu choroby z publikacji *Chiu 2019*.

Rysunek 6.
Zmiana PASI po przerwaniu IKS



W przypadku IKS w publikacjach nie odnaleziono krzywej reprezentującej czas do utraty PASI 50 natomiast odnaleziono wykresy na których przedstawiono odsetek pacjentów z PASI 90 oraz PASI 75 po przerwaniu terapii. Na wykresie powyżej zestawiono dane z publikacji z danymi z modelu.

Podsumowując walidację, należy zwrócić uwagę, że wszystkie dopasowania charakteryzują się odstępstwami od danych, szczególnie w początkowym okresie po przerwaniu leczenia. Z zaprezentowanych wykresów można wnioskować, że w ciągu kilku pierwszych tygodni od przerwania leczenia progresja choroby postępuje powoli i dopiero po pewnym okresie przyspiesza. Niniejszy model nie uwzględnia tych aspektów, gdyż odzwierciedla cały przebieg remisji przy użyciu jednej prostej macierzy przejścia. Ograniczenia te stanowią kompromis pomiędzy precyzją a szczegółowością wymaganą do określenia wyniku analizy w dużej liczbie porównań. Należy jednak zwrócić uwagę, że w każdym analizowanym w ramach walidacji przykładzie generalnie modelowane krzywe były zbliżone do obserwowanych.

7.3. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono zarówno ciężkie zdarzenia niepożądane jak i zdarzenia niepożądane ogółem. Ocenę częstości występowania zdarzeń niepożądanych przeprowadzono na podstawie danych z badania reSURFACE 2, przedstawionych w *Analizie klinicznej*. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz najczęściej występującego rodzaju zdarzeń przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 25.
Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych

Tydzień	TIL 200	TIL 100	ETA
Zdarzenia niepożądane ogółem			
1-12	49,4%	44,3%	54,0%
13-28	45,2%	45,9%	56,7%
Ciężkie zdarzenia niepożądane			
1-12	1,91%	1,30%	2,24%
13-28	2,01%	3,06%	4,84%
Zapalenie nosogardzieli			
1-12	11,1%	13,4%	11,5%
13-28	14,4%	7,8%	11,8%

Jak wynika z tabeli powyżej zdecydowana większość zarejestrowanych zdarzeń niepożądanych były to zdarzenia w łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u od 1 do 5% pacjentów w ciągu 28 tygodni obserwacji. Najczęściej występującym typem zdarzeń niepożądanych były zakażenia i zapalenia, w tym zapalenie nosogardzieli, które stwierdzono u od 8% do 14% pacjentów.

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

W tym celu ryzyko zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych dla TIL 100 pomnożono przez RR dla odpowiednich technologii medycznych a następnie przeliczono na cykl przy założeniu rozkładu wykładniczego. Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi w przeliczeniu na cykl w tygodniach 1-12 jest dany wzorem

$$1 - \exp\left(2 \frac{\ln(RR \cdot AE_t)}{12}\right)$$

Gdzie:

AE_t – odsetek zdarzeń niepożądanych ogółem dla TIL 100

RR – ryzyko względne dla odpowiedniego komparatora

Analogicznie wyznaczono odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi w tygodniach 13-28 i odsetek pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi.

W tabeli poniżej podano wyniki obliczeń:

Tabela 26.
Przeciętne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych na cykl

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

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

7.4. Jakość życia w modelu Markowa

W niniejszej analizie uwzględniono następujące stany zdrowia:

- PASI 0-74
- PASI 75-89
- PASI 90-100.

Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach. W związku z powyższym, w analizie brano pod uwagę przede wszystkim jakość życia chorych mierzoną za pomocą kwestionariusza EQ-5D.

W analizie podstawowej uwzględniono użyteczności z publikacji odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia (patrz rozdział 7.4.1.).

W modelu użyteczność w poszczególnych stanach jest sumą następujących składników:

- ⊗ użyteczność bazowa,
- ⊗ wzrost użyteczności wynikający ze zmiany PASI w stanach PASI 90-100; PASI 75-89 oraz PASI 0-74,

- ⊗ obniżka związana z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie w zależności od stosowanej terapii,
- ⊗ obniżkę użyteczności wynikającą z działań niepożądanych.

Użyteczność bazowa jest to stała w czasie wartość, która reprezentuje przeciętną jakość życia nieodpowiadających na leczenie chorych z ciężką postacią łuszczycy plackowatej i nie ma wpływu na wynik analizy, gdyż jest jednakowa w obu ramionach modelu.

Wzrost użyteczności wynikający ze zmiany PASI reprezentuje poprawę jakości życia w każdym z trzech stanów zdrowia w modelu: PASI 0-74, PASI 75-89, PASI 90-100. Wzrost ten jest niezależny od stosowanej terapii, co oznacza, że pacjenci znajdujący się w tym samym stanie zdrowia stosujący dowolną technologię odnotowują jednakową poprawę jakości życia.

Obniżka związana z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie jest przypisana pacjentom znajdującym się w stanie zdrowia PASI 0-74 w zależności od stosowanej terapii i reprezentuje odsetek chorych, którzy nie osiągają nawet odpowiedzi na poziomie PASI 50. Prawdopodobieństwo osiągnięcia PASI 50 oszacowano na podstawie wyników metaanalizy sieciowej, w której stwierdzono występowanie statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi technologiami. Oznacza to, że pacjenci znajdujący się w stanie zdrowia PASI 75- odnotowują spadek jakości życia uzależniony od stosowanej przez nich technologii medycznej. Obniżka użyteczności stanowi rozwiązanie techniczne, które zastępuje konieczność modelowania osobnego stanu PASI 50 i tym samym umożliwia uproszczenie i zmniejszenie modelu.

Obniżka użyteczności związana z wystąpieniem działań niepożądanych reprezentuje jednorazowy spadek jakości życia spowodowany wystąpieniem ciężkich infekcji w trakcie leczenia biologicznego.

7.4.1. 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].

7.4.1.1. Użyteczność bazowa

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

Tabela 27.
Użyteczność bazowa

Stan w modelu	TIL 100	TIL 200	ETA	ADA	INF	UST	SEK	IXE
PASI 90-100	0,6600	0,6600	0,6600	0,6600	0,6600	0,6600	0,6600	0,6600
PASI 75-89	0,6600	0,6600	0,6600	0,6600	0,6600	0,6600	0,6600	0,6600
PASI 0-74	0,6600	0,6600	0,6600	0,6600	0,6600	0,6600	0,6600	0,6600

7.4.1.2. Wzrost użyteczności związany ze zmianą PASI

W tabeli poniżej przedstawiono dane z odnalezionych publikacji dotyczące wzrostu użyteczności związanego z odpowiedzią na leczenie:.

Tabela 28.
Dane z odnalezionych publikacji dotyczące wzrostu użyteczności

Publikacja	PASI 0 - 49	PASI 50 - 74	PASI 75 - 89	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		0,210	

Publikacja	PASI 0 - 49	PASI 50 - 74	PASI 75 - 89	PASI 90 - 99	PASI 100
DLQI zmapowane na EQ-5D					
Revicki 2008	0,044	0,135	0,221		
Knight 2012	0,101	0,201	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 90-100. Jedynie w trzech publikacjach przedstawiono wyniki odrębnie dla PASI 100 oraz PASI 90-99: *Pickard 2017*, *Johanson 2018a* oraz *Johanson 2018b*.

W publikacjach *Revicki 2008*, *Shiakar 2006* i *Knight 2012* przedstawiono użyteczności dla PASI 75-100 łącznie, natomiast w publikacji *Anis 2011* przedstawiono łącznie użyteczności dla PASI 50-90. W związku z powyższym publikacje *Revicki 2008*, *Shiakar 2006*, *Anis 2011* i *Knight 2012* 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 0-75 będzie wyznaczony na podstawie wartości w stanach PASI 50-75 natomiast wzrost użyteczności w stanie PASI 90-100 będzie wyznaczony na podstawie średniej użyteczności w stanach PASI 90-99 i PASI 100.

W związku z powyższym dalszych obliczeniach uwzględniono dane z publikacji *Pickard 2017³*, *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*, *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

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.

Stan w modelu	TIL 100	TIL 200	ETA	ADA	INF	UST	SEK	IXE
PASI 75-90	0,1543	0,1543	0,1543	0,1543	0,1543	0,1543	0,1543	0,1543
PASI 75-	0,1270	0,1270	0,1270	0,1270	0,1270	0,1270	0,1270	0,1270

7.4.1.3. Obniżka użyteczności związana z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie

Stan 0-74 można podzielić na dwie niehomogeniczne pod względem użyteczności grupy: PASI 0-49 i PASI 50-74, przy czym nieosiągnięcie PASI 50 uznaje się za całkowity brak odpowiedzi na leczenie. W celu urealnienia oszacowań użyteczności chorym znajdującym się w stanie w stanie PASI 0-74 przypisano obniżkę użyteczności związaną z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie uzależnioną od stosowanej terapii. Wartość obniżki to po prostu różnica pomiędzy użytecznością w stanie PASI 0-49 a PASI 50-74 (patrz Tabela 30):

$$\text{Obniżka użyteczności} = 0,031 - 0,127 = -0,096$$

Na podstawie metaanalizy sieciowej, której wyniki przedstawiono w analizie klinicznej oszacowano odsetek pacjentów z PASI 50 dla każdej analizowanej technologii medycznej jako iloczyn odsetka pacjentów z PASI 50 w ramieniu TIL 100 oraz wartości ryzyka względnego (RR – ang. risk ratio) dla odpowiedniego komparatora. Ze względu na brak danych umożliwiających włączenie SEK i IXE do analizy dla PASI 50 przyjęto, że wartość dla tych technologii RR będzie taka sama jak RR dla GUS vs TIL 100. Analogicznie oszacowano odsetek pacjentów z PASI 75, przy czym w ramach metaanalizy dla tego punktu końcowego włączono badania zawierające wyniki dla SEK i IXE. W obliczeniach w analizie podstawowej uwzględniono RR z NMA dla 28 tyg.

Odsetek pacjentów z całkowitym brakiem odpowiedzi wśród pacjentów w stanie PASI 0-74 wyznaczono ze wzoru:

$$\frac{\text{odsetek bez PASI 50}}{\text{odsetek bez PASI 75}} = \frac{1 - \text{odsetek PASI 50}}{1 - \text{odsetek PASI 75}}$$

Wyznaczenie odsetka dla wszystkich technologii medycznych przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 32.
Rozkład pacjentów ze względu na PASI w grupie PASI 75-

Odsetek pacjentów	TIL 100	TIL 200	ETA	ADA	INF	UST	SEK	IXE	BSC
1 – PASI 75	38%	37%	48%	47%	27%	43%	30%	32%	95%
1 – PASI 50	19%	6%	20%	29%	1%	0%	0%	0%	85%
Wynik	49%	16%	43%	62%	5%	0%	1%	1%	90%

Obniżkę użyteczności związaną z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie w zależności od terapii wyznaczono mnożąc obniżkę użyteczności przez odpowiedni odsetek chorych z całkowitym brakiem odpowiedzi. W tabeli poniżej przedstawiono wynik obliczeń:

Tabela 33.
Obniżka użyteczności związana z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie przypisana do poszczególnych terapii

Stan w modelu	TIL 100	TIL 200	ETA	ADA	INF	UST	SEK	IXE	BSC
PASI 90+	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
PASI 75-90	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
PASI 75-	-0,0475	-0,0156	-0,0413	-0,0598	-0,0045	0,0000	-0,0013	-0,0012	-0,0865

7.4.1.4. Podsumowanie użyteczności

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

Tabela 34.
Użyteczności w analizie podstawowej w zależności od stanu i terapii

Stan w modelu	TIL 100	TIL 200	ETA	ADA	INF	UST	SEK	IXE	BSC
PASI 90+	0,8540	0,8540	0,8540	0,8540	0,8540	0,8540	0,8540	0,8540	0,8540
PASI 75-90	0,8143	0,8143	0,8143	0,8143	0,8143	0,8143	0,8143	0,8143	0,8143
PASI 75-	0,7395	0,7714	0,7457	0,7272	0,7825	0,7870	0,7857	0,7858	0,7005

7.4.1.5. 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 7.3) 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 35.
Obniżka użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Wartość
Ciężka infekcja	-0,195

7.5. Dane do analizy kosztów-efektywności

W ramach analizy kosztów-efektywności przyjęto, że miarą efektów zdrowotnych będzie liczba lat życia z odpowiedzią PASI 90. W tym celu obliczono zdyskontowaną skumulowaną liczbę pacjentów w stanie PASI 90+ w modelu i podzielono ją przez liczbę cykli przypadających na rok. Zdyskontowana liczba lat życia z odpowiedzią na poziomie PASI 90 wyrażona jest wzorem:

$$\frac{\sum_{t=1}^T (\delta_t \cdot PASI\ 90^+_t)}{26}$$

Gdzie:

T- liczba cykli stanowiących horyzont analizy ekonomicznej

δ_t – współczynnik dyskontowy w cyklu t właściwy dla efektów zdrowotnych

PASI 90⁺_t – liczba pacjentów w stanie PASI 90+ w cyklu t

7.6. 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 teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

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

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 36.) 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 36.
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* (wykorzystano dane z okresu od stycznia do marca 2019 roku⁴) oraz *Wykazu leków refundowanych* (aktualnego na dzień 1 listopada 2019 roku). 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. Tyltrakizumab

Obecnie tyltrakizumab 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 17.9. W związku z czym przyjęto, że lek Ilumetri® będzie wyznaczał podstawę limitu w grupie.

