



IGNORANTIA NOCET

Tremfya® (guselkumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 7.06.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 7 czerwca 2022 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4231.24.2022.KDe.2 z dnia 31 maja 2022 r. Pierwotnie analiza została zakończona 28 marca 2022 r.

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	18
2. Strategia analityczna.....	19
3. Perspektywa	20
4. Horyzont czasowy	20
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	21
5.1. Skuteczność kliniczna	21
5.1.1. Porównanie bezpośrednio GUS vs. ADA.....	21
5.1.2. Porównanie bezpośrednio GUS vs. pozostałe komparatory (CERT, ETA, INF, TIL).....	21
5.1.3. Długookresowa ocena skuteczności GUS oraz komparatorów	23
5.1.4. Uwzględnione wyniki skuteczności w niniejszej analizie	23
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	25
6. Technika analityczna.....	26
7. Modelowanie.....	27
7.1. Struktura modelu.....	27
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	31
7.2.1. Odpowiedź PASI.....	34
7.2.1. Modelowanie długoterminowego efektu leczenia.....	36
7.2.2. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia	38

7.2.1. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby (analiza wrażliwości).....	42
7.2.1. Prawdopodobieństwo zgonu	43
7.3. Jakość życia w modelu Markowa	43
7.4. Horyzont czasowy w modelu	47
7.5. Dyskontowanie.....	48
8. Analiza kosztów.....	48
8.1. Koszt leków.....	49
8.1.1. Dawkowanie.....	49
8.1.2. Ceny poszczególnych prezentacji	53
8.2. Koszt przepisania i podania analizowanych leków biologicznych	55
8.3. Koszt monitorowania i diagnostyki dla terapii lekami biologicznymi	56
8.4. Koszt BSC oraz REM.....	58
8.5. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.....	63
8.6. Całkowity koszt różniący	65
9. Założenia i dane wejściowe	67
10. Wyniki analizy	73
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	73
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	75
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	79
11.1. Analiza wartości skrajnych i scenariuszy	79
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	92
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	96

12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	98
13. Walidacja modelu	104
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	104
13.2. Walidacja konwergencji.....	107
13.3. Walidacja zewnętrzna	108
14. Ograniczenia i założenia	120
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	125
16. Dyskusja	126
17. Załączniki	134
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	134
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	134
17.1.2. Strategia wyszukiwania	135
17.1.3. Selekcja badań.....	135
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	138
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	138
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	141
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	141
17.2.2. Strategia wyszukiwania	142
17.2.3. Selekcja badań.....	142
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	144

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	144
17.3. Przeglądy systematyczne literatury dla kluczowych danych wejściowych modelu .	145
17.3.1. Nawrót choroby	145
17.3.2. Dyskontynuacja leczenia.....	149
17.4. Wyniki analizy wrażliwości dla pozostałych komparatorów.....	155
17.5. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	172
17.6. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	172
18. Spis tabel	175
19. Spis rysunków	181
20. Bibliografia.....	183

Indeks skrótów

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

Skrót	Rozwinięcie
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PASI	ang. <i>Psoriasis Area and Severity Index</i> – wskaźnik stopnia nasilenia łuszczycy i powierzchni objętej zmianami łuszczycowymi
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	Program Lekowy
PLC	placebo
PUVA	ang. <i>psoralen ultra-violet A</i> – naświetlanie w połączeniu z podawaniem psoralenu (fotochemioterapia)
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
QW	ang. <i>quaque week</i> – raz na tydzień
REM	remisja
RSA	ang. <i>risk sharing agreement</i> – schemat podziału ryzyka
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SEK	sekukinumab
TIL	tildrakizumab
TNF	ang. <i>tumor necrosis factor</i> – czynnik martwicy nowotworowej
UST	ustekinumab
WHO	ang. World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce guselkumabu (Tremfya®) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią [REDAKTOWANE]

Aktualnie guselkumab dostępny jest w ramach leczenia w *Programie lekowym*, jednak refundacja leku obejmuje zgodnie z aktualnymi zapisami PL jedynie chorych z ciężką postacią łuszczycy plackowatej wraz z ograniczeniem czasowym terapii.

W niniejszej analizie przyjęto, że w ramach *Programu lekowego* możliwe jest zastosowanie kolejnego leku biologicznego po nieskuteczności rozumianej jako brak adekwatnej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie biologiczne. Przyjęto więc możliwość zastosowania kolejnego leku biologicznego po leczeniu I linii. Po niepowodzeniu leczenia II linii chorzy leczeni są w ramach najlepszej terapii wspomagającej. Należy zaznaczyć, iż w ramach *Analizy klinicznej* udowodniono skuteczność terapeutyczną i bezpieczeństwo stosowania guselkumabu. W przypadku osiągnięcia adekwatnej odpowiedzi na leczenie w ramach terapii indukującej, podawanie guselkumabu będzie kontynuowane do momentu dyskontynuacji leczenia poprzez prawdopodobieństwo dyskontynuacji na podstawie badań rejestrowych lub badań długoterminowych odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej*.

METODYKA

Lek Tremfya® jest obecnie refundowany przez płatnika publicznego w populacji chorych o nasileniu ciężkim (PASI > 18) przy ograniczeniu czasu trwania terapii do maksymalnie 96 tygodni. Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla guselkumabu rozpatrywane jest [REDAKTOWANE]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w ramach istniejącej grupy limitowej w ramach programu lekowego i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

W analizowanej populacji chorych komparatorami dla wnioskowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającymi aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanymi ze środków publicznych są leki biologiczne stosowane u chorych z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej w ramach *Programu lekowego*, tj. adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliksimab oraz tildrakizumab.

Wybór komparatorów został przeprowadzony zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań* oraz zgodnie z *Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT*.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Do oceny opłacalności stosowania GUS względem powyższych komparatorów wykonano analizę użyteczności kosztów (CUA). Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością (QALY). Odstąpiono od opracowania analizy efektywności kosztów, z uwagi na brak różnic w efekcie zdrowotnym mierzonym liczbą przeżytych lat (ang. *life years*, LY) pomiędzy porównywanymi interwencjami. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Model ekonomiczny wykorzystany do oszacowania wyników niniejszej analizy zaprojektowany został na zlecenie firmy Janssen-Cilag przez firmę Cornerstone Research Group. W modelu Markowa uwzględniono aktualne dane dotyczące skuteczności leczenia rozważanych technologii na podstawie publikacji odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* przeglądu systematycznego. Modelowanie dla porównania GUS z ADA przeprowadzono na podstawie badań bezpośrednich *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2*. W przypadku pozostałych komparatorów dokonano porównania z uwzględnieniem metaanaliz sieciowych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego i opisanych w *Analizie klinicznej*. [REDACTED]

W modelowaniu dostosowano również dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszt leków biologicznych podawanych w pierwszej linii leczenia oraz koszty leków w BSC i REM (remisję modelowano w analizie wrażliwości), koszty diagnostyki (w tym koszt kwalifikacji chorego do Programu lekowego *Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej*), monitorowania i oceny skuteczności leczenia w trakcie terapii lekiem biologicznym oraz koszty diagnostyki i monitorowania (w tym także koszt zabiegów fototerapii) w BSC i REM, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszt związany z podaniem leków.

W celu wykazania korzyści ze stosowania guselkumabu jako alternatywnej opcji leczenia biologicznego, podjęto decyzję o przeprowadzeniu w ramach analizy porównania ścieżek terapeutycznych, obejmujących I linię leczenia biologicznego, II linię leczenia biologicznego oraz terapię BSC w przypadku niepowodzenia leczenia lekami biologicznymi. W ramieniu interwencji koszty oraz efekty zdrowotne modelowano [REDACTED]

[REDACTED]

Należy zaznaczyć, iż populacja w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej* była zbliżona do populacji docelowej jednak kryteria włączenia chorych do badań nie wymagały niepowodzenia co najmniej 2 metod klasycznej terapii systemowej. Warto podkreślić, że analiza przeprowadzona w podgrupach wykazała, że rodzaj zastosowanego wcześniej leczenia nie wpływa na skuteczność GUS względem ADA – w każdej z podgrup wykazano znamienne statystycznie wyższą skuteczność GUS względem ADA. Ponadto istotny również jest fakt, że badania dla leków biologicznych są projektowane dla populacji chorych, która zgodnie z wiedzą kliniczną mogłaby odnieść największe korzyści z zastosowania określonej interwencji, a zapisy Programu lekowego sztucznie zawężają tę populację. Z tego względu dla większości leków biologicznych nie są dostępne badania w pełni odpowiadające zapisom programów lekowych. Ponadto część chorych we włączonych badaniach stosowała wcześniej leczenie biologiczne. Efekt terapeutyczny modelowany w ramach analizy ekonomicznej stanowi zatem przybliżenie dla populacji bez względu na uwzględnioną linię leczenia.

[REDACTED]

W modelu uwzględniono użyteczności stanów zdrowia zdefiniowane w zależności od poprawy w skali PASI. Wartości użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego oraz na podstawie danych uzyskanych od Wnioskodawcy.

Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSA).

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

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

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

WYNIKI

Wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla GUS vs ADA:

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSA

[Redacted content]

[Redacted content]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSA

[Redacted content]

[Redacted content]

Wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla GUS vs CERT:

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSA

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla GUS vs ETA:

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla GUS vs INF:

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla GUS vs TIL:

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSA

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania guselkumabu z komparatorami mają następujące parametry / scenariusze:

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku pozostałych parametrów wpływ na wynik analizy jest nie większy niż [REDACTED]

Wyniki porównań cechują się umiarkowaną wrażliwością na zmianę stóp dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Zastosowanie GUS związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują poprawę jakości życia i wydłużenie czasu z adekwatną odpowiedzią na leczenie. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Niemniej wnioskowana terapia pozwoli chorym na uzyskanie większych korzyści z leczenia wyrażonych w dodatkowych latach skorygowanych jego jakością.

[REDACTED]

[REDACTED] Ponadto, finansowanie GUS wpłynie na dłuższy czas pozostania w remisji i/lub w stanie odpowiedzi na leczenie. Leczenie przyczyni się więc do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce guselkumabu (Tremfya®) w leczeniu [REDACTED]

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

Populacja:

[REDACTED]

Interwencja:

- ⊕ guselkumab (GUS)

Komparatory:

- ⊕ adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CERT), etanercept (ETA), infliksimab (INF), tildrakizumab (TIL).

Wyniki:

- ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊗ efekty zdrowotne mierzone za pomocą:
 - ⊗ odpowiedź na leczenie PASI-50, PASI-75, PASI-90 i PASI-100,
 - ⊗ lata życia skorygowane o jakość.

Kryterium odpowiedzi PASI jest powszechnie stosowanym narzędziem oceny skuteczności leczenia łuszczycy plackowatej. Wskaźnik PASI oblicza się na podstawie obszaru występowania łuszczycy na głowie, rękach nogach i tułowie. Brane są także pod uwagę stopień zaczerwienienia zmian, ich grubość i stopień złuszczenia. PASI jest skalą ciągłą i może przyjmować wartości od 0 do 72, przy czym im wyższy wynik tym większy stopień nasilenia zmian łuszczycowych. Program lekowy „*Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej*” definiuje uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie jako zmniejszenie wartości PASI o 75% albo uzyskanie poprawy wskaźnika PASI o 50% wraz z jednoczesnym uzyskaniem poprawy jakości życia ocenianej za pomocą skali DLQI o minimum 5 punktów. W praktyce, w ramach badań klinicznych, mierzone jest pierwsze z tych kryteriów, tj. uzyskanie odpowiedzi PASI-75. W modelu ekonomicznym uzyskanie adekwatnej odpowiedzi na leczenie zostało określone w sposób zbieżny z zapisem *Programu lekowego*.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą [REDACTED]

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

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskiej praktyki klinicznej modelu Markowa (model otrzymany od Wnioskodawcy), w którym uwzględniono wyniki porównania [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

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

Należy podkreślić, iż nie zachodzą okoliczności opisane w art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz w §5 ust. 5 pkt 2 i 3 *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań Analiza kliniczna* zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości technologii wnioskowanej nad komparatorem podstawowym (ADA) – badania *VOYAGE 1 i 2*.

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym 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.

W analizie uwzględniono 66-letni horyzont czasowy. Uzasadnieniem przyjęcia dożywotniego horyzontu czasowego jest specyfika jednostki chorobowej, która charakteryzuje się zmiennym przebiegiem, z okresami zaostrzeń i remisji, łuszczycą plackowatą jest chorobą prowadzącą do stopniowo narastających zmian skórnych.

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

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

5.1.1. Porównanie bezpośrednie GUS vs. ADA

Ocenę skuteczności guselkumabu (GUS) względem adalimumabu (ADA) przeprowadzono na podstawie badań *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2*, w których interwencje te zostały porównane bezpośrednio. Analiza wyników badań jednoznacznie wykazała, że GUS jest skuteczniejszy od ADA we wszystkich analizowanych okresach obserwacji, tj. 16, 24 i 48 tygodni. Znacznie wyższe odsetki chorych leczonych guselkumabem w porównaniu z adalimumabem osiągają odpowiedź PASI 100, PASI 90 oraz PASI 75. U chorych stwierdzana jest redukcja aktywności choroby (dochodzi do całkowitej lub niemal całkowitej redukcji skórnych objawów łuszczycowych – co odzwierciedla odpowiednio wynik 0 oraz 0/1 w skali IGA).