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

⁴ Dla okresu od stycznia do marca 2019 roku dostępne są dane dotyczące liczby opakowań, które umożliwiają wyznaczenie udziałów w rynku poszczególnych opakowań. W komunikatach zawierających dane za kolejne miesiące nie opublikowano liczby opakowań.

W obliczeniach analizy uwzględniono ponadto założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS), w ramach której

[REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 37.).

Tabela 37.

Cena leku Ilumetri®, 100 mg (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce)

Wersja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Payback	Koszt płatnika publicznego	Koszt płatnika publicznego za miligram
[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 tildrakizumabu przedstawiono w rozdziale 8.1 (patrz Tabela 37.) natomiast oszacowanie kosztów pozostałych leków biologicznych uwzględnionych w analizie znajduje się w rozdziale 17.2 (patrz Tabela 84.). Dawkowanie leków biologicznych przedstawiono w rozdziale 17.1 (patrz Tabela 80.). Zużycie infliksymabu oraz ustekinumabu jest zależne od masy ciała chorych. Odsetek pacjentów przyjmujących z masą ciała powyżej 100 kg, która ma wpływ na dawkowanie UST, 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 38.
Koszty leków biologicznych (PLN) w zależności od długości terapii

Lp.	Leczenie standardowe		Leczenie z Ilumetri®		Lp.	Lp.	Lp.	Lp.	Lp.	Lp.
	12 tygodni	24 tygodni	12 tygodni	24 tygodni						
1	120000	240000	120000	240000	1	1	1	1	1	1
2	120000	240000	120000	240000	2	2	2	2	2	2
3	120000	240000	120000	240000	3	3	3	3	3	3
4	120000	240000	120000	240000	4	4	4	4	4	4
5	120000	240000	120000	240000	5	5	5	5	5	5
6	120000	240000	120000	240000	6	6	6	6	6	6
7	120000	240000	120000	240000	7	7	7	7	7	7
8	120000	240000	120000	240000	8	8	8	8	8	8
9	120000	240000	120000	240000	9	9	9	9	9	9
10	120000	240000	120000	240000	10	10	10	10	10	10
11	120000	240000	120000	240000	11	11	11	11	11	11
12	120000	240000	120000	240000	12	12	12	12	12	12
13	120000	240000	120000	240000	13	13	13	13	13	13
14	120000	240000	120000	240000	14	14	14	14	14	14
15	120000	240000	120000	240000	15	15	15	15	15	15
16	120000	240000	120000	240000	16	16	16	16	16	16
17	120000	240000	120000	240000	17	17	17	17	17	17
18	120000	240000	120000	240000	18	18	18	18	18	18
19	120000	240000	120000	240000	19	19	19	19	19	19
20	120000	240000	120000	240000	20	20	20	20	20	20
21	120000	240000	120000	240000	21	21	21	21	21	21
22	120000	240000	120000	240000	22	22	22	22	22	22
23	120000	240000	120000	240000	23	23	23	23	23	23
24	120000	240000	120000	240000	24	24	24	24	24	24
25	120000	240000	120000	240000	25	25	25	25	25	25
26	120000	240000	120000	240000	26	26	26	26	26	26
27	120000	240000	120000	240000	27	27	27	27	27	27
28	120000	240000	120000	240000	28	28	28	28	28	28
29	120000	240000	120000	240000	29	29	29	29	29	29
30	120000	240000	120000	240000	30	30	30	30	30	30

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

W pozostałych cyklach terapii koszty leków wynoszą 0 PLN.

8.2.2. Koszty podania leków biologicznych

Zgodnie z charakterystykami wszystkich uwzględnionych leków biologicznych, 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 39.
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

W obliczeniach uwzględniono zdarzenia niepożądane ogółem oraz ciężkie zdarzenia niepożądane które wystąpiły w badaniu reSURFACE 2 przedstawione w *Analizie klinicznej*. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych oszacowano w rozdziale 7.3. Na podstawie zaprezentowanych w danych przyjęto, że zdarzenia niepożądane w analizie będą reprezentowane przez zakażenia górnych dróg oddechowych.

Założono, że ciężkie zdarzenia niepożądane będą leczone w ramach hospitalizacji, rozliczanej w ramach JGP. Grupy JGP wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 77/2019/DGL*. W tabeli poniżej przedstawiono koszt jednostkowy wybranych świadczeń z katalogu JGP w ramach, których może być rozliczone leczenie zakażeń górnych dróg oddechowych.

Tabela 40.
Koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych (PLN)

Nazwa grupy	Kod JGP	Koszt (PLN)
Inne choroby gardła, uszu i nosa	C57	1299
Inne choroby układu oddechowego < 66 r.ż.	D37F	2126
Średnia	n.d.	1713

W analizie podstawowej uwzględniono średnią arytmetyczną z powyższych kosztów.

Umiarkowane i łagodne wyceniono na podstawie wytycznych *Hryniewicz 2016*. Zgodnie z wytycznymi w przypadku zakażeń górnego odcinka układu oddechowego rozpoznanie może być postawione wyłącznie na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego bez wykonywania badań pomocniczych. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym pozaszpitalnych zakażeń układu oddechowego są drobnoustroje streptococcus pneumoniae. W leczeniu zakażeń s. pneumoniae wytyczne zalecają podawanie wysokich dawek amoksycyliny (500 mg/3xdobę u dorosłych). Długość podawanie leku jest zróżnicowana w zależności od rodzaju zakażenia i może wynosić od 5 do 10 dni.

W związku z powyższym w ramach kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych ogółem uwzględniono koszt jednej wizyty specjalistycznej oraz koszt amoksycyliny stosowanej przez 10 dni. Koszt wizyty specjalistycznej wyceniono na podstawie świadczenia W11 Świadczenia specjalistyczne 1-go typu wycenionego zgodnie z *Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 88/2019/DSOZ*. Koszt jednostkowy amoksycyliny przedstawiono w rozdziale 17.2.

W tabeli poniżej przedstawiono koszt innych niż ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Tabela 41.
Koszt innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych

Koszt	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Wizyta specjalistyczna	34,00	34,00
Amoksycyklina	25,05	32,86
Razem	59,05	66,86

Koszt ciężkich zdarzeń niepożądanych jest ponoszony jednorazowo, w całości w momencie wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia. Koszt pozostałych zdarzeń niepożądanych jest ponoszony systematycznie w każdym cyklu leczenia biologicznego proporcjonalnie do odsetka pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi ogółem.

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 42.
Ryczałt za diagnostykę i monitorowanie w Programie lekowym

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

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 43.
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 44.
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	5,12	7,67
Cyklosporyna	87,62	41,38
Acytretyna	17,89	0,99
Ogółem	110,62	50,04

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 45.
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 46.
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 47.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Źródła danych dla wartości parametru
Horyzont czasowy	30 lat	Założenie
Stopy dyskonta kosztów i efektów zdrowotnych	5% i 3,5%	Wytyczne AOTMiT

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Źródła danych dla wartości parametru
Dane demograficzne	Tabela 2.	Reich 2017, dane od Zamawiającego
Prawdopodobieństwo zgonu	Tabela 4.	Baza Demografia, Gelfand 2007
Macierze przejścia w trakcie leczenia biologicznego	Tabela 5, Tabela 6, Tabela 7, Tabela 8, Tabela 9, Tabela 10, Tabela 11, Tabela 12	Dopasowanie na podstawie danych z publikacji Reich 2017 i Reich 2019, Metaanaliza sieciowa
Macierz przejścia w trakcie BSC	Tabela 13	Dopasowanie na podstawie danych z publikacji Reich 2017 i Reich 2019, Metaanaliza sieciowa
Macierz przejścia w trakcie przerwy w leczeniu (remisji)	Tabela 15, Tabela 18, Tabela 19, Tabela 20, Tabela 21, Tabela 22, Tabela 23, Tabela 24	Dopasowanie na podstawie danych od Zamawiającego oraz publikacji Chiu 2019 i Umezawa 2018
Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych	Tabela 26	Reich 2017 i Metaanaliza Sieciowa
Użyteczność bazowa dla ciężkiej łuszczycy	Tabela 27.	Pickard 2017
Wzrost użyteczności związany ze zmianą PASI	Tabela 31.	Hendrix 2018, Johanson 2018 a, Johanson 2018, Woolacott 2007, Pan 2011 oraz Pickard 2017
Obniżka użyteczności w PASI<50	Tabela 33.	Metaanaliza sieciowa
Obniżka użyteczności związana z wystąpieniem działań niepożądanych	Tabela 35.	Tolley 2013
Cela leku Ilumetri®	Tabela 37.	Dane od Zamawiającego
Koszty leków biologicznych	Tabela 38	Wykaz leków refundowanych, Dane refundacyjne NFZ
Koszty podania leków biologicznych	Tabela 39.	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 30/2019/DGL
Koszty ciężkich zdarzeń niepożądanych	Tabela 40	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 77/2019/DGL
Koszty innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych	Tabela 41	Hryniewicz 2016, Zarządzenie Prezesa NFZ nr 88/2019/DSOZ
Koszty monitorowania leków biologicznych	Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 30/2019/DGL
Koszty leków wchodzących w skład leczenia standardowego	Tabela 44.	Fonia 2010, Wykaz leków refundowanych, Dane refundacyjne NFZ
Koszty fototerapii	Tabela 45.	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 88/2019/DSOZ
Koszty monitorowania leczenia standardowego	Tabela 46.	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 88/2019/DSOZ

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Źródła danych dla wartości parametru
Dawkowanie leków	Tabela 80.	Chpl Ilumetri®, WHO, ChPL Cosentyx®, ChPL Cyclaid, ChPL Ebetrexat, ChPL Enbrel®, ChPL Humira®, ChPL Namiagir®, ChPL Neotigason®, ChPL Remsima®, ChPL Stelara®, ChPL Taltz®, projekt programu lekowego

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza podstawowa

Koszty i wyniki zdrowotne wynikające z zastosowania porównywanych technologii medycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

10.1.1. Porównanie TIL vs ETA

Tabela 48.
Zestawienie wyników porównania TIL vs ETA w perspektywie płatnika publicznego

[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[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 49.
Zestawienie wyników porównania TIL vs ETA w perspektywie wspólnej

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

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

10.1.2. Porównanie TIL vs ADA

Tabela 50.
Zestawienie wyników porównania TIL vs ADA w perspektywie płatnika publicznego

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[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 51.
Zestawienie wyników porównania TIL vs ADA w perspektywie wspólnej

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

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

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

10.1.1. Porównanie TIL vs INF

Tabela 54.
Zestawienie wyników porównania TIL vs INF w perspektywie płatnika publicznego

[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[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 55.
Zestawienie wyników porównania TIL vs INF w perspektywie wspólnej

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

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

10.1.2. Porównanie TIL vs SEK

Tabela 56.
Zestawienie wyników porównania TIL vs SEK w perspektywie płatnika publicznego

[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[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 57.
Zestawienie wyników porównania TIL vs SEK w perspektywie wspólnej

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

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

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

10.1.2. Podsumowanie analizy podstawowej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla poszczególnych kategorii kosztowych 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.

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.

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

11.1. Analiza wartości skrajnych

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

[Redacted text block]

Tabela 61.
Podsumowanie analizy wrażliwości

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

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

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.