Analiza przeprowadzona w podgrupach wykazała, że niezależnie od wcześniejszego leczenia oraz innych charakterystyk społeczno-demograficznych wyniki w podgrupach są porównywalne, tzn. niezależnie od wyodrębnionej podgrupy chorych oraz okresu obserwacji wykazano, że guselkumab jest skuteczniejszy od adalimumabu. Dla punktów końcowych, dla których analizowano wyniki w kilku okresach obserwacji (16, 24 i 48 tyg.) obserwowano utrzymywanie się efektu zdrowotnego uzyskanego w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie a często również dalszą poprawa wyników leczenia.

5.1.2. Porównanie bezpośrednie GUS vs. pozostałe komparatory (CERT, ETA, INF, TIL)

Biorąc pod uwagę fakt, że leki CERT, ETA oraz INF również należą do grupy inhibitorów TNF-alfa można by przyjąć, że w przypadku odnalezienia wyników dla porównania bezpośredniego guselkumabu z adalimumabem, który również należy do wspomnianej klasy leków i jest on najczęściej stosowaną substancją w programie lekowym, wyodrębnione wyniki porównania z ADA mogły by być reprezentacyjne i wystarczające dla całej grupy inhibitorów TNF-alfa.

Przeprowadzono jednak kompleksową analizę i uwzględniono również dane pochodzące z porównań pośrednich dla pozostałych inhibitorów TNF-alfa. W *Analizie klinicznej* przedstawiono wyniki porównań pośrednich GUS względem poszczególnych komparatorów na podstawie wyników metaanaliz sieciowych pochodzących z włączonych do analizy przeglądów systematycznych – *Armstrong 2021*, *Sbidian 2021*, *Armstrong 2022* oraz *Blauvelt 2022*. W przypadku porównania względem TIL dodatkowo zaprezentowano również wyniki analizy MAIC.

Wyniki dwóch NMA – *Sbidian 2021* oraz *Armstrong 2021* dla porównania GUS względem TIL wskazują na co najmniej taką samą skuteczność analizowanych interwencji, przy czym należy podkreślić, że w przypadku PASI 90 w obydwu analizowanych NMA wykazano przewagę GUS nad TIL. W jednej z NMA wykazano przewagę GUS nad TIL w stosunku do PASI 75, PASI 90 i PASI 100. Wyniki te są w pełni spójne z wynikami analizy MAIC, w której znamienne statystycznie przewagę GUS nad TIL wykazano w stosunku do obydwu dawek TIL (100 i 200 mg) w obydwu okresach obserwacji, tj. w czasie 12 i 28 tygodni.

Wyniki NMA dla porównania GUS względem ADA są w pełni spójne z wynikami porównania bezpośredniego i jednoznacznie wskazują na przewagę GUS w zakresie częstości uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100 oraz częstości występowania wyniku 0/1 w skali PGA. W odniesieniu do oceny jakości życia nie wykazano różnicy pomiędzy grupami.

Dane uzyskane z NMA dla porównania GUS względem INF świadczą o przewadze GUS w odniesieniu do PASI 75, PASI 90 i PASI 100, jak również osiągnięcia przez chorych wyniku PGA=0/1 i jakości życia w okresie obserwacji do 24 tygodni. Dodatkowo wykazano również przewagę GUS nad INF w odniesieniu do osiągnięcia odpowiedzi PASI 90 w czasie 52 tygodni.

Wyniki NMA wskazują jednoznacznie na przewagę GUS nad ETA w odniesieniu do uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100 we wszystkich okresach obserwacji poddanych analizie. Wykazano również przewagę GUS nad ETA w odniesieniu do częstości uzyskiwania przez chorych wyniku 0/1 w skali PGA. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w odniesieniu do oceny jakości życia.

Wyniki NMA wskazują jednoznacznie na przewagę GUS nad CERT w odniesieniu do częstości uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100 w czasie 10-16 tygodni, jak również dla PASI 90 w czasie 52 tygodni. Nie wykazano istotności statystycznej dla różnic pomiędzy GUS i CERT w zakresie występowania wyniku skali PGA równego 0/1 oraz oceny jakości życia w czasie 8-24 tygodnie.

5.1.3. Długookresowa ocena skuteczności GUS oraz komparatorów

W *Analizie klinicznej* dla wszystkich uwzględnionych technologii przeprowadzono również ocenę długookresowej skuteczności w celu zdefiniowania ewentualnego trendu zmian odpowiedzi na leczenie w dłuższym okresie obserwacji.

Analiza bezpieczeństwa GUS w długim okresie obserwacji została przeprowadzona na podstawie wyników uzyskanych z badań *VOYAGE 1* i *VOYAGE 2* w czasie do 252 tygodni.

Wyniki dotyczące odpowiedzi PASI 75 zaprezentowane w czasie do 204 tygodni a PASI 90 i PASI 100 oraz bezwzględne wyniki PASI przedstawione w czasie do 252 tygodni wskazują, że korzystne efekty zdrowotne uzyskane przez chorych w okresie indukcji odpowiedzi na leczenie utrzymują się na względnie stałym, bardzo wysokim poziomie przez okres do 5 lat. Warto podkreślić, że u chorych, u których dokonano zmiany terapii z ADA na GUS zaobserwowano szybki wzrost odsetków chorych uzyskujących odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100 i podobnie jak w przypadku chorych od początku badania leczonych GUS uzyskane odpowiedzi utrzymywały się w długim okresie obserwacji. Analogiczne wyniki uzyskano w stosunku do odsetków chorych, którzy osiągnęli wynik IGA 0/1 oraz IGA 0.

Uzyskane wyniki analizy skuteczności długoterminowej dla komparatorów wskazują, że u chorych poddanych terapii TIL, ADA, ETA, INF oraz CERT uzyskane w początkowym okresie leczenia efekty zdrowotne w postaci odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100 utrzymują się w dłuższym okresie obserwacji na względnie stałym poziomie.

Szczegółowy opis skuteczności leczenia uwzględnionymi komparatorami przedstawiono w *Analizie klinicznej*.

5.1.4. Uwzględnione wyniki skuteczności w niniejszej analizie

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatorów wykorzystano dane:

- ⊗ Z badań *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2* dla bezpośredniego porównania GUS z ADA;
- ⊗ *Sbidian 2021* w celu modelowania oceny odpowiedzi na leczenie;
- ⊗ *Armstrong 2022* w celu modelowania skuteczności długoterminowej leczenia;
- ⊗ *Cameron 2019* w celu oszacowania prawdopodobieństw obsady stanu PASI 50.

W ramach uwzględnionej w niniejszej analizie metaanalizy sieciowej *Sbidian 2021* wykazano, że guselkumab jest skuteczniejszy w odniesieniu do odpowiedzi PASI 75 od adalimumabu, certolizumabu, etanerceptu oraz placebo. Wykazano, również, że guselkumab jest istotnie statystycznie skuteczniejszą opcją dla prawie wszystkich z analizowanych leków oraz placebo (poza infliksimabem) w stosunku do częstości uzyskiwania przez chorych odpowiedzi PASI 90. W przypadku infliksimabu wyniki na podstawie analizy *Sbidian 2021* wskazują wyższość leku nad GUS dla obu ocen PASI 75 oraz PASI 90 jednak nie są to różnice istotne statystycznie. Zgodnie z opisywaną w *Analizie klinicznej* metaanalizą *Armstrong 2021*, infliksimab był istotnie statystycznie lepszy od guselkumabu. Różnice pomiędzy analizami wynikają z metodyki (między innymi z uwzględnienia różnych badań). W celu zachowania spójności zdecydowano jednak o ostatecznym włączeniu wyników dla wszystkich komparatorów na podstawie metaanalizy o wyższej jakości danych, tj. analizy *Sbidian 2021*.

Na podstawie danych z badań bezpośrednich *VOYAGE 1 i 2* (dla GUS oraz ADA) oraz metaanalizy *Armstrong 2022* przyjęto odsetki modelowania dla 48. tygodnia leczenia. Przyjęto również, że na podstawie przedstawionych wyników *Analizy klinicznej*, dla analizowanych technologii, wyniki określone po 48. tygodniu dla odpowiedzi PASI 75, PASI 90 i PASI 100 będą utrzymywać się w dłuższym okresie obserwacji na względnie stałym poziomie.

Analiza *Cameron 2019* została uwzględniona w *Analizie klinicznej*, jednak jej wyniki nie zostały uwzględnione w podsumowaniach przedstawionych w powyższych podrozdziałach, ze względu za wyodrębnienie wyników bardziej aktualnych analiz. [REDACTED]

[REDACTED]

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 9.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa guselkumabu (GUS) względem adalimumabu (ADA) przeprowadzono na podstawie badań *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2*. Oceny tej dokonano w odniesieniu do częstości występowania zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych.

W czasie 48. tygodni terapii GUS nie odnotowano żadnego zgonu i nie wykazano różnic w tym zakresie względem ADA. Wykazano również brak różnic pomiędzy GUS i ADA dla wszystkich okresów obserwacji w odniesieniu do częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem we wszystkich okresach obserwacji, jak również dla poszczególnych zdarzeń analizowanych w obrębie tej kategorii zaburzeń. Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowywano w kategorii zakażenia i zarażenia pasożytnicze u pojedynczych chorych.

Analiza częstości występowania zdarzeń niepożądanych wykazała z kolei, że zaburzenia te w ujęciu ogólnym występowały z porównywalną częstością w grupach GUS i ADA w każdym z okresów obserwacji.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu *VOYAGE 1* były zapalenia nosogardzieli oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. Częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych była porównywalna w grupie chorych stosujących GUS względem chorych stosujących ADA (25,8% vs 25,5% w 16. tygodniu oraz 52,3% vs 50,2% w 48. tygodniu).

W oparciu o wyniki metaanalizy obydwu badań stwierdzono, że istotnie statystycznie częściej odnotowywano występowanie zapalenia górnych dróg oddechowych w czasie 16 tygodni w grupie chorych stosujących GUS niż w grupie stosującej ADA (5,0% vs 3,4%). Z kolei na

podstawie badania *VOYAGE 1* wykazano znamiennej statystycznie wyższą częstość występowania rumienia w miejscu wstrzyknięcia w grupie chorych poddanych terapii adalimumabem (2,4% vs 6,6%) w czasie 48 tygodni. Ponadto wykazano brak różnic w częstości występowania tych zaburzeń dla porównania GUS względem ADA w czasie 48-52 tygodni. Podsumowując, bezpieczeństwo stosowanych interwencji jest porównywalne.

Wyniki porównań pośrednich dla GUS względem TIL, jak również ADA, ETA, INF i CERT wskazują na porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, jak również ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w czasie 8-24 tygodni obserwacji. Ocena bezpieczeństwa w ramach NMA została przeprowadzona dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem.

W *Analizie klinicznej* wykazano, że profile bezpieczeństwa wszystkich analizowanych technologii są porównywalne. Szczegółowy opis bezpieczeństwa leczenia uwzględnionymi komparatorami przedstawiono w *Analizie klinicznej*.

W niniejszej analizie uwzględniono jednak zgodnie z założeniami modelowania globalnego leczenie zdarzeń niepożądanych jakimi są ciężkie infekcje.

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 9.

6. Technika analityczna

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

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie 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 proggu 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 55 586 PLN, a tym samym wysokość proggu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **166 758 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania guselkumabu vs leki biologiczne w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markowa otrzymany od Wnioskodawcy.

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

Model wykonano w 66-letnim horyzoncie czasowym. W związku z tym, że średni wiek chorego ██████████ oszacowany na podstawie badań *VOYAGE 1 i 2* wynosi 44 lata, horyzont czasowy można przyjąć za dożywotni.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

7.1. Struktura modelu

Model wykonano w 66-letnim horyzoncie czasowym. W związku z tym, że średni wiek chorego ██████████ oszacowany na podstawie badań *VOYAGE 1 i 2* wynosi 44 lata, horyzont czasowy można przyjąć za dożywotni.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

[Redacted text]

[Redacted text] Analizowane schematy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Analizowane sekwencje leczenia