Tabela 67.
Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego

	Wzrost	Ciężar ciała		Wiek	Liczba pacjentów	Wzrost	Ciężar ciała	Wiek	Liczba pacjentów
		Wzrost	Ciężar ciała						
Wzrost	1,70	1,65	1,75	50	100	1,70	1,65	1,75	100
Ciężar ciała	70	65	75	50	100	70	65	75	100
Wiek	50	45	55	50	100	50	45	55	100
Liczba pacjentów	100	50	150	50	100	100	50	150	100
Wzrost	1,70	1,65	1,75	50	100	1,70	1,65	1,75	100
Ciężar ciała	70	65	75	50	100	70	65	75	100
Wiek	50	45	55	50	100	50	45	55	100
Liczba pacjentów	100	50	150	50	100	100	50	150	100
Wzrost	1,70	1,65	1,75	50	100	1,70	1,65	1,75	100
Ciężar ciała	70	65	75	50	100	70	65	75	100
Wiek	50	45	55	50	100	50	45	55	100
Liczba pacjentów	100	50	150	50	100	100	50	150	100
Wzrost	1,70	1,65	1,75	50	100	1,70	1,65	1,75	100
Ciężar ciała	70	65	75	50	100	70	65	75	100
Wiek	50	45	55	50	100	50	45	55	100
Liczba pacjentów	100	50	150	50	100	100	50	150	100

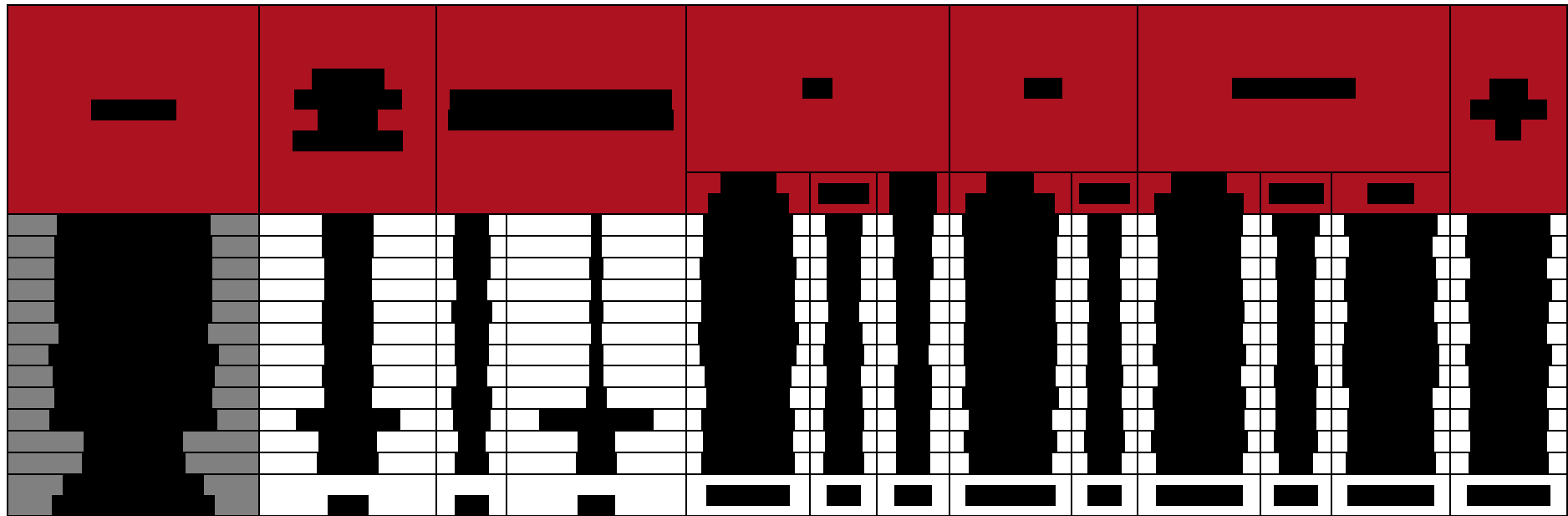
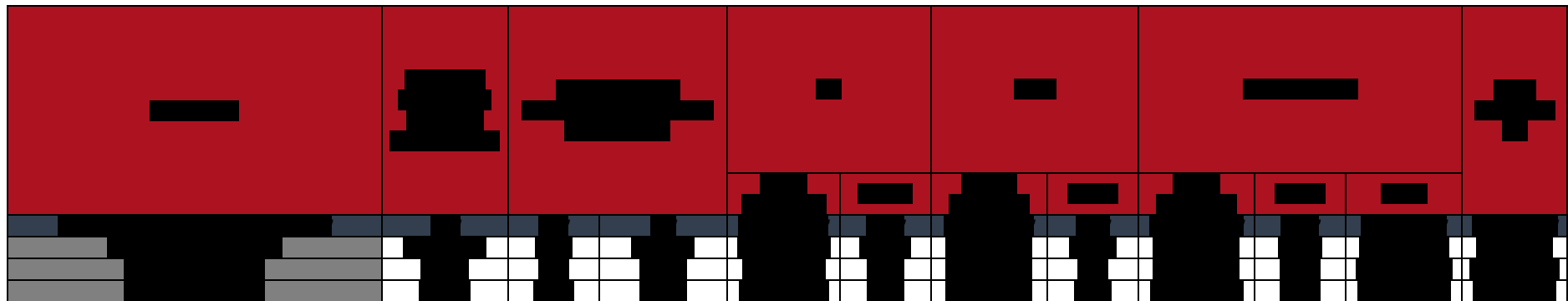
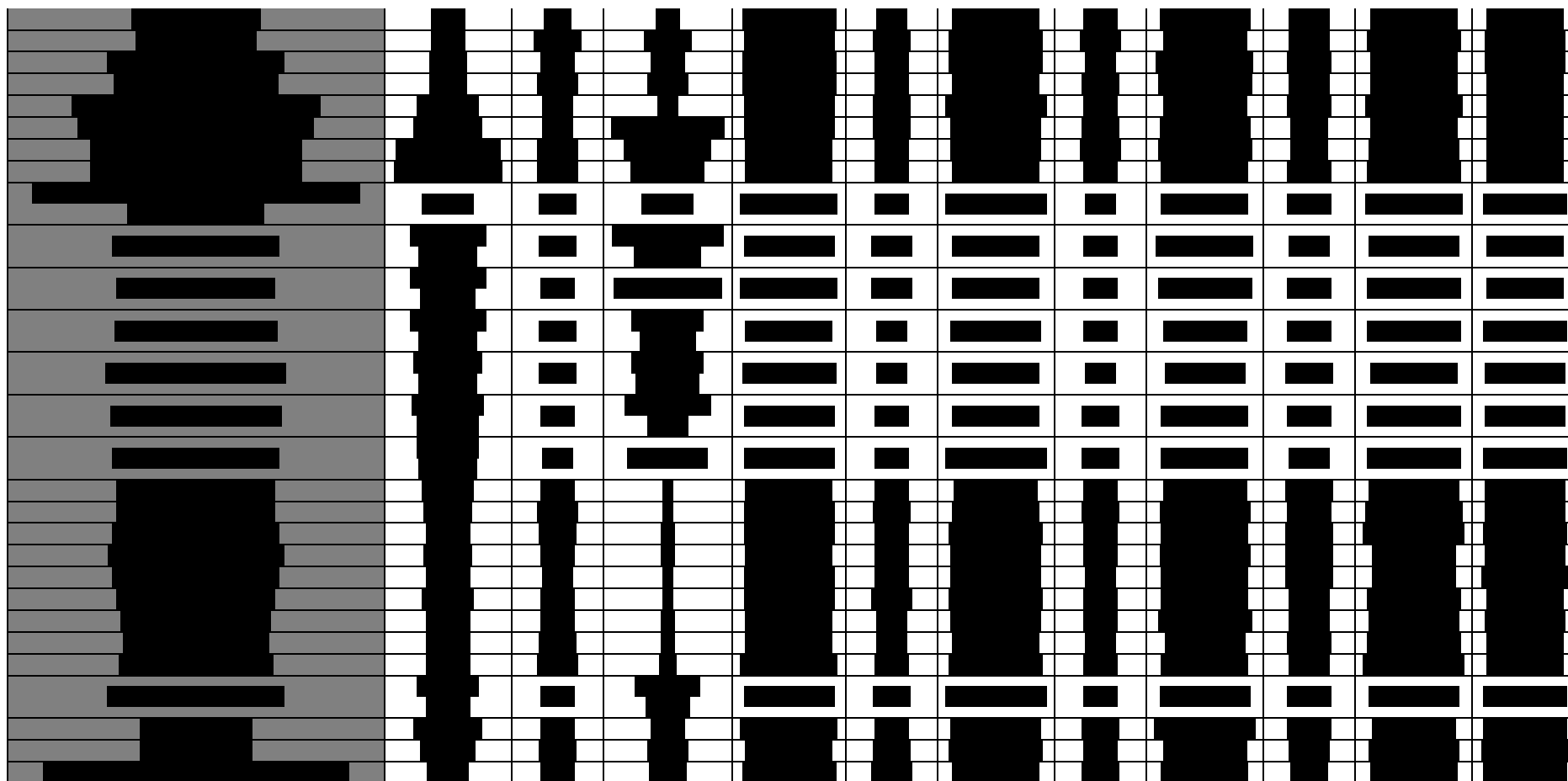
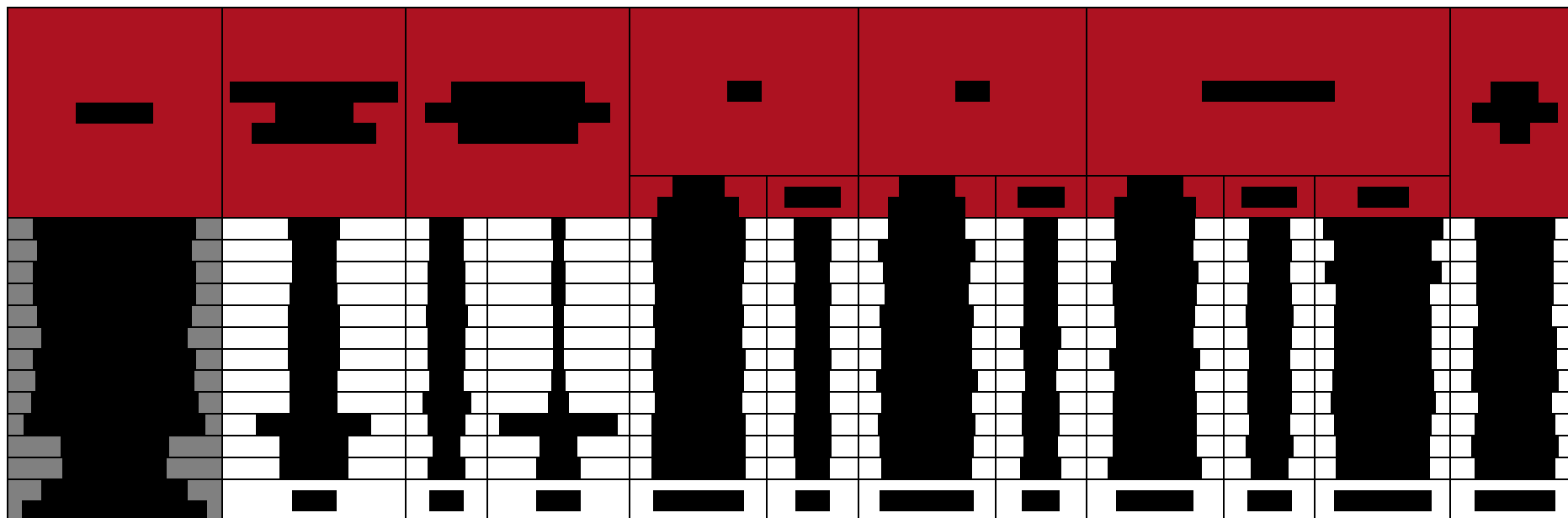


Tabela 71.
Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego





The image shows a large table with a grid structure. The table is almost entirely obscured by black redaction marks. Only a few small, illegible text fragments are visible within the grid cells. The table is organized into several columns and rows, with some cells containing small, illegible text fragments.



12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Analizę wielokierunkową wrażliwości przeprowadzono wyłącznie dla porównania TIL vs UST w perspektywie płatnika publicznego, ponieważ jest to porównanie, w którym TIL jest technologią efektywną kosztowo.

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 74.
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]

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 75.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

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 500 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. Na poniższym wykresie widać, że terapia tylindakizumabem przy wyższych kosztach pozwala na osiągnięcie lepszych efektów zdrowotnych niż terapia komparatorem.

Rysunek 7.




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.

W kwietniu 2019 roku opublikowano raport oceny technologii Ilumetri® przez NICE. Komitet oceniający NICE uznał, że tyltrakizumab jest opłacalny kosztowo w stosunku do leków: brodalumabu, sekukinumabu, guzelkumabu, infliksymabu oraz iksekizumabu. Zwrócono jednak, że leki te były droższe od tyltrakizumabu [TA575]. Należy zwrócić uwagę, że w ocenie zastosowano technikę analityczną pieniężnej korzyści netto (ang. *monetary net benefit*), która nie jest stosowana w Polsce, w związku z czym, jak również biorąc pod uwagę różnice w cenach terapii i modelu ekonomicznym, nie jest możliwe odniesienie wniosków NICE do polskiej rzeczywistości.

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 refundowanych w programie lekowym B.29:

- 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 77.
Porównanie modeli w analizach ekonomicznych

Parametr	Taltz®	Stelara®	Cosentyx®	Remsima®	Ilumetri®
Horyzont czasowy	Dożywni (55 lat), ale w analizie wrażliwości 10 lat.	Dożywni, ale w analizie wrażliwości 5 lat	5 lat, w analizie wrażliwości 3 i 10 lat, na prośbę AOTMiT dożywni	Dożywni (92 lata)	30 lat (dożywni)
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, leczenie sekwencyjne lekami biologicznymi tylko w analizie wrażliwości
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	Infliksymab, ustekinumab, etanercept, adalimumab, Sekukinumab Iksekizumab

Parametr	Taltz®	Stelara®	Cosentyx®	Remsima®	Ilumetri®
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)	Vs ETA: 1 mln PLN Vs ADA: 1,4 mln PLN Vs INF: 3,6 mln PLN Vs UST: opłacalny Vs SEK: opłacalny Vs IKS: opłacalny

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 biologicznym [AWA Taltz®].

Główną różnicą niniejszej analizy w stosunku do porównywanych analiz jest długość horyzontu czasowego. W niniejszej analizie uwzględniono horyzont 30 letni. We wszystkich porównywanych analizach wykonano symulację kohorty pacjentów w dożywotnim horyzoncie czasowym, przy czym w analizie dla leku Cosentyx® uwzględniono horyzont 5 lat.

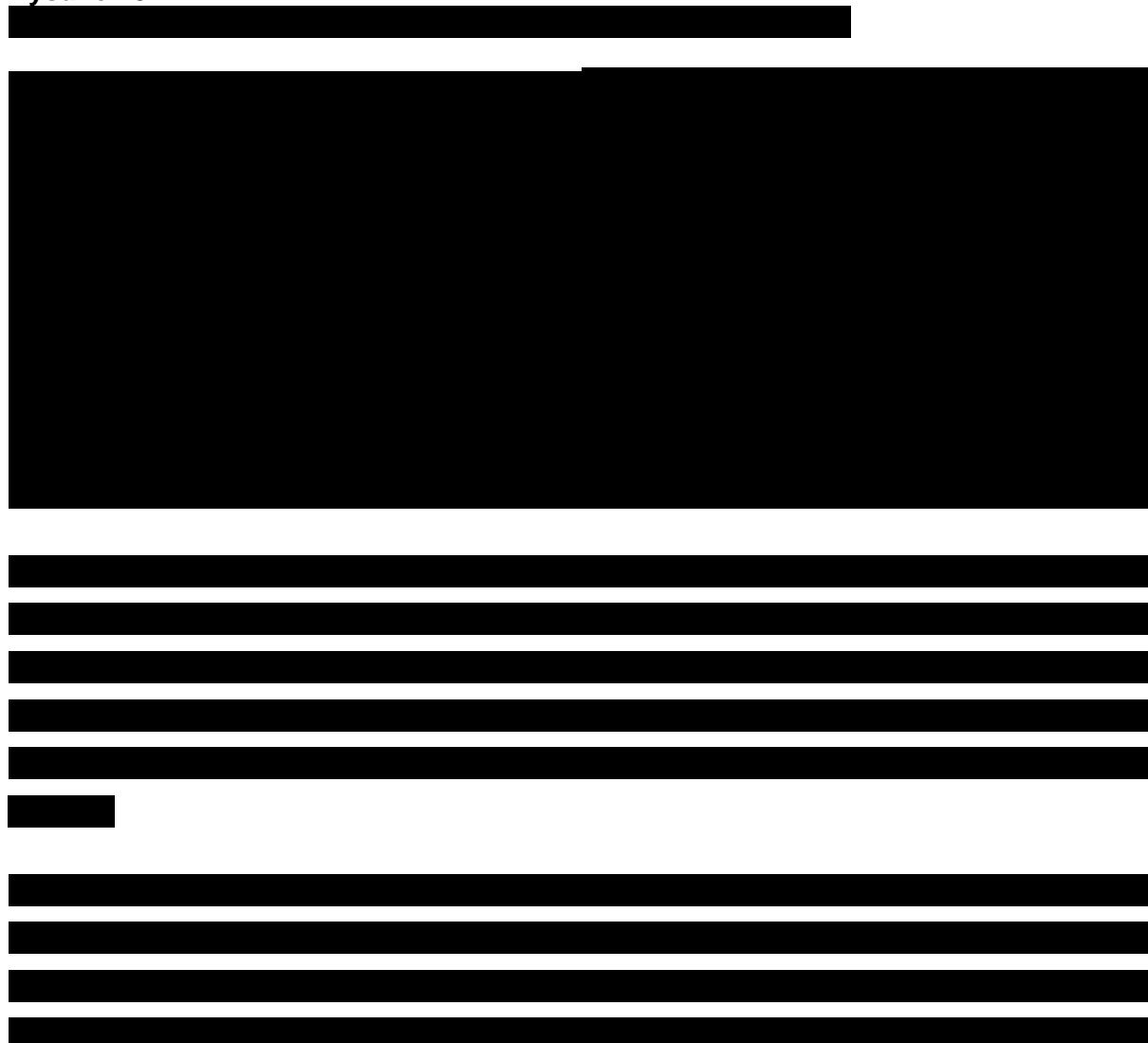
W analizie dla leku Stelara® oraz Taltz®, obliczenia wykonano w horyzoncie dożywotnim, argumentując to tym, że łuszczycyca jest chorobą przewlekłą, która generuje obciążenie finansowe i zdrowotne w całym okresie życia pacjenta. Zdaniem autorów niniejszej analizy podejście takie jest oczywiście dopuszczalne, 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.

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

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 8.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6 [Redacted footnote text]

[Redacted text block]

Tabela 78.

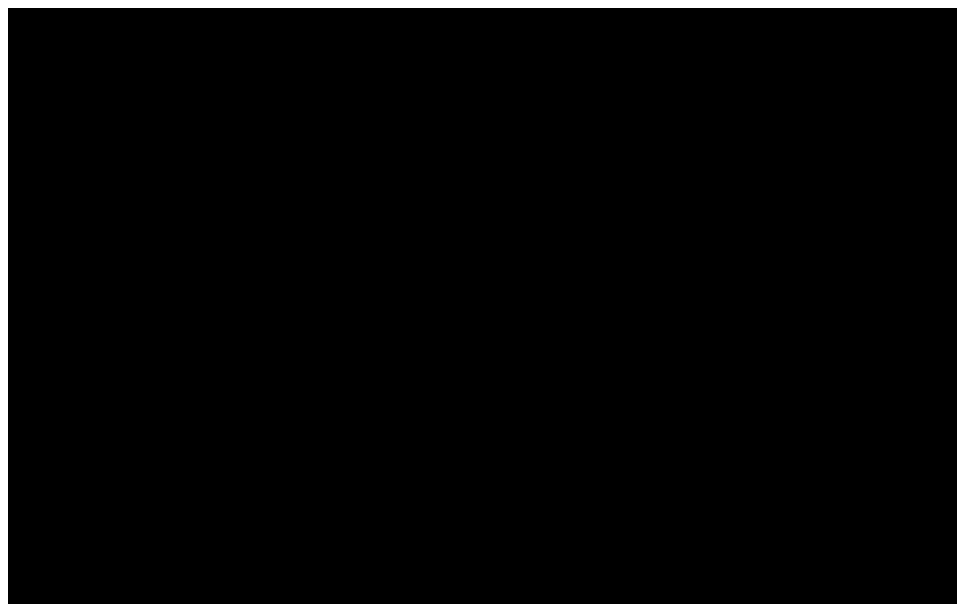
[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

Rysunek 9.

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Rysunek 10.

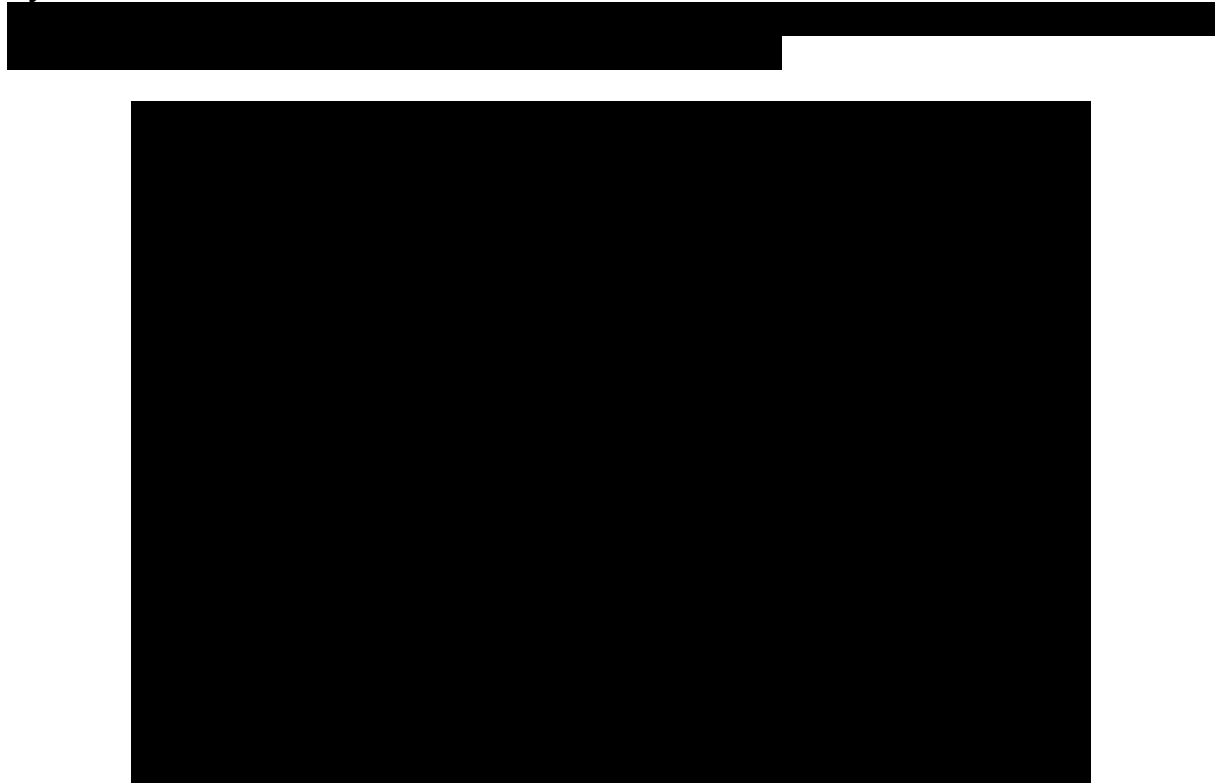
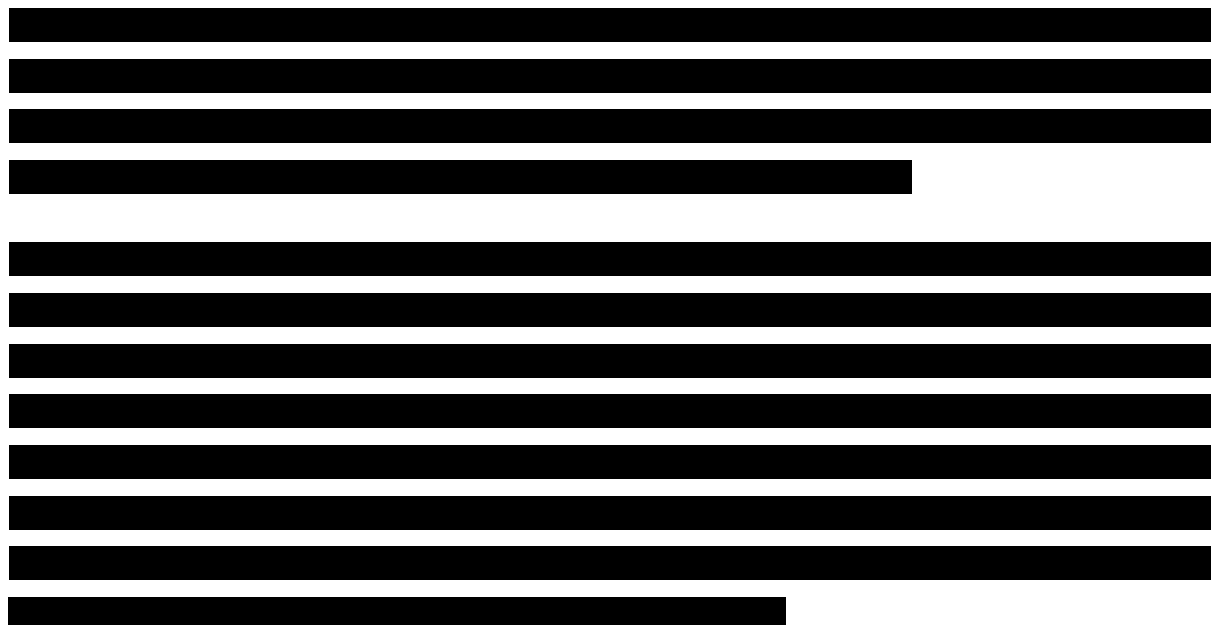


Tabela 79.