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

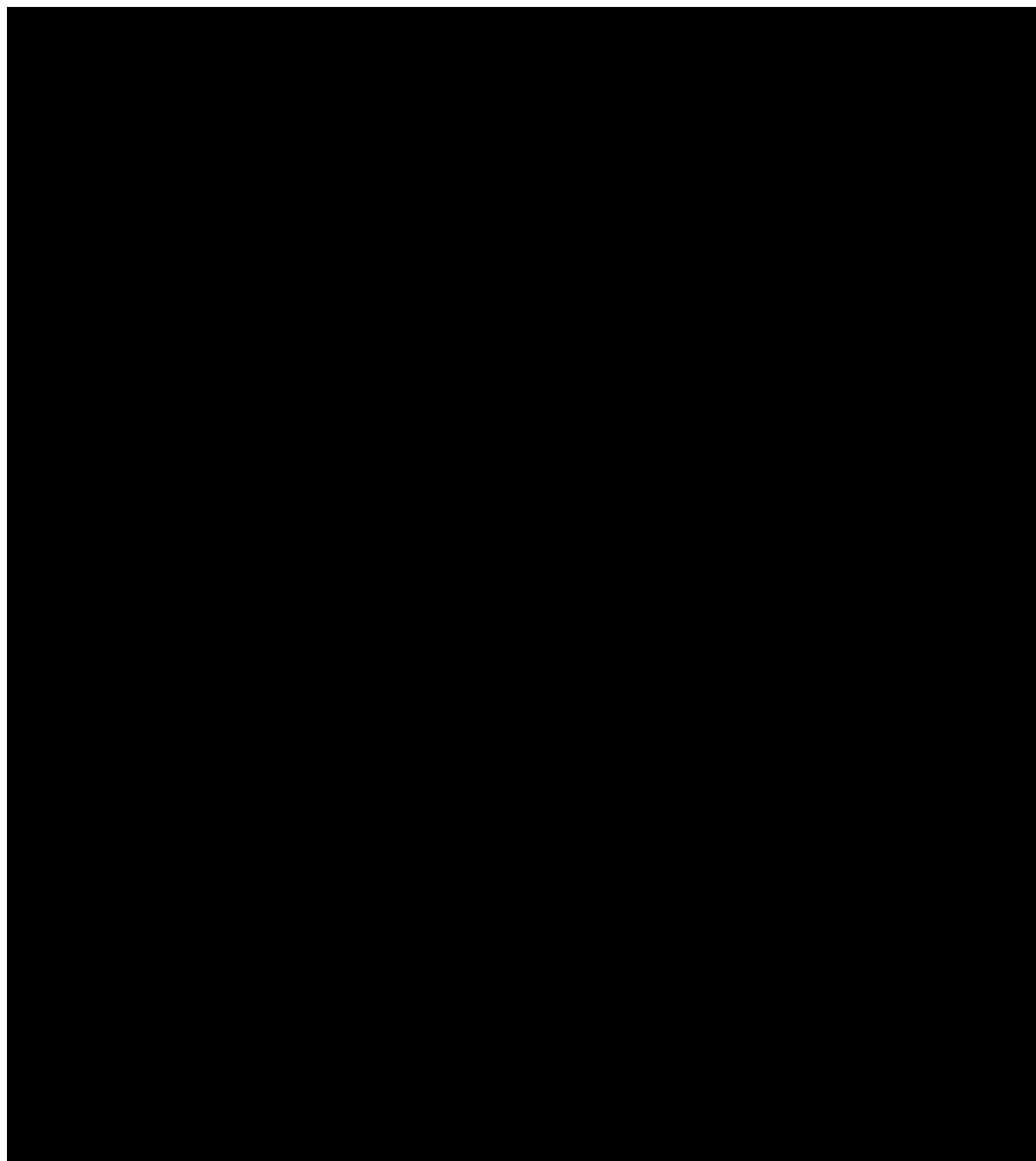
[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Konstrukcja modelu pozwala na wyszczególnienie różnych możliwości przejścia pomiędzy stanami dla chorego odpowiadającego lub nieodpowiadającego na leczenie. Na poniższym rysunku przedstawiono strukturę modelu, a poniżej nakreślono jej opis.

Rysunek 1.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 9.

W modelu założono 28-dniową długość cyklu z uwagi na możliwość łatwego dopasowania i porównania oceny skuteczności leków przy różnych okresach leczenia dla leków biologicznych.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Prawdopodobieństwa odpowiedzi na leczenie PASI dla rozpatrywanych technologii zostały oszacowane na podstawie:

- ⊗ badań *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2* - ważone liczbą chorych w danym ramieniu badania odsetki dla GUS i ADA dla PASI 50 PASI 75, PASI 90, PASI 100 [Blauvelt 2017, Reich 2017, Dane od Wnioskodawcy] dla 16 tygodnia badania oraz dla odsetków PASI 50, PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100 dla 48 tygodnia badania na podstawie badania *VOYAGE 1* [Blauvelt 2017] (Tabela 2.);

Tabela 2.
Uwzględnione w niniejszej analizie odsetki odpowiedzi na podstawie badań *VOYAGE 1* i 2

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

*Określono na podstawie *Danych od Wnioskodawcy*

- ⊗ oszacowań względnych efektów na podstawie metaanalizy sieciowej (NMA) *Sbidian 2021* – uwzględnienie wartości współczynników ryzyka (RR, ang. *risk ratio*) w

- ⊕ porównania MAIC dla TIL – uwzględnione w analizie wrażliwości, na podstawie posteru *Van Sanden 2021* (Tabela 5.);

Tabela 5.
Uwzględnione w niniejszej analizie współczynniki ryzyka dla PASI 50, PASI 90 oraz PASI 100 na podstawie publikacji *Van Sanden 2021* wykorzystane w analizie wrażliwości

- ⊕ dla długoterminowych efektów leczenia dla 48. tygodnia określono zmianę odsetków odpowiedzi dla stanów powyżej PASI 75 na podstawie *Armstrong 2022* (Tabela 6.) lub RR na zależnościach PASI 75 / PASI 90 z publikacji *Sbidian 2021* (Tabela 3.) w odniesieniu do wartości GUS dla 48.tyg.

Tabela 6.
Uwzględnione wartości odsetków na podstawie publikacji *Armstrong 2022* dla ETA oraz ADA i GUS (w analizie wrażliwości, dla wariantu z uwzględnieniem NMA)

Porównanie pośrednie GUS vs. ADA, CERT, ETA, INF i TIL

Prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi dla stanów PASI 75-89, PASI 90-99 oparto o współczynniki RR uwzględnione w metaanalizie *Sbidian 2021*.

W celu oszacowania prawdopodobieństw uzyskania odpowiedzi dla stanów zmian PASI - PASI <50 oraz PASI 50-74 wykorzystano badania *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2* oraz stosunek odpowiedzi PASI 50 do PASI 75 na podstawie metaanalizy *Cameron 2019*.

[Redacted text block]

Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględnione dane z porównania MAIC dla GUS vs. TIL.

Szczegółowe wyniki metaanalizy sieciowej przedstawiono w *Analizie klinicznej*.

7.2.1. Odpowiedź PASI

Czas oceny odpowiedzi PASI oparto na badaniach klinicznych dla rozważanych substancji, zapisach *Programu lekowego* oraz charakterystyk produktów leczniczych rozważanych substancji.

Okres leczenia, po którym określano odpowiedź na leczenie GUS w badaniach *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2* wynosił 16 tygodni. Chory z prawdopodobieństwem odpowiedzi na leczenie równym lub wyższym niż PASI 75 po 16 tygodniach leczenia, oszacowanym na podstawie bezpośrednich danych z badań *VOYAGE 1 i 2* będzie w dalszym ciągu przyjmował guselkumab w tej samej dawce. Moment oceny odpowiedzi na leczenie biologiczne określono na podstawie badań klinicznych i przyjęto w zależności od terapii na [Redacted text]

[Redacted text block]

Przyjęte okresy oceny odpowiedzi zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Uwzględnione wartości odsetków na podstawie publikacji *Armstrong 2022* dla ETA oraz ADA i GUS (w analizie wrażliwości, dla wariantu z uwzględnieniem NMA)

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

Porównanie bezpośrednie GUS vs. ADA

W celu określenia prawdopodobieństw odpowiedzi i rozkładu prawdopodobieństw dla wszystkich stanów w modelu dla oceny po leczeniu indukcyjnym wykorzystano odsetki osiągnięcia uwzględnionych PASI 50, 75, 90 oraz PASI 100 na podstawie badań *VOYAGE 1* oraz *VOYAGE 2* przedstawione w (Tabela 2.).

Porównanie pośrednie GUS vs. ADA, CERT, ETA, INF i TIL

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Poniższa tabela przedstawia prawdopodobieństwa po leczeniu indukcyjnym wykorzystane w niniejszej analizie, w scenariuszu podstawowym i scenariuszach alternatywnych.

Tabela 8.
Prawdopodobieństwo odpowiedzi PASI dla terapii uwzględnionych w modelu

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

[REDACTED]

7.2.1. Modelowanie długoterminowego efektu leczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 9.

[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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 10.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

7.2.2. Prawdopodobieństwo dyskontynuacji leczenia

ADA, ETA, INF

[Redacted text block]

Tabela 11.

[Redacted text]

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

GUS, CERT, TIL

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 12.
Uwzględnione dla guselkumabu liczebności chorych dyskontynuujących w rozbiu na ramiona badania VOYAGE 1 i 2 wraz z oszacowanym ważonym wskaźnikiem dyskontynuacji

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

¹ [REDACTED]

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

7.2.1. Prawdopodobieństwo nawrotu choroby (analiza 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]

Tabela 15.

Oszacowane prawdopodobieństwa nawrotu choroby na cykl w zależności od wybranej terapii, wraz z dopasowanymi współczynnikami funkcji eksponentialnej do danych z badań

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

7.2.1. Prawdopodobieństwo zgonu

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

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

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

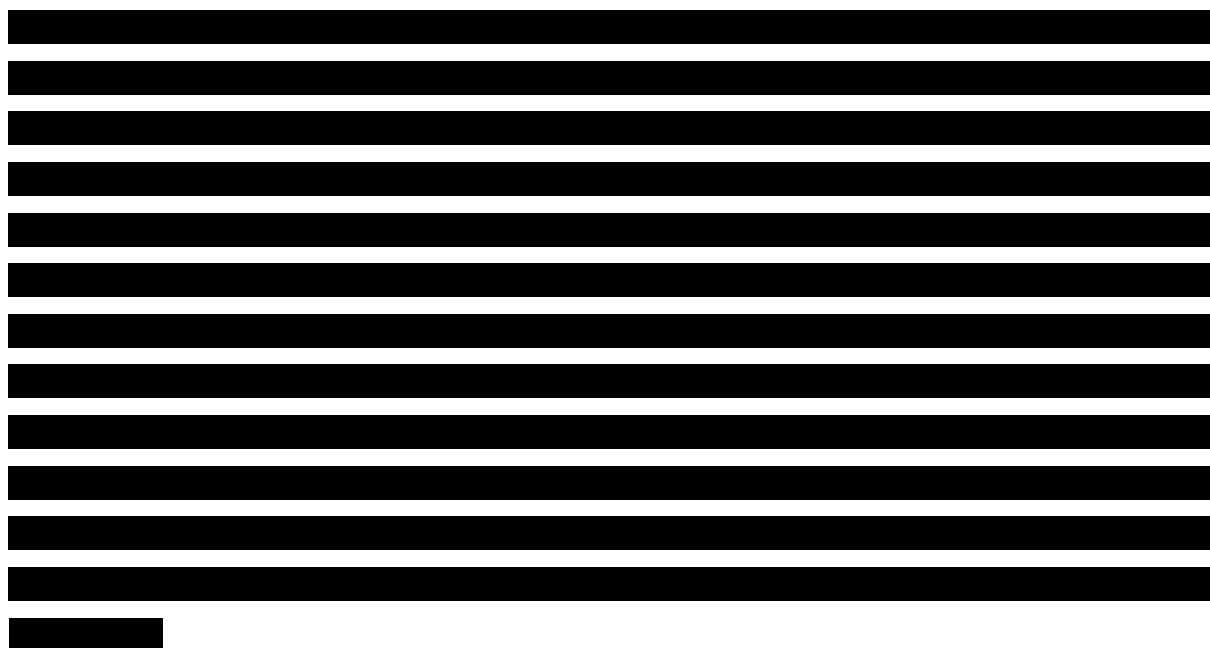
$$r_k = -\ln(1 - P_{Dk}) / 365,25$$

Gdzie P_{Dc} to prawdopodobieństwo zgonu na cykl, r_m – to współczynnik umieralności mężczyzn na dzień, r_k - współczynnik umieralności kobiet na dzień, m to odsetek mężczyzn w populacji – 71% zaczerpnięty z badań VOYAGE 1 i 2, P_{Dm} oraz P_{Dk} to roczne prawdopodobieństwa zgonu mężczyzn i kobiet na cykl (na podstawie tablic życia z Danych GUS). Średni wiek wejścia chorego do modelu wynosi 44 lata na podstawie danych z badań VOYAGE 1 i 2.

7.3. Jakość życia w modelu Markowa

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

Preferowaną przez AOTMiT (Wytyczne AOTMiT) oraz NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.



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

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 16.

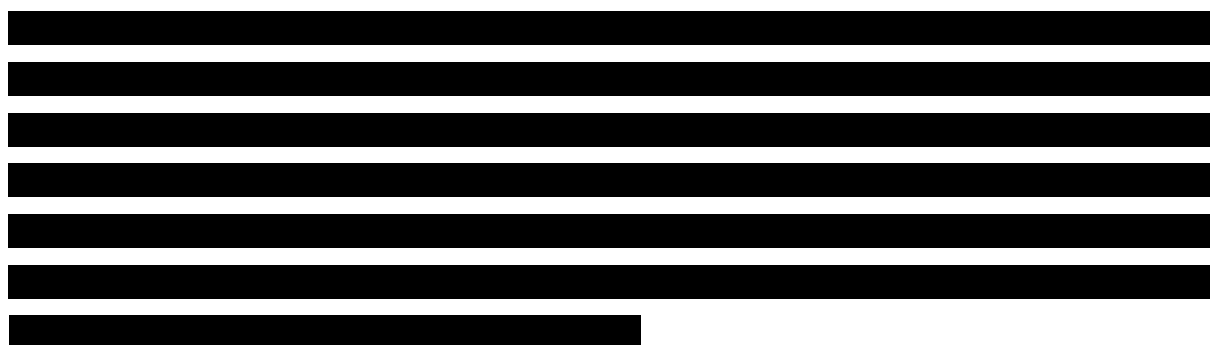
[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 17.
Wartości użyteczności uwzględnione w modelu w analizie podstawowej

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

Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 9.

7.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *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, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

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

W analizie uwzględniono 66-letni horyzont czasowy. Uzasadnieniem przyjęcia dożywotniego horyzontu czasowego jest specyfika łuszczycy plackowatej, która charakteryzuje się zmiennym przebiegiem, z okresami zaostrzeń i remisji.