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

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



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. 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. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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 0-74 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.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania TIL względem leków biologicznych refundowanych w leczeniu chorych na ciężką postać łuszczycy plackowatej: ETA, ADA, INF, UST, SEK i IKS. Wykorzystano technikę kosztów efektywności oraz kosztów użyteczności. Efekty zdrowotne mierzono za pomocą liczby lat życia skorygowanych o jakość oraz liczby lat życia wolnych z odpowiedzią na poziomie PASI 90.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w 30 letnim horyzoncie czasowym.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Danych refundacyjnych NFZ, Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. Modelowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na danych z badań odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego oraz metaanalizy sieciowej przeprowadzonych w ramach *Analizy klinicznej*.

Przeprowadzono przegląd systematyczny, w którym zidentyfikowano 11 badań spełniających kryteria włączenia. Na podstawie analizy odnalezionego materiału stwierdzono, że użyteczności podane w publikacjach znacznie różnią się między sobą co wprowadza niepożądane źródło zmienności do analizy. Po drugie, tylko w jednej publikacji podano jakość życia związaną z PASI 100, szczególnie istotnym punktem końcowym z punktu widzenia analizy. Po trzecie, odnaleziono informacje świadczące, że kwestionariusz EQ-5D nie jest wystarczająco czuły aby uchwycić wpływ łuszczycy na jakość życia w pełnym zakresie, ponieważ nie zawiera pytań dotyczących np. swędzenia skóry lub utraty pewności siebie.

[REDACTED]

Dodatkowo podmiot odpowiedzialny gotowy jest obniżyć koszt terapii lekiem w ramach umowy podziału ryzyka (RSS).

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 17.8. W przeglądzie nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych dotyczących technologii wnioskowanej.

W kwietniu 2019 roku opublikowano raport oceny technologii Ilumetri® przez NICE. Komitet oceniający NICE uznał, że tyltrakizumab jest opłacalny kosztowo w stosunku do leków: brodalumabu, sekukinumabu, guzelkumabu, infliksymabu oraz iksekizumabu [TA575].

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 refundowanych w programie lekowym B.47: Taltz® (iksekizumab), Stelara® (ustekinumab), Cosentyx® (sekukinumab), Remsima® (infliksymab). 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.

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 z 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 80.
Dawkowanie leków

Substancja	DDD	Dawkowanie leku w cyklu (mg)	Droga podania	Źródło
Tyldrakizumab	b.d.	100 mg w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni. U niektórych pacjentów, można zastosować dawkę 200 mg.	Wstrzyknięcie podskórne	ChPL Ilumetri®
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 Cycloclad®

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	<i>ChPL Neotigason®</i>

17.2. Odsetek chorych stosujących tylindakizumab w dawce 200 mg

[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]

Tabela 81.

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 line]

[Redacted text block]

17.3. Ceny leków

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

- ⊗ ustekinumab (1 prezentacja),
- ⊗ adalimumab (12 prezentacji),
- ⊗ infliksymab (5 prezentacji),
- ⊗ iksekizumab (1 prezentacja),
- ⊗ sekukinumab (1 prezentacja),
- ⊗ etanercept (10 prezentacji),
- ⊗ metotreksat (66 prezentacji),
- ⊗ cyklosporyna (12 prezentacji),
- ⊗ amoksycyklina (23 prezentacje),
- ⊗ acytretyna (7 prezentacji).

Ceny leków przyjęto na podstawie *Wykazu leków refundowanych* na dzień 1 listopada 2019 roku. Koszt leków biologicznych przyjęto na poziomie wysokości limitu finansowania, natomiast koszt pozostałych leków wyznaczono odejmując od ceny detalicznej wielkość dopłaty świadczeniobiorcy.

Przeciętny koszt na miligram każdej substancji jest to średni koszt na miligram leków zawierających daną substancję ważonych udziałami w rynku.

Udziały poszczególnych prezentacji w ramach substancji wyznaczono na podstawie danych refundacyjnych NFZ za okres od stycznia do marca 2019.

W tabelach poniżej przedstawiono zestawienie opakowań leków uwzględnionych w analizie ekonomicznej:

Tabela 82.
Ceny leków biologicznych

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Wysokość limitu finansowania	Liczba zrefundowanych opakowań ref - sty-marzec 2019
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg	1 amp.-strzyk. 0,4 ml	524,52	0,00
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml	2098,08	0,00
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml	2098,08	0,00
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	6 amp.-strzyk. 0,8 ml	6294,25	0,00
Adalimumabum	Amgevita, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	6 wstrzykiwaczy 0,8 ml	6294,25	0,00
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaziki	2102,67	0,00
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 amp.-strz. + 2 gaziki nasączone alkoholem	2102,67	9579,44
Adalimumabum	Humira, roztwór do wstrzykiwań, 40 mg	2 wstrz. + 2 gaziki	2102,67	0,00
Adalimumabum	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp. - strzyk. z zabezpieczeniem	2041,2	0,00
Adalimumabum	Hyrimoz, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 40 mg	2 wstrzykiwacze	2041,2	0,00
Adalimumabum	Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we ampułko-strzykawce, 40 mg	2 amp.-strzyk. 0,8 ml + 2 gaziki	2102,67	14,00
Adalimumabum	Imraldi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 40 mg	2 wstrzykiwacze 0,8 ml + 2 gaziki	2102,67	0,00
Etanerceptum	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,51 ml	1194,1	0,00
Etanerceptum	Benepali, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-wstrz.po 1 ml	2388,2	0,00
Etanerceptum	Benepali, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml	2388,2	0,00
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań do stosowania u dzieci, 10 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	578,34	513,61
Etanerceptum	Enbrel, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg/ml	4 fiol. + 4 amp.-strz.+ 4 igły + 4 nasadki na fiol. + 8 gazików	1445,85	456,96
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg	4 amp.-strz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	2891,7	1317,50

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Wysokość limitu finansowania	Liczba zrefundowanych opakowań ref - sty-marzec 2019
Etanerceptum	Enbrel, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 50 mg	4 wstrz.po 1 ml + 4 gaziki z alkoholem	2891,7	2088,50
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 25 mg	4 amp.-strzyk. 0,5 ml	1573,43	8,00
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 amp.-strzyk.	3146,85	671,50
Etanerceptum	Erelzi, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg	4 wstrzykiwacze 1 ml	3146,85	1082,34
Infliximabum	Flixabi, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	986,58	1641,68
Infliximabum	Inflectra, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	986,58	1652,76
Infliximabum	Remicade, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 0,1 g	1 fiol.po 20 ml	986,58	261,61
Infliximabum	Remsima, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	986,58	4645,87
Infliximabum	Zessly, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.	850,5	0,00
Ixekizumabum	Taltz, roztwór do wstrzykiwań, 80 mg/1 ml	2 wstrzykiwacze	9744,89	27,00
Sekukinumab	Cosentyx, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	2 amp.-strz.; 2 wstrz.	4934,99	569,77
Ustekinumabum	Stelara, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 130 mg	1 fiolka (30ml)	37500,37	0,00
Ustekinumabum	Stelara, roztwór do wstrzykiwań, 45 mg	1 amp-strz.	12980,9	239,89
Ustekinumabum	Stelara, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 90 mg	1 amp-strz.	25961,79	0,00

Tabela 83.
Ceny leków refundowanych w ramach wykazu A1

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba zrefundowanych opakowań sty-mar 2019
Acitretinum	Acitren, kaps. twarde, 10 mg	100 szt.	160,91	3,2	602,00
Acitretinum	Acitren, kaps. twarde, 10 mg	30 szt.	54,21	8,29	664,00
Acitretinum	Acitren, kaps. twarde, 25 mg	100 szt.	384,45	7,62	563,00
Acitretinum	Acitren, kaps. twarde, 25 mg	30 szt.	122,8	3,2	1244,00
Acitretinum	Neotigason, kaps., 10 mg	100 szt.	162,05	3,2	1022,00
Acitretinum	Neotigason, kaps., 10 mg	30 szt.	54,21	8,29	305,00
Acitretinum	Neotigason, kaps., 25 mg	100 szt.	387,29	7,62	1209,00
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	268,46	3,54	3711,00
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	67,13	3,3	3047,00
Ciclosporinum	Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	134,06	3,2	4016,00
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	268,53	3,61	2,00
Ciclosporinum	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	310,64	3,2	852,00
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	67,13	3,3	6542,00
Ciclosporinum	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 kaps.)	134,06	3,2	11836,00
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 10 mg	60 szt.	55,86	26,89	336,00
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 100 mg	50 szt.	280,98	16,06	753,00
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	but. 50 ml	355,89	48,45	174,00
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 25 mg	50 szt.	76,05	12,22	1175,00
Ciclosporinum	Sandimmun Neoral, kaps. miękkie, 50 mg	50 szt.	145,39	14,53	1884,00
Methotrexatum	Metotab, tabl., 7.5 mg	100 tabl.	58,76	33,12	2336,00
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz.a 0,375 ml	22,27	3,2	26,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba zrefundowanych opakowań sty-mar 2019
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,375 ml	89,51	3,63	275,00
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	119,38	3,81	1312,00
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,75 ml	179,05	4,09	3784,75
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1 ml	238,79	4,65	3989,50
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,25 ml	298,47	5,81	2705,25
Methotrexatum	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg/ml	4 amp.-strz.po 1,5 ml	358,1	6,9	211,00
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,15 ml	245,38	3,84	548,00
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,2 ml	323,02	5,12	2186,83
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,25 ml	412,39	6,4	632,83
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,3 ml	478,29	7,68	7228,25
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,35 ml	572,34	8,96	662,33
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,4 ml	633,54	10,24	6069,67
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,45 ml	732,29	11,52	248,08
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,5 ml	788,79	12,8	5095,75
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,55 ml	892,25	14,08	54,67
Methotrexatum	Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	12 amp.-strz.po 0,6 ml	972,22	15,36	335,58
Methotrexatum	Methofill, tabl., 10 mg	100 tabl.	73,95	42,67	0,00
Methotrexatum	Methofill, tabl., 10 mg	50 tabl.	38,87	21,77	0,00
Methotrexatum	Methofill, tabl., 2.5 mg	100 tabl.	20,51	11,97	0,00
Methotrexatum	Methofill, tabl., 2.5 mg	50 tabl.	10,82	6,54	0,00
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,15 ml	24,52	5,45	1,00
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,2 ml	32,04	5,55	32,00
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,25 ml	39,44	5,52	745,00

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba zrefundowanych opakowań sty-mar 2019
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,3 ml	46,81	5,47	574,00
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,35 ml	54,18	5,42	25,00
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,4 ml	61,28	5,09	287,00
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,45 ml	68,37	4,76	14,00
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,5 ml	75,48	4,45	348,00
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,55 ml	74,35	3,2	0,00
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	1 amp.-strz.po 0,6 ml	89,67	3,79	0,00
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,15 ml	89,67	3,79	139,25
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,2 ml	117,45	3,2	566,50
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,3 ml	171,91	3,2	1243,00
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,4 ml	225,78	3,41	1464,00
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,5 ml	279,09	4,27	651,50
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	4 amp.-strz.po 0,6 ml	332,4	5,12	9,00
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,15 ml	171,91	3,2	145,00
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,2 ml	225,78	3,41	569,50
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,3 ml	332,4	5,12	2445,25
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,4 ml	439,04	6,83	2056,25
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,5 ml	545,68	8,53	1473,25
Methotrexatum	Methofill, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg/ml	8 amp.-strz.po 0,6 ml	652,32	10,24	87,00
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 10 mg	8 wstrzykiwaczy	237,55	3,41	74,00
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 12,5 mg	8 wstrzykiwaczy	249,15	4,27	22,50
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 15 mg	8 wstrzykiwaczy	296,48	5,12	208,63
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 17,5 mg	8 wstrzykiwaczy	343,81	5,97	44,75

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba zrefundowanych opakowań sty-mar 2019
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 20 mg	8 wstrzykiwaczy	391,14	6,83	155,00
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 25 mg	8 wstrzykiwaczy	485,8	8,53	110,00
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 30 mg	8 wstrzykiwaczy	580,47	10,24	1,00
Methotrexatum	Methofill SD, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 7.5 mg	8 wstrzykiwaczy	153,95	3,2	16,00
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	41,41	24,31	10683,00
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 szt.	41,41	2,98	10683,00
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	21,78	13,24	14727,00
Methotrexatum	Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 szt.	21,78	2,57	14727,00
Methotrexatum	Metotab, tabl., 2.5 mg	100 tabl.	21,23	12,69	2783,00
Methotrexatum	Metotab 10 mg, tabl., 10 mg	100 tabl.	76,85	42,67	3345,00
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 10 mg	4 amp.-strz.	107,81	3,2	1387,00
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 15 mg	4 amp.-strz.	161,71	3,2	4155,25
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 20 mg	4 amp.-strz.	216,14	3,41	2050,00
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 25 mg	4 amp.-strz.	270,02	4,27	2343,00
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 30 mg	4 amp.-strz.	324,47	5,12	186,00
Methotrexatum	Namaxir, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 7.5 mg	4 amp.-strz.	81,16	3,2	201,00
Methotrexatum	Trexan, tabl., 10 mg	100 szt. (1 poj.po 100 szt)	78,55	44,37	1754,00
Methotrexatum	Trexan, tabl., 2.5 mg	100 szt. (but.)	21,79	13,25	4690,00
Amoxicillinum	Amotaks, tabl., 1 g	16 szt. (2 blist.po 8 szt.)	15,99	5,35	143309,88
Amoxicillinum	Amotaks, tabl., 1 g	20 szt.	17,71	3,61	85977,60
Amoxicillinum	Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	16 szt. (2 blist.po 8 szt.)	10,17	6,45	10702,50
Amoxicillinum	Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	20 szt.	8,83	3,38	3510,10
Amoxicillinum	Amotaks, granuląt do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml	100 ml (65,3 g)	25,86	3,56	84811,60

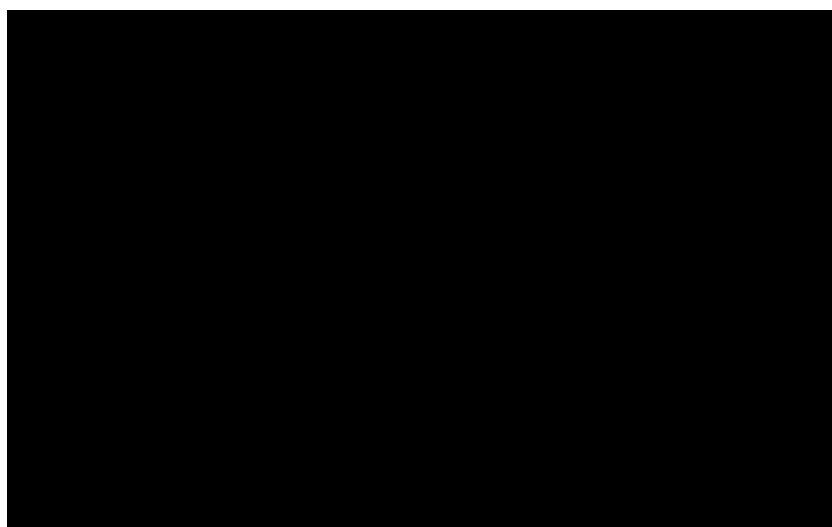
Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Liczba zrefundowanych opakowań sty-mar 2019
Amoxicillinum	Amotaks, granulát do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml	60 ml (39,2 g)	16,37	4,27	102094,00
Amoxicillinum	Amotaks DIS, tabl., 1 g	16 szt. (2 blist.po 8 szt.)	14,62	3,98	70844,93
Amoxicillinum	Amotaks Dis, tabl., 1 g	20 szt.	17,71	3,61	55267,50
Amoxicillinum	Amotaks DIS, tabl., 500 mg	16 szt. (2 blist.po 8 szt.)	8,15	4,43	7975,19
Amoxicillinum	Amotaks Dis, tabl., 500 mg	20 szt.	8,83	3,38	2499,25
Amoxicillinum	Amotaks DIS, tabl., 750 mg	16 szt. (2 blist.po 8 szt.)	11,83	4,65	21702,81
Amoxicillinum	Amotaks Dis, tabl., 750 mg	20 szt.	13,3	3,52	9272,60
Amoxicillinum	Hiconcil, kaps. twarde, 250 mg	16 szt.	4,12	3,86	102,00
Amoxicillinum	Hiconcil, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	12,57	3,20	11309,00
Amoxicillinum	Hiconcil, kaps. twarde, 500 mg	16 szt.	8,15	4,43	4036,75
Amoxicillinum	Ospamox, tabl. powl., 1000 mg	16 szt.	13,82	3,20	82130,54
Amoxicillinum	Ospamox, tabl. powl., 500 mg	16 szt.	7,75	4,03	3555,38
Amoxicillinum	Ospamox, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml	1 but. 60 ml	16,09	3,99	29858,00
Amoxicillinum	Ospamox, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	25,5	3,20	52928,00
Amoxicillinum	Ospamox, tabl. powl., 750 mg	16 szt.	11,14	3,96	7045,50
Amoxicillinum	Ospamox 1000 mg, tabl., 1000 mg	20 szt.	17,3	3,20	74190,15
Amoxicillinum	Ospamox 500 mg, tabl. powl., 500 mg	20 szt.	9,27	3,82	965,50
Amoxicillinum	Ospamox 750 mg, tabl. powl., 750 mg	20 szt.	13,67	3,89	2893,30

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rysunek 11.

[Redacted text line]



[Redacted text block]

[Redacted text line]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Tabela 86.

[Redacted text]

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

[Redacted text]

Tabela 87.

[Redacted text]

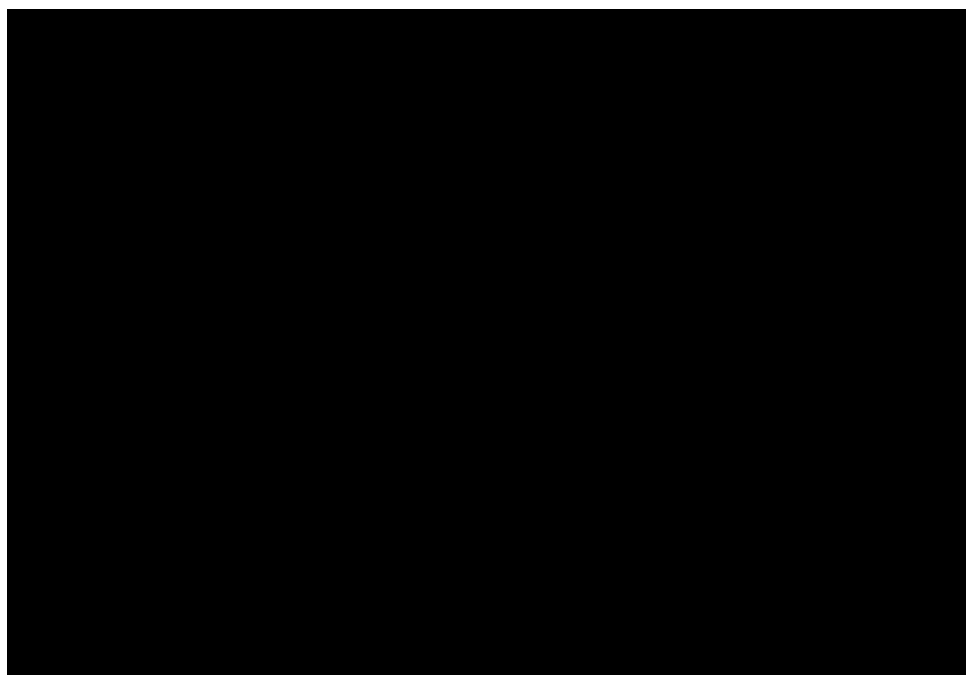
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

Rysunek 12.

[Redacted text]



17.4.2. Dopasowanie macierzy przejścia w czasie remisji

[Redacted table content]

Tabela 88.

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

[Redacted table content]

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

Tabela 89.

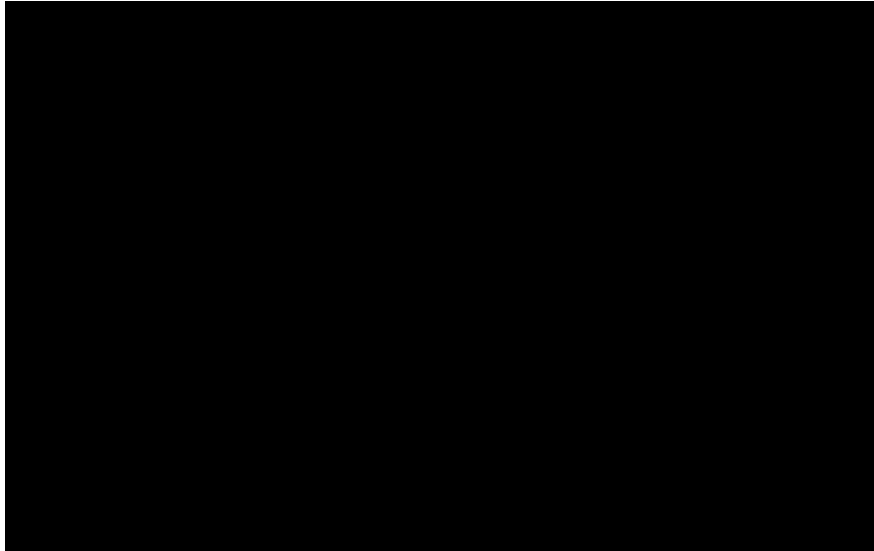
[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[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 line]

Rysunek 13.

[Redacted text]



17.5. Kalibracja macierzy przejścia w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej

17.5.1. Metodyka kalibracji macierzy przejścia

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. [Redacted text block]
2. [Redacted text block]
3. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

17.5.2. Obliczenia

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

17.5.3. Obsługa wyjątków

[Redacted text block]

17.5.4. Zestawienie wyników kalibracji

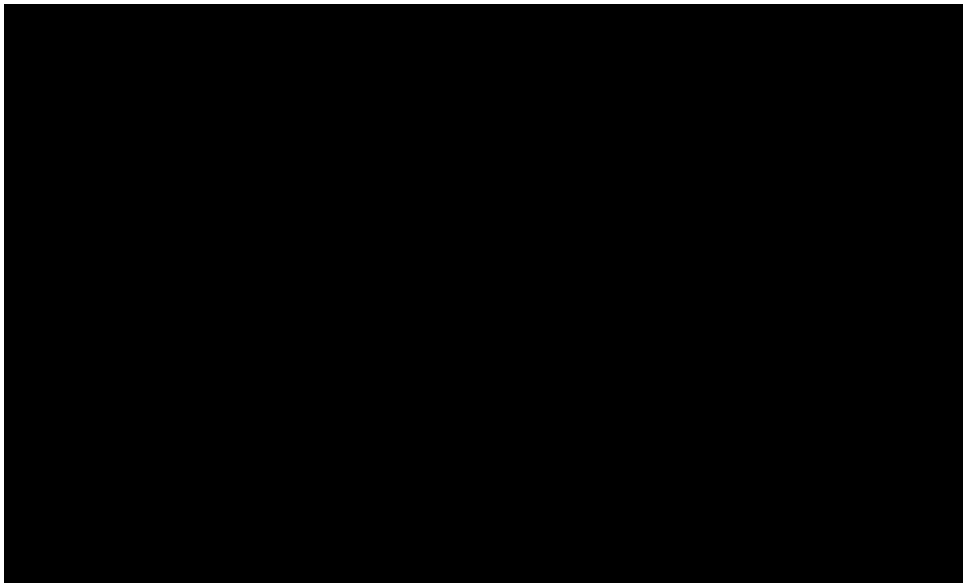
[Redacted content]

17.5.1. Walidacja macierzy przejścia

[Redacted content]

Rysunek 14.