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

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

7.5. Dyskontowanie

W decyzji 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 biologicznych podawanych w pierwszej i drugiej linii leczenia oraz koszty leków w BSC i REM (koszty remisji naliczane jedynie w wariantcie analizy wrażliwości);
- ⊗ koszty podania leków;
- ⊗ koszty diagnostyki (w tym koszt kwalifikacji chorego do Programu lekowego *Leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej*), monitorowania i oceny skuteczności leczenia lekami biologicznymi oraz koszty diagnostyki i monitorowania (w tym także koszt zabiegów fototerapii) w BSC i REM (koszty remisji naliczane jedynie w wariantcie analizy wrażliwości);
- ⊗ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

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

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie zapisów programu lekowego *Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD L 40.0)*.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [Dane od Wnioskodawcy]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie Raportu refundacyjnego 2021, Sprawozdań NFZ 2021 oraz Wykazu leków refundowanych. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów

jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich Zarządzeń Prezesa NFZ oraz Statystyk NFZ.

8.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania wnioskowanej technologii medycznej konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych poszczególnych prezentacji leków.

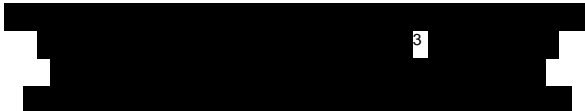
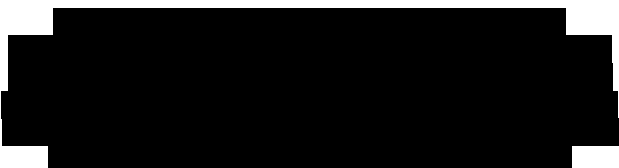
8.1.1. Dawkowanie

Na podstawie charakterystyk produktów leczniczych dla komparatorów uwzględnionych w niniejszej analizie określono dawkowanie uwzględnionych technologii medycznych. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W poniższych tabelach zestawiono opisy dawek analizowanych w niniejszej analizie leków biologicznych wraz z dodatkowymi założeniami oraz przyjęte dawkowania na cykle modelowania.

Tabela 18.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Substancja	Opis dawkowania	Dodatkowe założenia dotyczące dawkowania	Źródło danych
Guselkumab, GUS	Zalecana dawka GUS wynosi 100 mg s.c. w tygodniach 0. i 4. a następnie dawki podtrzymujące podawane co 8 tygodni. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u chorych, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach terapii.	n/d	ChPL Tremfya®
Adalimumab, ADA	Zalecana dawka produktu leczniczego Hyrimoz® dla chorych na łuszczycę jako dawka początkowa adalimumabu u dorosłych chorych wynosi 80 mg podskórnie, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej stosuje się dawkę 40 mg podskórnie co drugi tydzień.	n/d	ChPL Hyrimoz®
Certolizumab Pegol, CERT	Dawka nasycająca: Zalecana dawka produktu leczniczego Cimzia® dla chorych na łuszczycę wynosi 400 mg (podawana w 2 wstrzyknięciach podskórnych po 200 mg w tygodniu 0, 2 i 4). Dawka podtrzymująca: 200 mg co 2 tygodnie. U chorych z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie można rozważyć podanie dawki 400 mg, co 2 tygodnie. Dostępne dane dotyczące dorosłych chorych z łuszczycą plackowatą sugerują, że odpowiedź kliniczna jest zwykle osiągana w ciągu 16 tygodni leczenia. Należy starannie rozważyć kontynuację leczenia u chorych, u których brak jest oznak korzyści terapeutycznych w ciągu pierwszych 16 tygodni leczenia.	 3	ChPL Cimzia®, Warren 2021
Etanercept, ETA	Zaleca się dawkę 25 mg produktu leczniczego Enbrel® dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. Leczenie produktem leczniczym Enbrel® należy kontynuować do momentu osiągnięcia remisji, aż do 24 tygodni. U niektórych dorosłych chorych należy rozważyć terapię ciągłą, trwającą powyżej 24 tygodni. U chorych, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie. Jeżeli jest wskazane ponowne leczenie		ChPL Enbrel®, Założenie

3



Substancja	Opis dawkowania	Dodatkowe założenia dotyczące dawkowania	Źródło danych
	produktem leczniczym Enbrel®, należy zastosować podane powyżej wskazówki dotyczące długości leczenia. Należy stosować dawkę 25 mg podawaną dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu.		
Infliksimab, INF	5 mg/kg m.c. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg m.c., a potem co 8 tygodni. Jeśli chory nie zareaguje na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek), nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu.		ChPL Remsima®, Gordon 2018
Tyldrakizumab, TIL	Zalecana dawka produktu leczniczego Ilumetri® dla chorych na łuszczycę to 100 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniach 0. i 4. a następnie co 12 tygodni. U dorosłych chorych posiadających pewne cechy (np. wysokie obciążenie chorobą, masę ciała ≥ 90 kg) zastosowanie dawki 200 mg może dawać większą skuteczność.		ChPL Ilumetri®, Gordon 2018

Tabela 19.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie z podziałem na 28-dniowe cykle

Substancja	Dawka leku w cyklu - 28 dni (mg)				
	w pierwszym cyklu	w drugim cyklu	w trzecim cyklu	w czwartym cyklu	w piątym cyklu i kolejnych (średnio na cykl)
GUS	100,00	100,00	0,00	100,00	50,00
ADA	160,00	80,00	80,00	80,00	80,00
CERT					
ETA					
INF*					
TIL					

8.1.2. Ceny poszczególnych prezentacji

GUSELKUMAB

Obecnie lek jest finansowany w ramach *Programu lekowego B.47 „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10: L40.0) u dorosłych chorych z ciężką postacią łuszczycy plackowatej.* [REDACTED]

[REDACTED] dostępny będzie w ramach opisywanego programu lekowego i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.5.

Cenę zbytu netto guselkumabu otrzymano od Wnioskodawcy, wynosi ona [REDACTED] [Dane od Wnioskodawcy]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto leku.

Wyniki analizy przedstawiono w dwóch wersjach: bez wprowadzenia instrumentów dzielenia ryzyka oraz po wprowadzeniu proponowanych instrumentów dzielenia ryzyka (RSA, ang. *Risk Sharing Agreement*) zobowiązujących Podmiot odpowiedzialny do [REDACTED]

[REDACTED]

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 20.).

Tabela 20.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

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

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

LEKI BIOLOGICZNE

W analizie podstawowej dla ADA, CERT, ETA oraz INF uwzględniono ceny leków biologicznych oszacowane na podstawie raportu refundacyjnego uwzględniającego kwoty refundacji wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii oraz danych rozliczeniowych (liczby mg substancji) ze sprawozdań [Raport refundacyjny 2021, Sprawozdania NFZ 2021]. W przypadku TIL (który nie został umieszczony w powyższym raporcie refundacyjnym) koszt oszacowano zaś na podstawie danych przetargu przeprowadzonego przez Szpital Biegański w Łodzi (kwotę zamówienia podzielono przez liczbę zamówionych opakowań leku) [Dane przetargowe TIL 2021].

Tabela 21.
Koszty leków uwzględnione w analizie podstawowej

Lek biologiczny	Szacowany koszt za mg (PLN)	Źródło danych
ADA	4,63	<i>Raport refundacyjny 2021, Sprawozdanie NFZ 2021</i>
CERT	4,69	
ETA	4,76	
INF	2,92	
TIL	70,44	<i>Dane przetargowe TIL 2021</i>

W analizie wrażliwości uwzględniono ceny za mg na podstawie Wykazu leków refundowanych, które przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22.
Koszty leków uwzględnione w analizie wrażliwości

Lek biologiczny	Szacowany koszt za mg (PLN)	Źródło danych
ADA	19,02	Wykaz leków refundowanych
CERT	7,76	
ETA	11,39	
INF	7,82	
TIL	139,13	

8.2. Koszt przepisania i podania analizowanych leków biologicznych

Częstość podań leków biologicznych uwzględnionych w analizie ustalono na podstawie dawkowania leków opisanego w odpowiednich charakterystykach produktów leczniczych.

Tabela 23.
Częstość podania leków biologicznych w kolejnych 28-dniowych cyklach

Substancja	Częstość podań				
	Pierwszy cykl	Drugi cykl	Trzeci cykl	Czwarty cykl	Piąty cykl i kolejne (średnio na cykl)
GUS	1,00	1,00	0,00	1,00	0,50
ADA	3,00	2,00	2,00	2,00	2,00
CERT	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
ETA*	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
INF	2,00	1,00	0,00	1,00	0,50
TIL	1,00	1,00	1,00	0,00	6,00

*Uśredniona częstość podań uwzględniająca możliwe schematy dawkowania

Zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowe* w ramach analizowanego programu lekowego realizowane jest świadczenie *Hospitalizacja związana z wykonaniem programu*, koszt tego świadczenia w programie leczenia łuszczycy plackowatej umiarkowanej do ciężkiej wynosi 486,72 PLN⁴. Koszt ten przypisano do terapii infliksymabem, który zgodnie z *ChPL Remsima*[®] powinien być podawany w infuzji dożylniej trwającej 2 godziny, po której należy obserwować pacjentów przez 1-2 godziny.

⁴ Dla świadczeń w programie lekowym wartość punktowa świadczeń równa jest ich kosztowi - koszt 1 pkt założono na 1 PLN.

W analizie podstawowej przyjęto, że pierwsze podanie leku podskórny (czyli dla leków GUS, ADA, CERT, ETA oraz TIL) w czasie indukcji terapii⁵ odbywa się w ramach *Przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu*, którego koszt wynosi 108,16 PLN⁶ zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowej*. Każde kolejne podanie pacjent wykonuje samodzielnie w warunkach domowych. W analizie wrażliwości założono, że każde podanie podskórny leku odbywa się w ramach wymienionego wyżej kosztu.

Koszt podania leków uwzględnianych w analizie podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24.
Koszt podania leków biologicznych w kolejnych 28-dniowych cyklach (PLN)

Substancja	Koszt w cyklu (PLN)				
	Pierwszy cykl	Drugi cykl	Trzeci cykl	Czwarty cykl	Piąty cykl i kolejne (średnio na cykl)
GUS	108,16	0,00	0,00	0,00	0,00
ADA	108,16	0,00	0,00	0,00	0,00
CERT	108,16	0,00	0,00	0,00	0,00
ETA	108,16	0,00	0,00	0,00	0,00
INF	973,44	486,72	0,00	486,72	243,36
TIL	108,16	0,00	0,00	0,00	0,00

8.3. Koszt monitorowania i diagnostyki dla terapii lekami biologicznymi

Wycena monitorowania i diagnostyki w programie lekowym leczenia umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy plackowatej została określona na podstawie wyceny obowiązującej w aktualnie realizowanym programie lekowym, zgodnie z obowiązującym *Zarządzeniem programy lekowej*. Całkowity koszt badań wykonywanych w programie został ujęty w ramach rocznej wyceny ryczałtowej, obejmującej uśredniony koszt badań diagnostycznych wykonywanych w trakcie realizacji programu lekowego, rozliczanej w częściach odpowiadających okresowi

⁵ Dotyczy każdego pierwszego podania w pierwszym cyklu indukcji, czyli także po nawrocie choroby

⁶ Podanie to wykonywane jest w pierwszym cyklu indukcji leczenia w ramach szkolenia pacjenta w celu poprawnego wykonywania samodzielnych iniekcji.

realizacji świadczeń w programie. W analizie przyjęto, że diagnostyka i monitorowanie terapii rozliczane są proporcjonalnie do liczby cykli leczenia.

Tabela 25.
Diagnostyka w programie lekowym Leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej

Świadczenie	Wycena punktowa	Wartość punktu	Roczny koszt świadczenia (PLN)	Koszt na cykl (28 dni) (PLN)
Diagnostyka w programie leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej	778,75	1,00	778,75	59,70

Do kosztu monitorowania i diagnostyki w trakcie trwania indukcji terapii z wykorzystaniem wszystkich uwzględnianych w analizie terapii biologicznych zaliczono także świadczenie *Kwalifikacja i weryfikacja leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej* na podstawie załącznika nr 1 *Zarządzenia programy lekowe*, które rozliczane jest w pierwszym cyklu indukcji dla każdego z leków.

Tabela 26.
Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego

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

Ponadto w ramach monitorowania uwzględniono także koszt dodatkowych wizyt ambulatoryjnych dla wszystkich chorych korzystających z terapii biologicznej z częstotliwością 2 wizyt w okresie indukcji oraz raz na ok. 6 miesięcy dla wszystkich terapii w ramach *Programu lekowego*. Wizyta ambulatoryjna związana z leczeniem w programie lekowym odbywa się w ramach *Przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanym z wykonaniem programu*.

W poniższej tabeli zebrano wycenę świadczenia oraz koszt wizyt w przeliczeniu na cykl w zależności od wybranej terapii.

Tabela 27.
Wizyty ambulatoryjne dla pacjentów leczonych lekami biologicznymi w przeliczeniu na cykl

Nazwa świadczenia	Okres rozliczania świadczenia	Koszt świadczenia (PLN)	Koszt wizyt w cyklu dla terapii (PLN)					
			GUS	ADA	CERT	ETA	INF	TIL
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	Okres indukcji terapii	108,16	16,58	16,58	16,58	16,58	16,58	16,58
	Okres podtrzymania terapii	108,16	16,58	16,58	16,58	16,58	16,58	16,58

Koszt monitorowania w kolejnych cyklach leczenia z podziałem na analizowane terapie biologiczne przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28.
Koszt monitorowania w kolejnych 28-dniowych cyklach (PLN)

Substancja	Średni koszt monitorowania w cyklu (PLN)				
	Pierwszy cykl	Drugi cykl	Trzeci cykl	Czwarty cykl	Piąty cykl i kolejne
GUS	451,78	113,78	113,78	113,78	86,74
ADA	451,78	113,78	113,78	113,78	95,75
CERT	451,78	113,78	113,78	113,78	95,75
ETA	469,81	131,81	131,81	86,74	86,74
INF	469,81	131,81	131,81	86,74	86,74
TIL	469,81	131,81	131,81	86,74	86,74

W analizie testowano również alternatywny koszt wyceny monitorowania terapii wraz z inną częstotliwością, tj. biorąc pod uwagę realizację 4 świadczeń w roku - *Przyjęcie pacjenta raz na 3 miesiące w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* dla każdej analizowanej technologii. Zgodnie z *Zarządzeniem programy lekowej* koszt tego świadczenia wynosi 324,48 PLN.

8.4. Koszt BSC oraz REM

Analizy wykonane dla innych leków biologicznych [AWA *Remsima 2016*, AWA *Cosentyx 2016*, AWA *Taltz 2017* oraz AWA *Tremfya 2019*] przedkładane AOTMiT uwzględniały koszty opieki standardowej zarówno dla pacjentów w remisji, jak i dla pacjentów po nieskutecznym leczeniu. W niniejszej analizie przyjęto, podobnie jak w przypadku analizy AWA *Taltz* oraz wcześniejszej analizy dla guselkumabu AWA *Tremfya 2019* przedłożonej Agencji, że BSC oznacza opiekę

standardową po nieuzyskaniu odpowiedzi na leczenie lub wtórnej utraty odpowiedzi (po wykorzystaniu wszystkich opcji leczenia biologicznego), a REM oznacza opieką standardową pacjentów w remisji choroby, rozumianej jako przekroczenie czasu leczenia zgodne z zapisami Programu lekowego. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 29.
Wielkość zużycia substancji (w mg) oraz zabiegów fototerapii dla chorych będących w stanie BSC oraz REM

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

⁷ W publikacji określono koszty zużycia leków w okresie 12 miesięcy od inicjacji terapii biologicznej. Czas leczenia lekami biologicznymi lub lekami terapii ogólnej nie był równy okresowi szacowania kosztów. Stąd założenie, że część pacjentów mogła stosować terapię lekami terapii ogólnej w trakcie remisji leczenia lekami biologicznymi. Ponadto, zużycie leków analizowanych dla stanu REM jest niższe niż oszacowane dla stanu BSC na podstawie tej samej publikacji, dla okresu przed rozpoczęciem leczenia biologicznego.

W celu wyznaczenia średniego kosztu stosowania poszczególnych substancji oszacowano średnią za mg na podstawie prezentacji będących podstawami limitu dla wyróżnionych leków na podstawie *Wykazu leków refundowanych* prezentacji leków. Metotreksat, cyklosporyna oraz acytretyna są wydawane świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. W poniższej tabeli zebrano uwzględnione prezentacje leków.

Tabela 30.
Leki uwzględnione w terapii BSC na podstawie *Wykazu leków refundowanych*

Substancja czynna	Grupa limitowa	Nazwa postać i dawka	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Limit (PLN)
Acytretyna	53.0, Leki przeciwłuszczycowe do stosowania ogólnego - retynoidy - acytretyna	Acitren, kaps. twarde, 25 mg	103,68	108,86	122,80	122,80
Cyklosporyna	138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	277,02	290,87	310,64	310,64
	137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	113,72	119,41	133,87	133,87
Metotreksat	120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego	Trexan Neo, tabl., 10 mg	62,64	65,77	76,85	76,85
	120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego	Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	16,49	17,31	22,27	22,27

Część prezentacji leków (metotrekstatu) dostępna jest w formie podawanej podskórnie. W analizie podstawowej nie uwzględniono kosztu podawania podskórnego metotrekstatu, ze

względu na naliczany pierwszy koszt w przypadku podania podskórnego dla leków biologicznych⁸.

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

Tabela 31.
Koszty leków związane z leczeniem BSC i REM (PLN)

Substancja czynna	Koszt NFZ za mg	Koszt wspólny za mg	Koszt NFZ w cyklu BSC	Koszt wspólny w cyklu BSC	Koszt NFZ w cyklu Remisji	Koszt wspólny w cyklu Remisji
Koszt dla substancji						
Acytretyna	0,16	0,16	■	■	■	■
Cyklosporyna	0,05	0,06	■	■	■	■
Metotreksat	1,29	1,52	■	■	■	■
Koszt łączny leków						
Acytretyna, cyklosporyna, metotreksat	n/d	n/d	■	■	■	■

Przyjęto również założenie, zgodnie z autorami modelu globalnego, że każdy chory będzie dokonywał 6 wizyt lekarskich w ciągu roku, stąd będą ponoszone koszty świadczenia ambulatoryjnego *W11 Świadczenia specjalistycznego 1-go typu*, które zawarto w załączniku 1 w *Zarządzeniu opieka ambulatoryjna* w wysokości 44 PLN. Dodatkowo zgodnie z założeniami modelu globalnego określono, że w trakcie wizyt lekarskich będą wykonywane rutynowe badania obserwacyjne. Badania obserwacyjnego będą wykonywane w ramach świadczenia *W12 Świadczenia specjalistycznego 2-go typu*. Wartość punktowa tego świadczenia zgodnie ze wspomnianym zarządzeniem wynosi 75 pkt, przy wartości punktu 1 PLN. Poniższa tabela przedstawia składowe koszty badań obserwacyjnych wraz z jego wyceną.

⁸ Podanie to wykonywane jest w pierwszym cyklu indukcji leczenia biologicznego w ramach szkolenia pacjenta w celu poprawnego wykonywania samodzielnych iniekcji.

Tabela 32.
Koszt badań obserwacyjnych wykonywanych w trakcie terapii BSC

Badanie	Świadczenie specjalistyczne	Wartość punktowa	Koszt punktu (PLN)	Łączny koszt świadczenia (PLN)
Morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów)	W12	75	1,00	75,00
Bilirubina				
Kreatynina				
Albumina				
Gamma glutamylotranspeptydaza (GGTP)				
Fosfataza alkaliczna (ALP)				
Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT)				
Badanie ogólne moczu				
Aminotransferaza asparaginianowa (AST)				

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

Tabela 33.
Składowe łącznego kosztu BSC i w stanie REM (PLN)

Kategoria	W12	W24	BSC		W stanie REM	
			W12	W24	W12	W24
...
...
...
...
...

.....

.....

.....

.....

8.5. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne* określono procedury oraz przypisane im koszty związane z leczeniem wymienionych ciężkich typów infekcji. Do określenia kosztu leczenia zapalenia płuc wybrano trzy procedury, których koszt zważono medianami dni hospitalizacji dla tych procedur, zaczerpniętymi ze *Statystyk NFZ*.

Wybrane procedury wraz z przypisanym im kosztem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 34.

Składowe koszty leczenia zdarzeń niepożądanych wraz z medianami dni hospitalizacji

Nazwa procedury	Kod produktu	Wartość punktowa / Koszt (PLN)	Mediana dni hospitalizacji (na podstawie statystyk JGP)	Uwzględniona w obliczeniach mediana dni hospitalizacji	Ważony koszt (PLN)
Zapalenie płuc nietypowe/wirusowe	5.51.01.0004018	4 252,00	7,00	7,00	2 927,0
Zapalenie płuc bez pw	5.51.01.0004048	1 602,00	7,00		
Posocznica o przebiegu ciężkim	5.31.00.0016056	8 266,00	12,00	12,00	8 266,00
Duże choroby infekcyjne skóry	5.51.01.0009046	2 362,00	6,00	6,00	2 362,00



W poniższej tabeli zawarto ważony koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oraz ważony czas hospitalizacji.

Tabela 35.

Ważony koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oraz ważony czas hospitalizacji wraz z wagami składowych tego kosztu

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



Na podstawie częstości występowania infekcji (na 100 osobolat) zaczerpniętych ze wspomnianej publikacji oszacowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych na cykl według wzoru:

$$r_c = \frac{r_{100}}{100 * 365,25} * 28$$

Gdzie r_c to częstość występowania infekcji w cyklu, r_{100} to częstość występowania infekcji na 100 osobolat, 28 określa długość trwania cyklu.



Tabela 36.
Częstość występowania ciężkich infekcji dla wybranej terapii wraz z kosztem leczenia zdarzeń niepożądanych

8.6. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli (Tabela 37).

Tabela 37.
Składowe koszty różniącego (PLN) w cyklu 28-dniowym

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

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 38.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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. Wyniki analizy

10.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Koszty przedstawiono osobno w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej w wariacie z RSA i bez RSA.

Tabela 40.
Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów

Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku w perspektywie płatnika publicznego

[REDACTED]	T	[REDACTED]	T	[REDACTED]	T
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 42.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku w perspektywie wspólnej

[REDACTED]	T	T	T	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta⁹. Parametry te określono w rozdziale 9.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym

⁹ przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

wskazaniu w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSA. Nie przedstawiono podsumowania dla perspektywy wspólnej ponieważ jest ona bardzo zbliżona do perspektywy płatnika publicznego. W modelu będącym integralną częścią wniosku możliwe jest jednak przeprowadzenie analizy wrażliwości i określenie wyników analizy kosztów i konsekwencji również w perspektywie wspólnej dla wszystkich komparatorów.

Tabela 43.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną i komparatorem ADA

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 44.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną i komparatorem CERT

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[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 45.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną i komparatorem ETA

Tabela 46.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną i komparatorem INF

Tabela 47.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną i komparatorem TIL

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy).

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 9.

11.1. Analiza wartości skrajnych i scenariuszy

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, w wersji bez RSA i z uwzględnieniem RSA przeprowadzono dla porównań ze wszystkimi komparatorami. Poniżej zamieszczono wyniki dla ADA oraz TIL jako przedstawicieli obu rozważanych dla komparatorów klas. Resztę wyników uwzględniono w załączniku 17.4. Wyniki zaprezentowano jedynie dla perspektywy płatnika publicznego ze względu na obszerność danych i fakt, że wyniki z perspektywy wspólnej są bardzo zbliżone. W modelu będącym integralną częścią wniosku możliwe jest jednak przeprowadzanie analizy wrażliwości również w perspektywie wspólnej dla wszystkich komparatorów.

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry:

⊕ [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

⊕ [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

⊕ [Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż [REDACTED]

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

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

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

Tabela 52.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Nazwa parametru	Jednostka	Rozkład		Wartość
		Typ	Parametry	
Wzrost	cm	Normalny	170, 10	170
Waga	kg	Normalny	70, 10	70
CIężar ciała	kg/m ²	Normalny	25, 3	25
Stwierdzenie choroby		Normalny	0, 1	0,5
Wiek	lat	Normalny	45, 10	45
Wiek rozpoczęcia choroby	lat	Normalny	15, 10	15
Wiek rozpoczęcia leczenia	lat	Normalny	20, 10	20
Wiek zakończenia leczenia	lat	Normalny	65, 10	65
Wiek rozpoczęcia choroby	lat	Normalny	15, 10	15
Wiek rozpoczęcia leczenia	lat	Normalny	20, 10	20
Wiek zakończenia leczenia	lat	Normalny	65, 10	65

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[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.

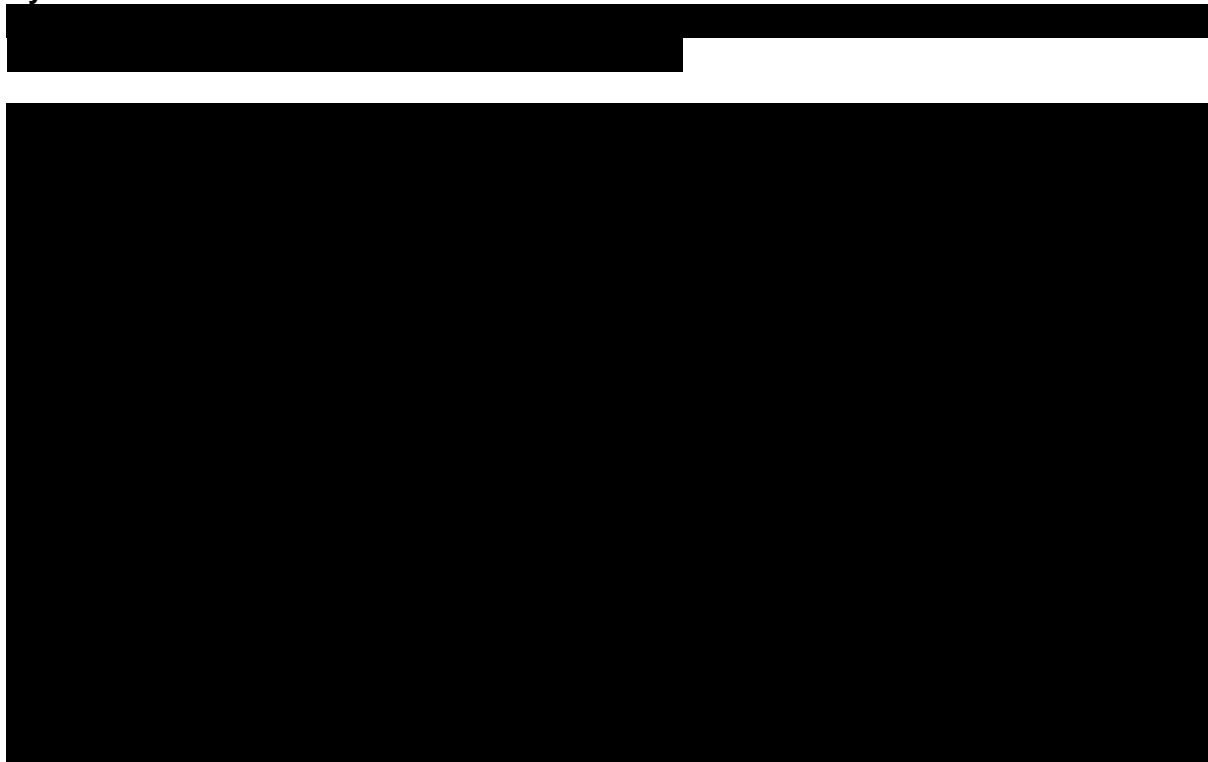
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości GUS vs TIL