[Redacted content]

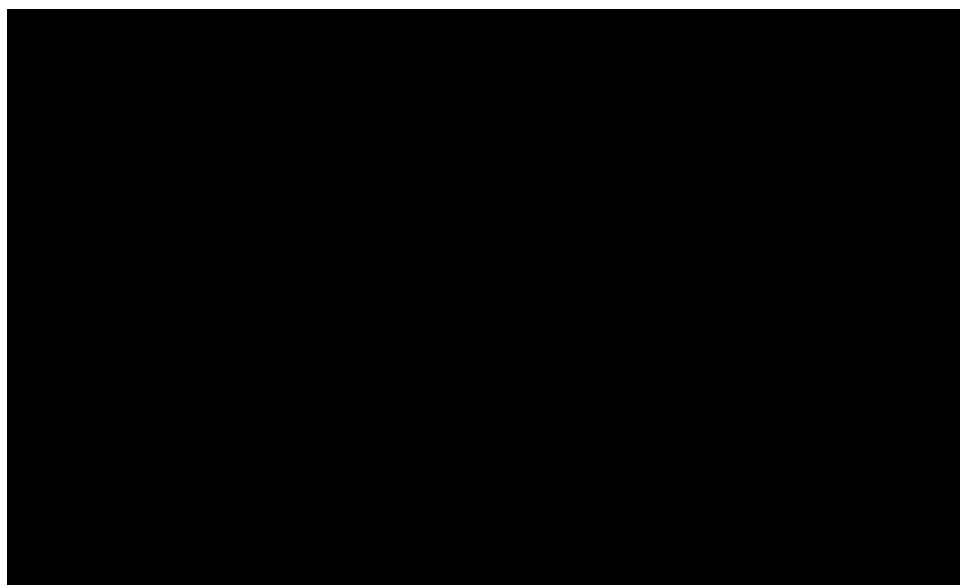


[Redacted content]

[Redacted text]

Rysunek 15.

[Redacted text]



[Redacted text]

17.6. Dane z metaanalizy sieciowej

[Redacted text]

Tabela 94.

17.7. 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.

17.7.1. 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.

17.7.2. 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 95.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■
■	[REDACTED]	■

Data ostatniego wyszukiwania: 13.11.2019

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*.

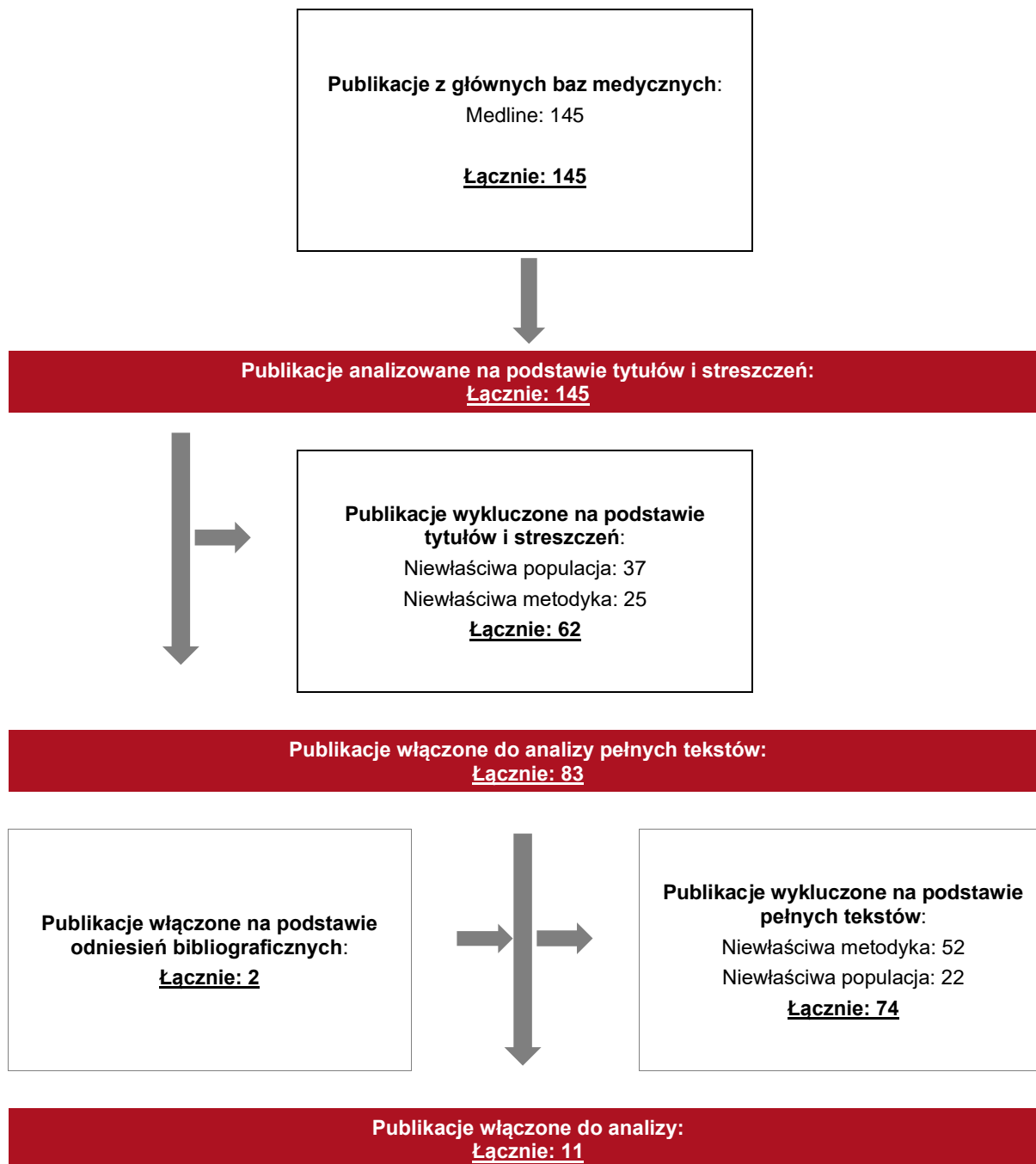
17.7.3. Selekcja badań

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 16.

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



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

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 145 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 83 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 11 publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.7.5. 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 96.

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 97.
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
Woolacott 2007	0,05 (0,01)	0,17 (0,04)	0,19 (0,04)	0,21 (0,05)
Pan 2011	0,04	0,17	0,22	0,25
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 98.
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

17.8. 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.

17.8.1. 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:** tildrakizumab;
- **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.
-

17.8.2. 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 99.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Data ostatniego wyszukiwania: 14.11.2019

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę 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 100.

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

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]

Data ostatniego wyszukiwania: 14.11 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.

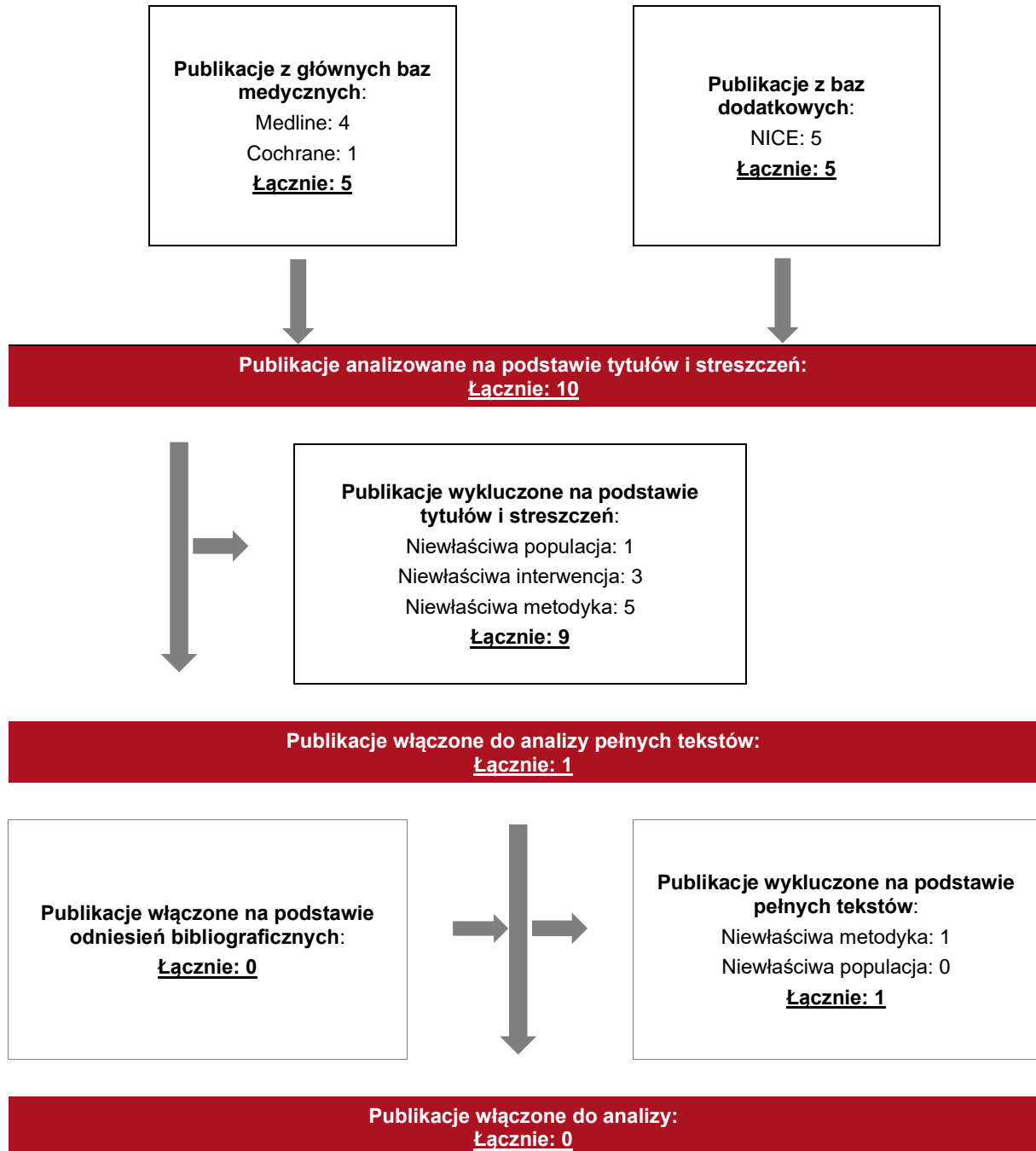
17.8.3. Selekcja badań

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 17.8.1.

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

Rysunek 17.

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



17.8.4. 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 Medline odnaleziono 4 publikacje
- w bazie Cochrane odnaleziono 1 publikację;
- w bazie NICE odnaleziono 5 publikacji.

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

17.8.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

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

17.9. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Ilumetri® 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.

Tylindakizumab 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 odpowiedź zapalną i immunologiczną. Blokując wiązanie IL-23 z jej receptorem, tylindakizumab 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 IgG1κ, 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 IgG1κ, 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 tylindakizumabu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Ilumetri® 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 Ilumetri® 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 Ilumetri® nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia.

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

Tabela 101.