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

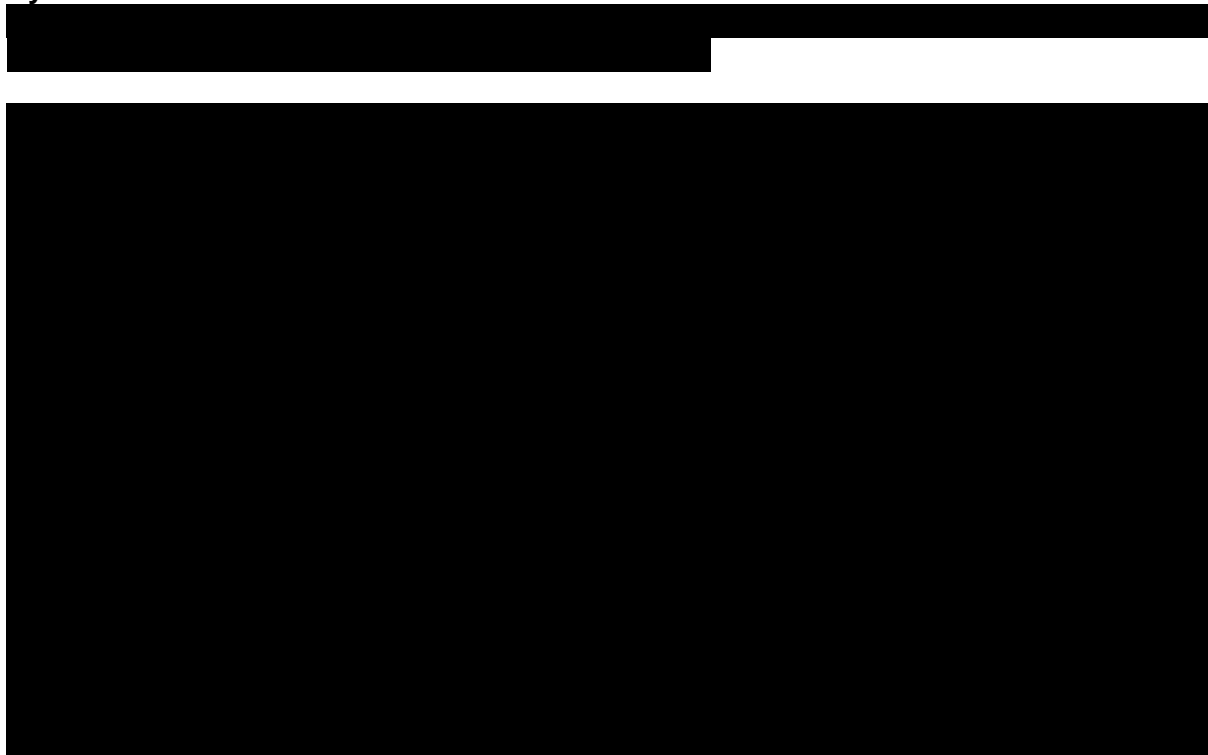
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

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


Rysunek 2.



Rysunek 3.



Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji dla wszystkich komparatorów.

Na poniższym rysunku przedstawiono krzywe CEAC (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*) dla wszystkich komparatorów, określające z jakim prawdopodobieństwem technologia dana technologia będzie najbardziej efektywną kosztowo terapią w perspektywie płatnika publicznego w wariancie z RSA oraz w wariancie bez RSA. 







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

Rysunek 4.



Rysunek 5.



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. Sprawdzono, 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 (zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.

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

W powyższej tabeli można zauważyć zmiany przy wprowadzeniu zerowych parametrów testowych. Wszystkie zmiany dają wyniki oczekiwane, co potwierdza, że modelowanie przebiega w sposób poprawny.

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

$$\begin{aligned}
 & \text{[Redacted]} \\
 & \text{[Redacted]} \\
 & \text{[Redacted]} \\
 & \text{[Redacted]} \\
 & \text{[Redacted]}
 \end{aligned}$$

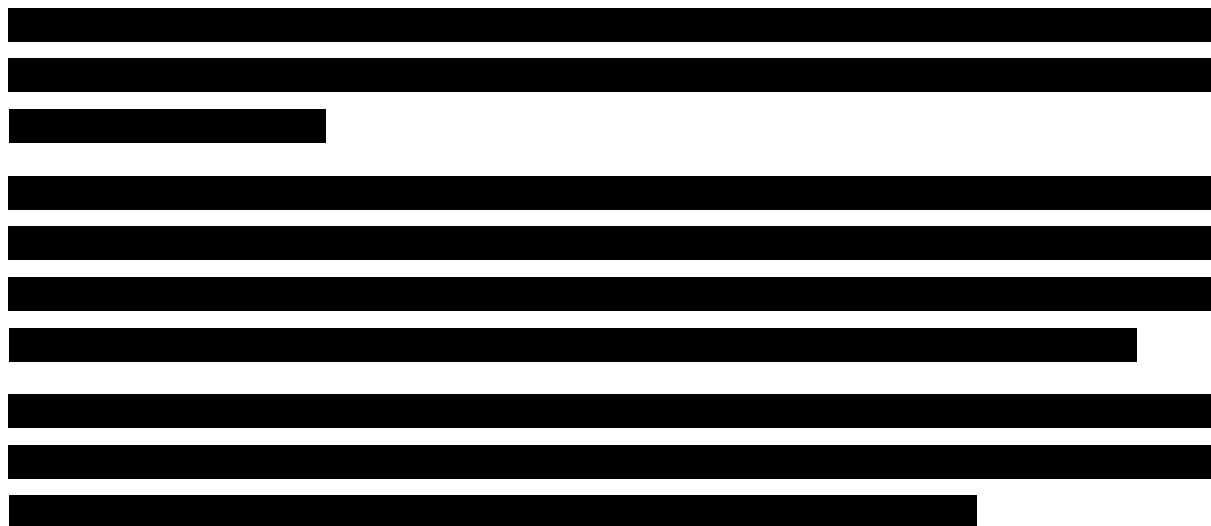
W ramach walidacji powyższe równanie zostało spełnione.

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 5 analiz ekonomicznych [Sun 2021, Saeki 2020, CADTH 2020, CADTH 2019, NICE TA521], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Publikacje oraz ich założenia dotyczące modelowania przedstawiono w rozdziale Dyskusja.

13.3. Walidacja zewnętrzna

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

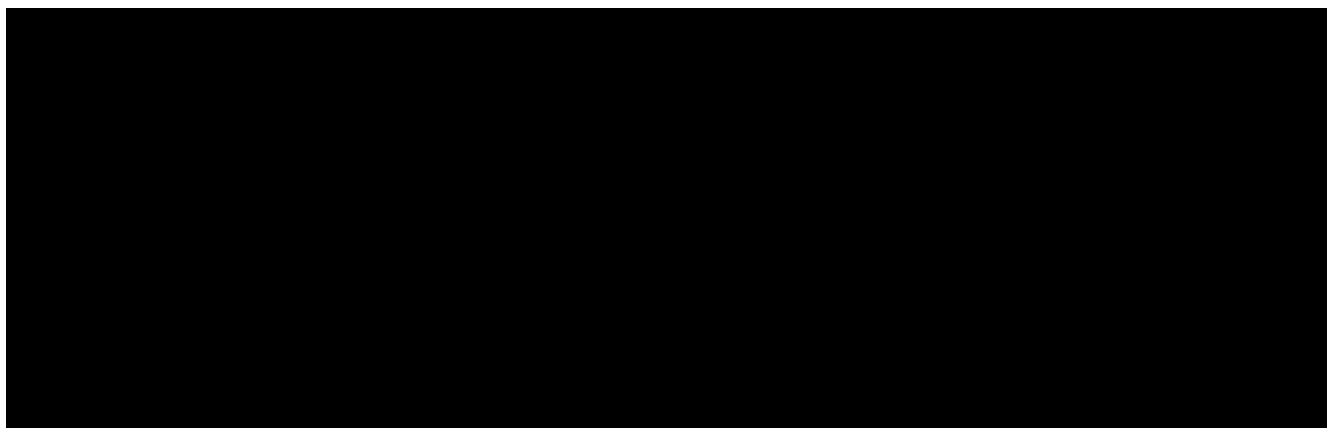


Rysunek 6.



Rysunek 7.

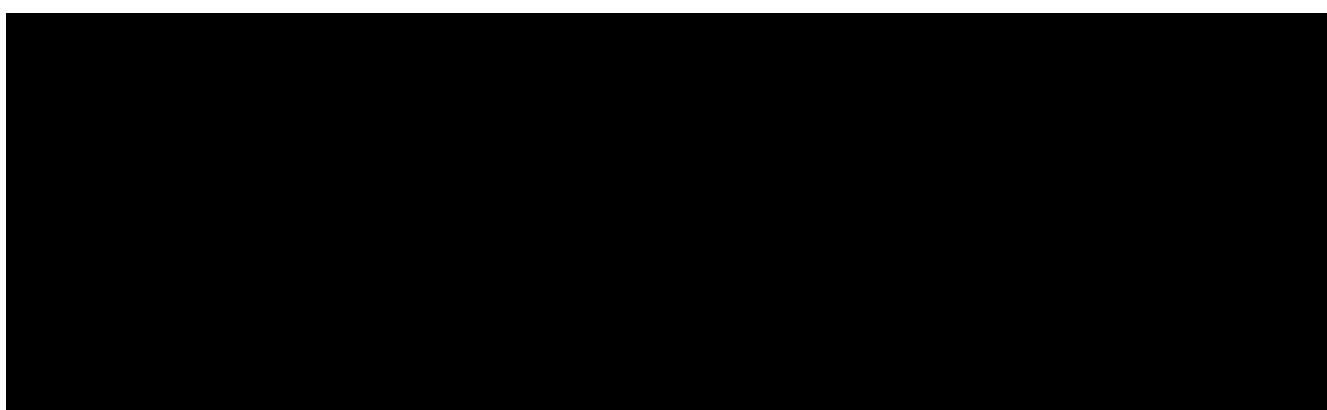
[Redacted text]



[Redacted text]

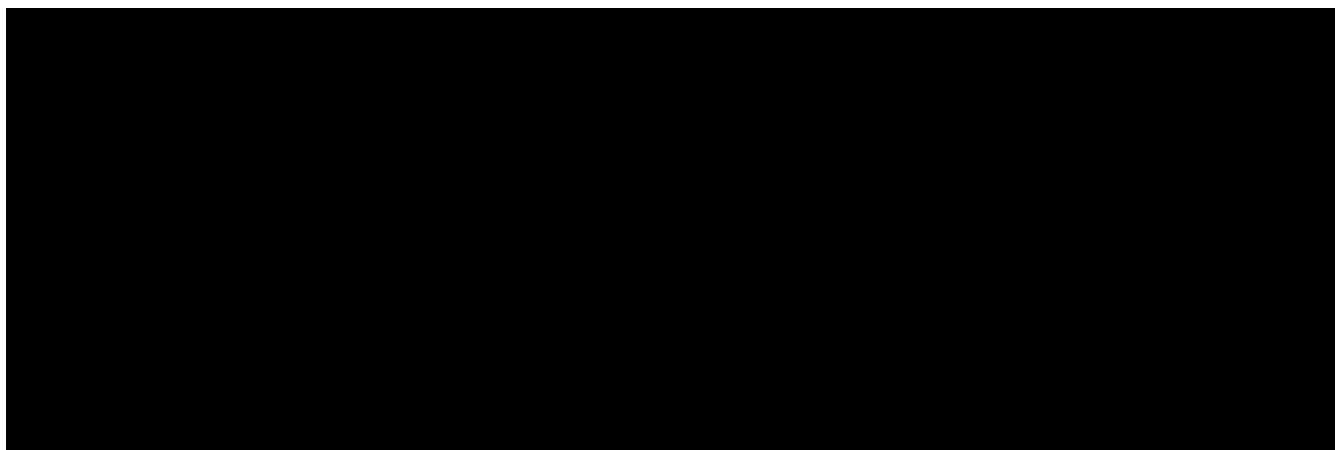
Rysunek 8.

[Redacted text]

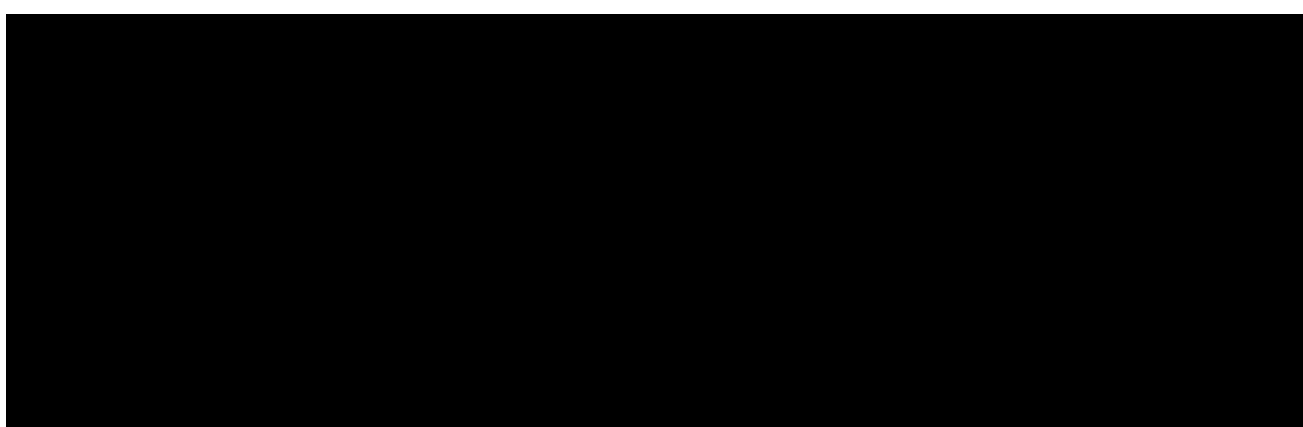


[Redacted text]

Rysunek 9.



Rysunek 10.



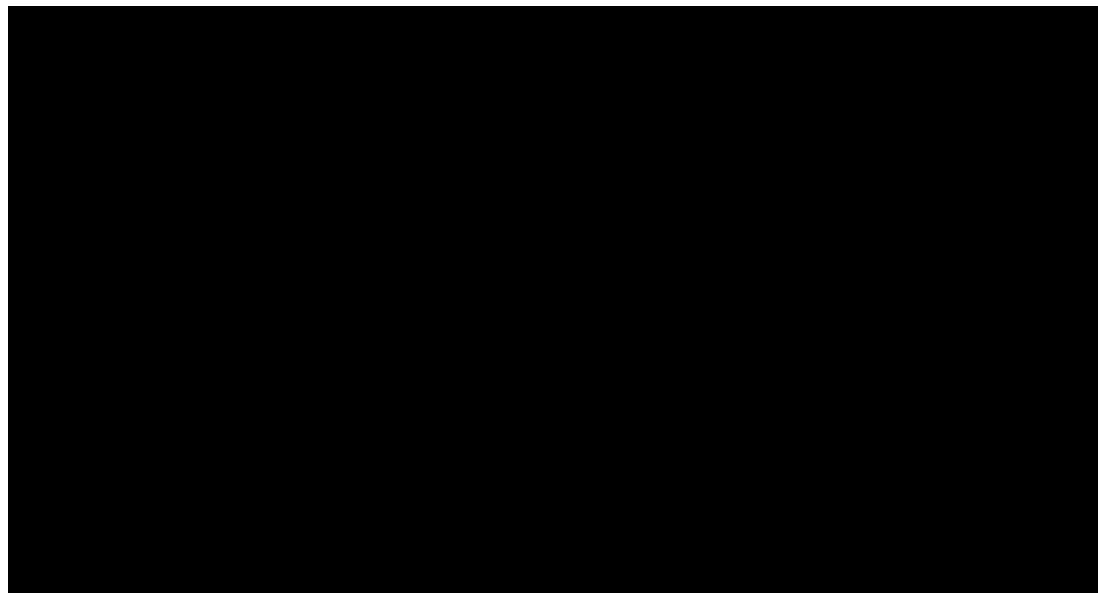
Rysunek 11.



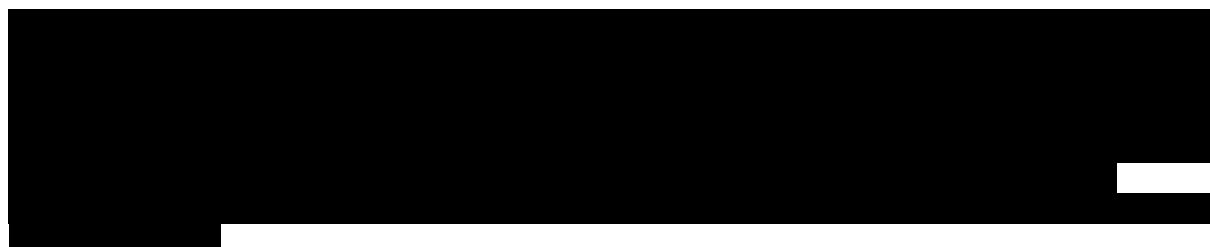
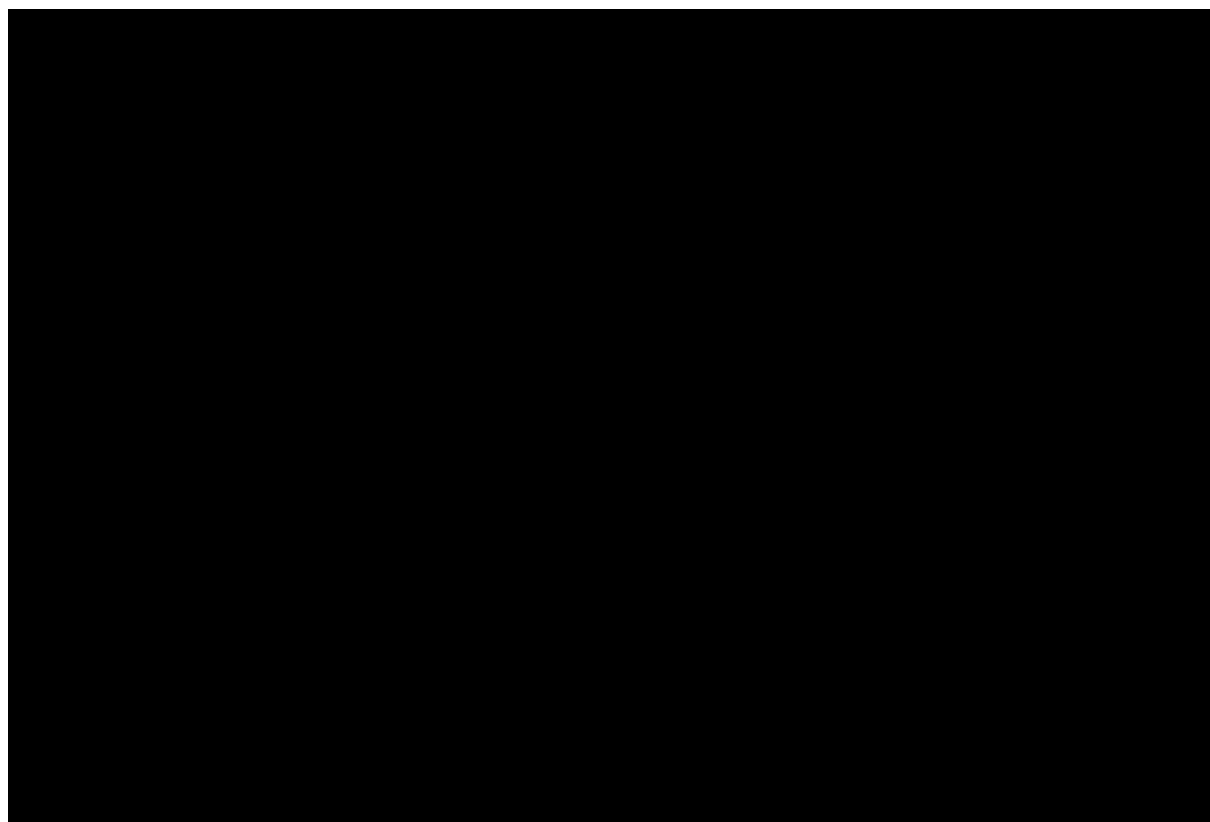
Dla komparatorów wykonano analogiczną analizę wskazując, iż efekty leczenia utrzymują się na względnie stałym poziomie. Na poniższych wykresach przedstawiono określone odsetki odpowiedzi dla wyszczególnionych komparatorów na podstawie ich badań długookresowych:



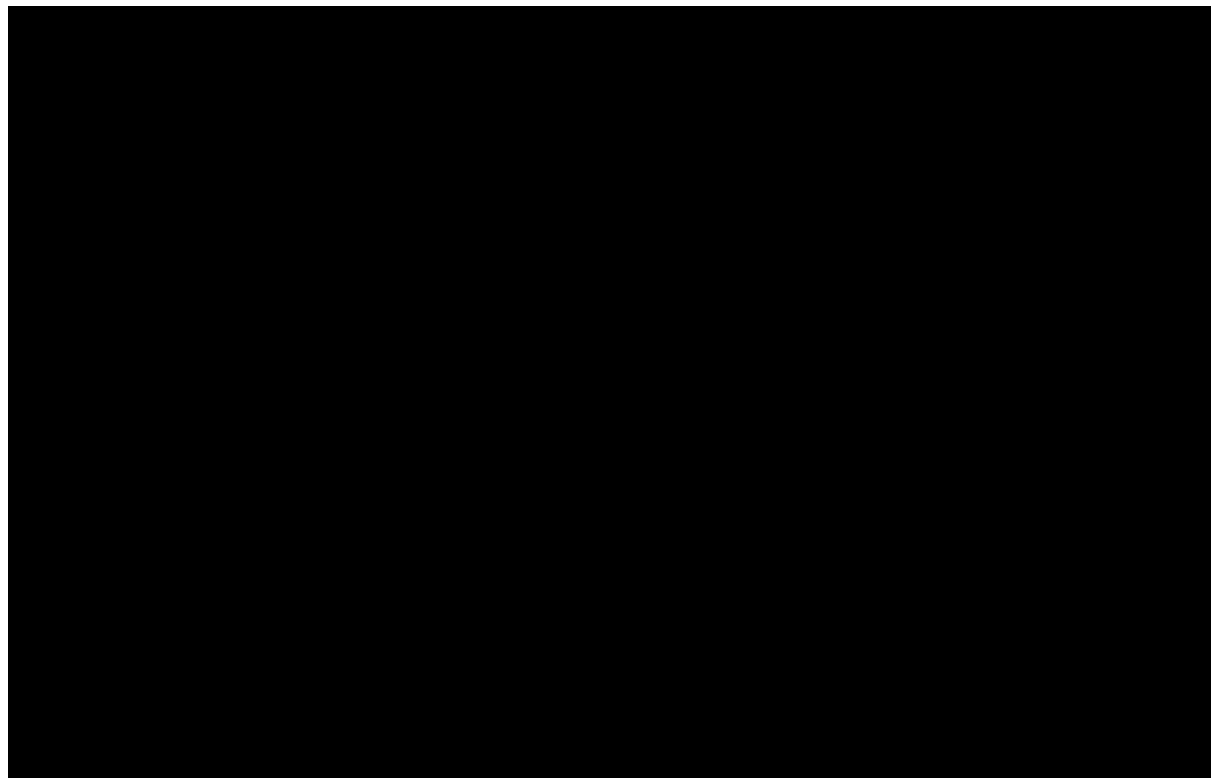
Rysunek 12.



Rysunek 13.

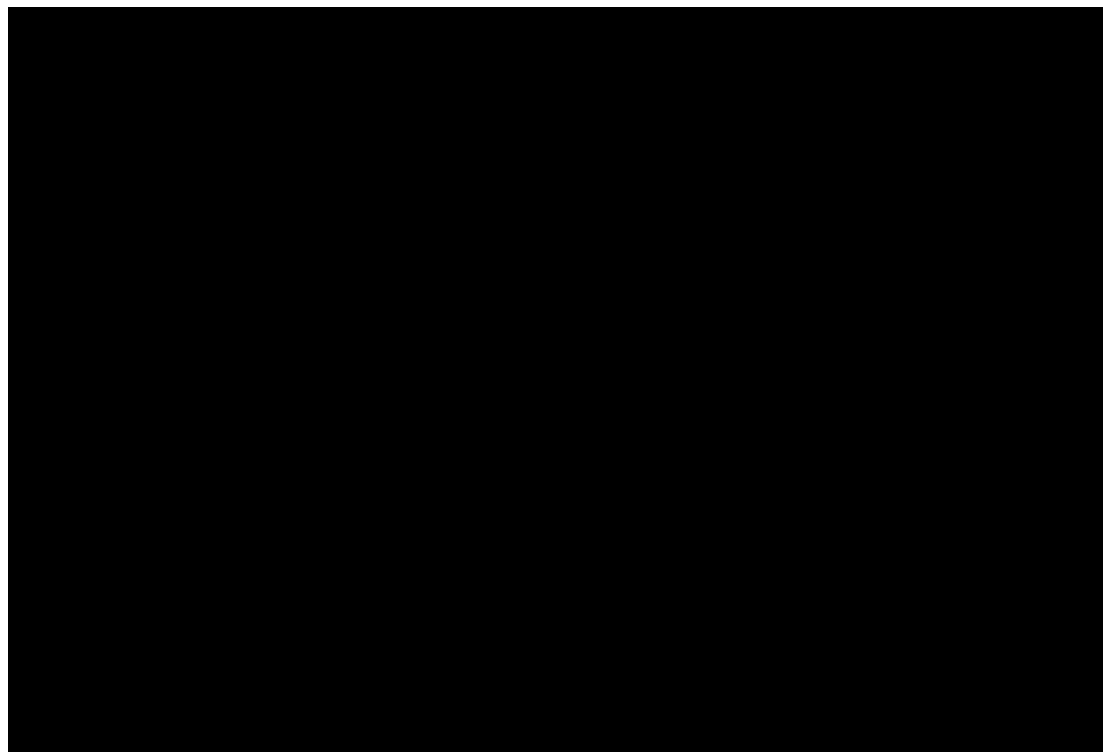


Rysunek 14.