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 17.8
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 10.1.2
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 17.5
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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Porównanie schematów leczenia lekami biologicznymi	18
Tabela 2. Dane demograficzne.....	21
Tabela 3. Wartość HR dla łuszczycy plackowatej	22
Tabela 4. Przeciętne ryzyko zgonu chorego na łuszczycę plackowatą	23
Tabela 5. Macierz przejścia dla TIL 100	24
Tabela 6. Macierz przejścia dla TIL 200	24
Tabela 7. Macierz przejścia dla ETA	24
Tabela 8. Macierz przejścia dla ADA.....	24
Tabela 9. Macierz przejścia dla INF.....	24
Tabela 10. Macierz przejścia dla UST	24
Tabela 11. Macierz przejścia dla SEK	25
Tabela 12. Macierz przejścia dla IKS.....	25
Tabela 13. Macierz przejścia dla BSC	25
Tabela 14. Zestawienie danych dotyczących czasu do nawrotu choroby po zakończeniu leczenia biologicznego.....	27
Tabela 15. Oszacowanie macierzy przejścia w remisji po TIL 100.....	29
Tabela 16. Mediana czasu do nawrotu choroby dla technologii medycznych uwzględnionych w analizie.....	30
Tabela 17. Modyfikatory ryzyka dla technologii medycznych uwzględnionych w analizie	30
Tabela 18. Zredukowana macierz przejścia dla remisji po przerwaniu TIL 200.....	31
Tabela 19. Zredukowana macierz przejścia dla remisji po przerwaniu ETA.....	31

Tabela 20. Zredukowana macierz przejścia dla remisji po przerwaniu ADA	31
Tabela 21. Zredukowana macierz przejścia dla remisji po przerwaniu INF	31
Tabela 22. Zredukowana macierz przejścia dla remisji po przerwaniu UST.....	31
Tabela 23. Zredukowana macierz przejścia dla remisji po przerwaniu SEK.....	32
Tabela 24. Zredukowana macierz przejścia dla remisji po przerwaniu IXE	32
Tabela 25. Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych	35
Tabela 26. Przeciętne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych na cykl.....	36
Tabela 27. Użyteczność bazowa	39
Tabela 28. Dane z odnalezionych publikacji dotyczące wzrostu użyteczności.....	39
Tabela 29. Wyznaczenie średniej użyteczności w stanie PASI 90-100 dla niektórych badań	41
Tabela 30. Wzrost użyteczności związany z odpowiedzią na leczenie włączony do analizy	41
Tabela 31. Przeciętny wzrost użyteczności związany z odpowiedzią na leczenie w analizie wrażliwości	41
Tabela 32. Rozkład pacjentów ze względu na PASI w grupie PASI 75-.....	43
Tabela 33. Obniżka użyteczności związana z całkowitym brakiem odpowiedzi na leczenie przypisana do poszczególnych terapii	43
Tabela 34. Użyteczności w analizie podstawowej w zależności od stanu i terapii.....	43
Tabela 35. Obniżka użyteczności związana z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych	44
Tabela 36. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	46
Tabela 37. Cena leku Ilumetri®, 100 mg (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce) ...	47
Tabela 38. Koszty leków biologicznych (PLN) w zależności od długości terapii	48

Tabela 39. Koszt wydania leków biologicznych (raz na 3 miesiące)	51
Tabela 40. Koszt leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych (PLN).....	51
Tabela 41. Koszt innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych.....	52
Tabela 42. Ryczałt za diagnostykę i monitorowanie w <i>Programie lekowym</i>	53
Tabela 43. Odsetek pacjentów stosujących dane technologie medyczne po leczeniu biologiczny wg badania Fonia 2010	53
Tabela 44. Średni koszt (PLN) stosowania danych technologii medycznych po leczeniu biologicznym w przeliczeniu na cykl w zależności od stanu w modelu	54
Tabela 45. Średni koszt (PLN) fototerapii w przeliczeniu na jednego pacjenta w zależności od stanu w modelu	54
Tabela 46. Koszty monitorowania związane z leczeniem BSC	55
Tabela 47. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	55
Tabela 48. Zestawienie wyników porównania TIL vs ETA w perspektywie płatnika publicznego	58
Tabela 49. Zestawienie wyników porównania TIL vs ETA w perspektywie wspólnej.....	58
Tabela 50. Zestawienie wyników porównania TIL vs ADA w perspektywie płatnika publicznego	60
Tabela 51. Zestawienie wyników porównania TIL vs ADA w perspektywie wspólnej	60
Tabela 52. Zestawienie wyników porównania TIL vs UST w perspektywie płatnika publicznego	62
Tabela 53. Zestawienie wyników porównania TIL vs UST w perspektywie wspólnej	62
Tabela 54. Zestawienie wyników porównania TIL vs INF w perspektywie płatnika publicznego	64
Tabela 55. Zestawienie wyników porównania TIL vs INF w perspektywie wspólnej.....	64





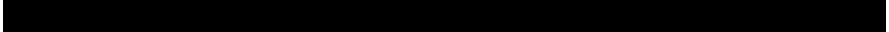
Tabela 56. Zestawienie wyników porównania TIL vs SEK w perspektywie płatnika publicznego	66
Tabela 57. Zestawienie wyników porównania TIL vs SEK w perspektywie wspólnej	66
Tabela 58. Zestawienie wyników porównania TIL vs IKS w perspektywie płatnika publicznego	68
Tabela 59. Zestawienie wyników porównania TIL vs IKS w perspektywie wspólnej.....	68
Tabela 60. Zestawienie kosztów i konsekwencji w perspektywie płatnika publicznego	71
Tabela 61. Podsumowanie analizy wrażliwości	72
Tabela 62. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego ...	74
Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	76
Tabela 64. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego ...	78
Tabela 65. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	80
Tabela 66. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego ...	82
Tabela 67. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	84
Tabela 68. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego ...	86







Tabela 69. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	88
Tabela 70. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego ...	90
Tabela 71. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	91
Tabela 72. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego ...	93
Tabela 73. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego	95
Tabela 74. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	97
Tabela 75. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....	98
Tabela 76. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	100
Tabela 77. Porównanie modeli w analizach ekonomicznych.....	103
Tabela 78. [REDACTED]	108
Tabela 79. Liczba pacjentów leczonych ustekinumabem – dane z <i>Protokołów Zespołu Koordynacyjnego</i> i modelu ekonomicznego.....	110
Tabela 80. Dawkowanie leków	115
Tabela 81. [REDACTED]	117
Tabela 82. Ceny leków biologicznych.....	120

Tabela 83. Ceny leków refundowanych w ramach wykazu A1	122
Tabela 84. Koszt substancji w przeliczeniu na jednostkę (PLN)	127
Tabela 85. [REDACTED]	128
Tabela 86. [REDACTED]	133
Tabela 87. [REDACTED]	133
Tabela 88. [REDACTED]	134
Tabela 89. [REDACTED]	136
Tabela 90. [REDACTED]	141
Tabela 91. [REDACTED]	145
Tabela 92. [REDACTED]	145
Tabela 93. [REDACTED]	145
Tabela 94. [REDACTED]	146
Tabela 95. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	147
Tabela 96. Wartości pomiaru jakości życia oraz stany zdrowia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	153
Tabela 97. Przypisane wartości oraz zmiany wskaźników jakości życia w zależności od zmian PASI w wyniku leczenia, zamieszczonych w poszczególnych publikacjach.....	154
Tabela 98. Zmiany wskaźników jakości życia w zależności od zmian PASI w wyniku leczenia, zamieszczonych w publikacji <i>Pickard 2017</i>	154

Tabela 99. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	156
Tabela 100. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	156
Tabela 101. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	161

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	19
Rysunek 2. Zmiana efektów zdrowotnych po zakończeniu leczenia tyltrakizumabem	26
Rysunek 3. Zmiana PASI po przerwaniu TIL 100	32
Rysunek 4. Zmiana PASI po przerwaniu TIL 200	33
Rysunek 5. Zmiana PASI po przerwaniu UST	34
Rysunek 6. Zmiana PASI po przerwaniu IKS.....	34
Rysunek 7. 	99
Rysunek 8. 	106
Rysunek 9. 	109
Rysunek 10. 	110
Rysunek 11. 	130

Rysunek 12. 	134
Rysunek 13. 	136
Rysunek 14.  	143
Rysunek 15.  	144
Rysunek 16. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	149
Rysunek 17. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	158

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	Ilumetri® (tyl drakizumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej. Analiza kliniczna, MAHTA 2019
Analiza problemu decyzyjnego	Ilumetri® (tyl drakizumab) w leczeniu łuszczycy plackowatej. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2019
Anis 2011	Anis A.H., Bansback N., Sizto S. i in., <i>Economic evaluation of biologic therapies for the treatment of moderate to severe psoriasis in the United States.</i> , J Dermatolog Treat. 2011 Apr;22(2):65-74.
AWA Cosentyx®	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Cosentyx (sekukinumab) we wskazaniu: leczenie łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych spełniających kryteria rozpoczęcia leczenia ogólnego</i> , Analiza weryfikacyjna nr. OT.4351.7.2016
AWA Remsima®	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Remsima (infliksymab) w ramach programu lekowego: „Leczenie infliksymabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”</i> , Analiza Weryfikacyjna nr: AOTMiT-OT-4351-4/2015
AWA Stelara®	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Stelara (ustekinumab) we wskazaniach zgodnych z kryteriami włączenia do programu lekowego „leczenie ustekinumabem umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0)”</i> , Analiza weryfikacyjna nr. AOTMiT-OT-4351-29/2015
AWA Taltz®	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wniosek o objęcie refundacją leku Taltz (Iksekizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L 40.0)”</i> , Analiza weryfikacyjna nr. OT.4351.32.2017
Baza Demografia	Główny Urząd Statystyczny, tablice trwania życia, http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/TrwanieZycia.aspx
Chiu 2019	Chiu H.Y., Hui R.C., Tsai T.F. i in., <i>Predictors of time to relapse following ustekinumab withdrawal in patients with psoriasis who had responded to therapy: An eight-year multicenter study.</i> , J Am Acad Dermatol. 2019 Jan 28. pii: S0190-9622(19)30142-2
ChPL Cosentyx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx®
ChPL Cyclaid®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cyclaid®
ChPL Ebetrexat®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ebetrexat®
ChPL Enbrel®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel®
ChPL Humira®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Humira®
ChPL Ilumetri®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ilumetri®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_pl.pdf
ChPL Namiaxir®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Namaxir®
ChPL Neotigason®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Neotigason®
ChPL Remsima®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima®
ChPL Stelara®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara®, http://www.janssen.com/poland/sites/www_janssen_com_poland/files/product/pdf/stelara_chpl_14.09.17_ii058.pdf

Publikacja/Źródło danych	Referencje
ChPL Taltz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz®
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.
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.
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
Hryniewicz 2016	Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego Pod redakcją: Prof. dr hab. n. med. Walerii Hryniewicz Dr hab. n. med. Piotra Albrechta Prof. dr hab. n. med. Andrzeja Radzikowskiego http://antybiotyki.edu.pl/wp-content/uploads/Rekomendacje/Rekomendacje2016.pdf
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
Leonardi 2008	Leonardi C., Kimball A., Papp K., i in, <i>Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1)</i> , Lancet 2008, 371 (9625): 1665-1674
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
Masson Regnault 2017	Masson Regnault M., Konstantinou M., Khemis A. I in., <i>Early relapse of psoriasis after stopping brodalumab: a retrospective study in 77 patients</i> , J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017:1491-1496.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
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
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 ≥ 10 and/or DLQI ≥ 10 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.
Owczarczyk-Saczonek 2017	Owczarczyk-Saczonek, A., & Placek, W. (2017). Związki łuszczycy z otyłością i nadwagą. <i>Advances in Hygiene & Experimental Medicine/Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej</i> , 71. https://pdfs.semanticscholar.org/a2fc/128f070da34579959a2f69a38657a127a017.pdf (21.11.2019 r.)
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 2011	Papp K., Crowley J., Ortonne J.P. i in., <i>Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy</i> , Br J Dermatol. 2011 Feb;164(2):434-41. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10139.x.
Papp 2019	Papp K.A., Reich K., Blauvelt A. i in., <i>Efficacy of tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled analysis of three randomized controlled trials at weeks 12 and 28</i> , European Academy of Dermatology and Venereology 2019, 33, 1098-1106.
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.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Reich 2017	Reich K., Papp K. A., Blauvelt A., Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials, <i>Lancet</i> , 2017, 390 (10091): 276-288
Reich 2019	Reich K., Warren R. B., Iversen L. i in., Long-term efficacy and safety of tildrakizumab for moderate-to-severe psoriasis: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2) through 148 weeks, <i>British Journal of Dermatology</i> 2019.
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> , <i>Br J Dermatol</i> , 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> . <i>Health Technol Assess.</i> 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> , <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> 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> . <i>Br J Dermatol.</i> 2019 Jan;180(1):100-107, Epub 2018 Sep 26.
Sprawozdania NFZ	Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia, http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/ (data dostępu: 31.07.2019 r.)
TA575	NICE, <i>Tildrakizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis (ID1398)</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/ta575/history , (dostęp online: 21.11.2019)
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
Umezawa 2018	Umezawa Y., Torisu-Itakura H., Morisaki Y., i in., Long-term efficacy and safety results from an open-label phase III study (UNCOVER-J) in Japanese plaque psoriasis patients: impact of treatment withdrawal and retreatment of ixekizumab, <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2019 Mar;33(3):568-576. doi: 10.1111/jdv.15292. Epub 2018 Nov 13.
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, <i>Dz.U.</i> 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, <i>Dz. U.</i> Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; <i>Dz. U.</i> Nr. 210, poz. 2135

Publikacja/Źródło danych	Referencje
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> , PLoS One. 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> Health Technol Assess. 2006 Nov;10(46):1-iv.
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie 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.
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 wysokospecjalistyczne