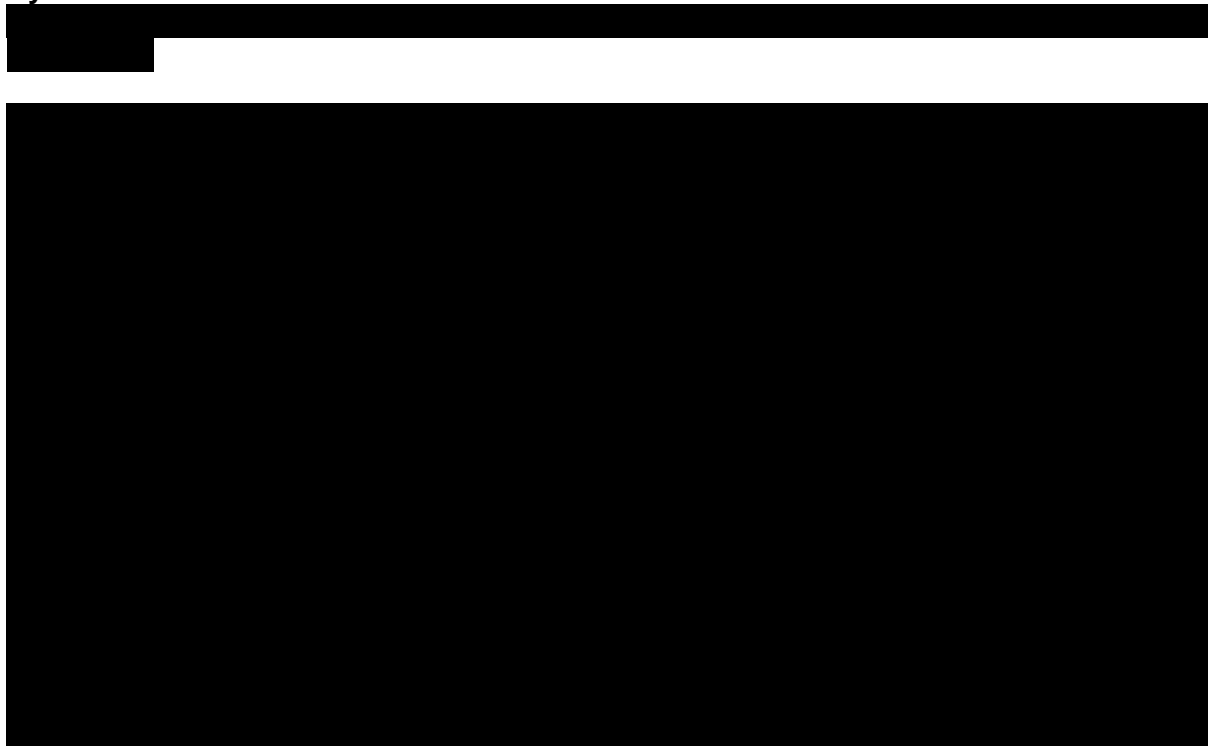
Rysunek 15.

[Redacted text]



[Redacted text]

Rysunek 16.



Rysunek 17.

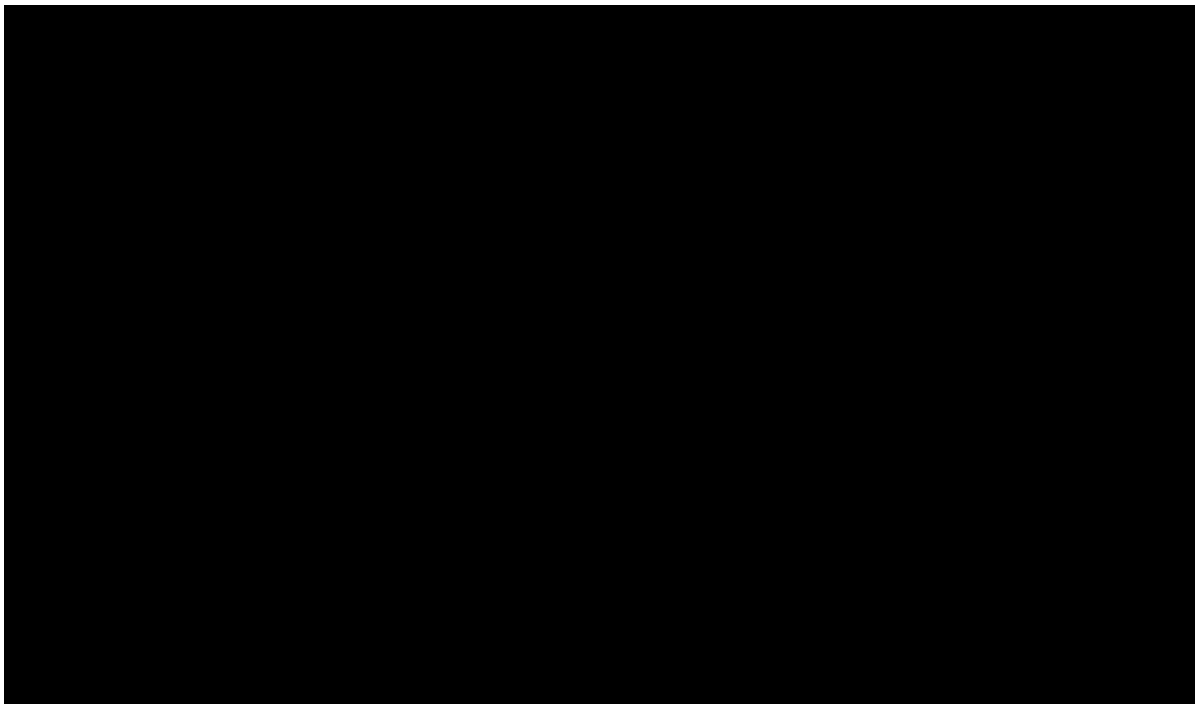


[Redacted text]

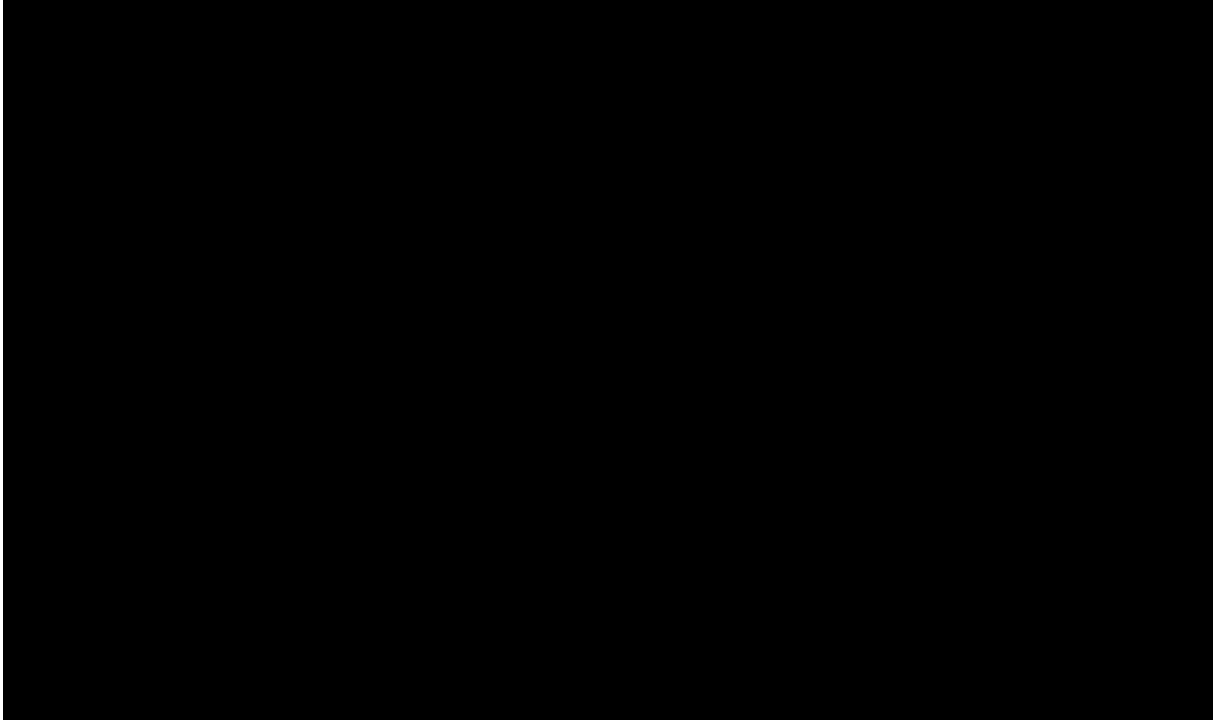
[Redacted text]

Rysunek 18.

[Redacted text]

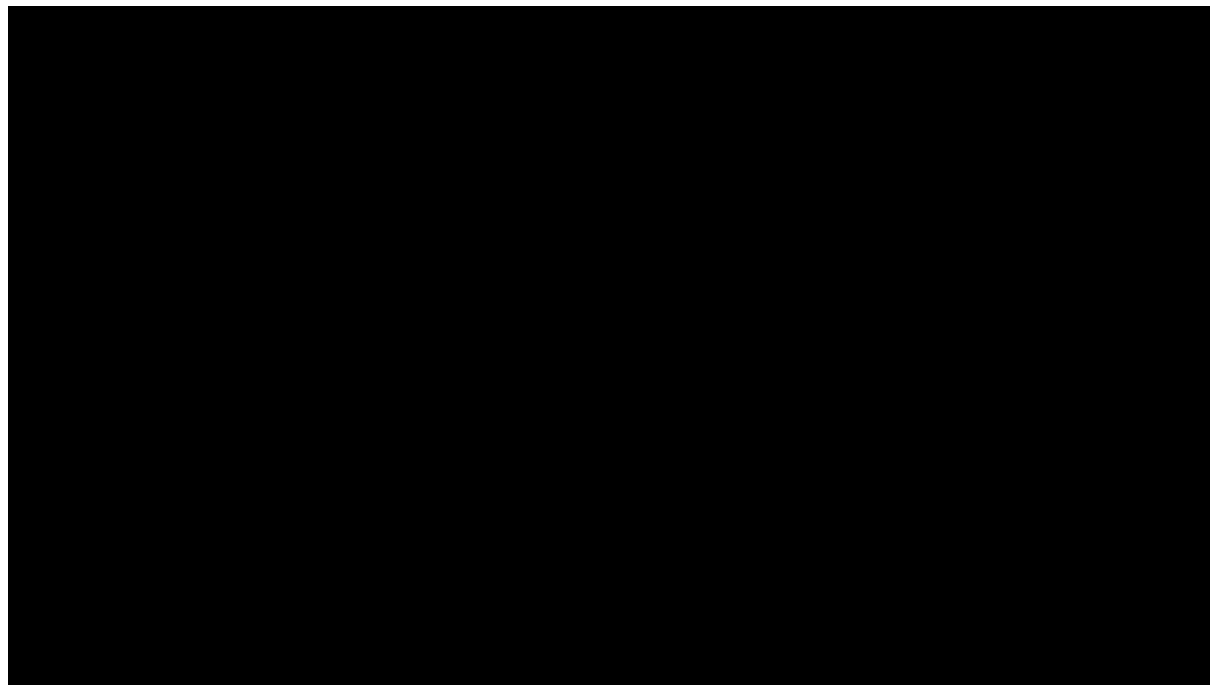


Rysunek 19.



Rysunek 20.

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

14. Ograniczenia i założenia

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Model ekonomiczny wykorzystany do oszacowania wyników niniejszej analizy zaprojektowany został na zlecenie firmy Janssen-Cilag przez firmę Cornerstone Research Group.

W modelu Markowa dostosowano dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków podawanych w pierwszej i w kolejnych liniach leczenia, koszty przepisania i podania leku, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty kwalifikacji do programu lekowego oraz koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

[REDACTED]

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *Raport refundacyjny 2021, Sprawozdania NFZ, Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy 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 dożywotnym horyzoncie czasowym.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Ponadto, finansowanie GUS przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów.

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. W przeglądzie odnaleziono pięć publikacji: *Sun 2021*, *Saeki 2020*, *CADTH 2020*, *CADTH 2019* oraz NICE TA521.

Poniżej przedstawiono krótki opis tych publikacji, zaś w tabelach przedstawiono zebrane założenia modelowania oraz wyniki.

Celem publikacji *Sun 2021* było przedstawienie wyników przeprowadzonej analizy kosztów i użyteczności w celu porównania adalimumabu, etanerceptu, guselkumabu, iksekizumabu, risankizumabu, sekukinumabu, tyldrakizumabu i ustekinumabu jako leków pierwszego rzutu u dorosłych z ciężką, przewlekłą łuszczycą plackowatą. Wyniki obejmowały koszt całkowity, uzyskane lata życia skorygowane o jakość oraz współczynniki kosztów całkowitych i użyteczności. W modelu wykorzystano cykl o długości 12 tygodni, co pozwoliło na zastosowanie 8 cykli Markowa w 96-tygodniowym horyzoncie czasowym. Pacjenci, u których nie osiągnięto PASI 75, byli uznawani za pacjentów, u których nie powiodło się leczenie i przechodzili do drugiej i trzeciej linii opcji biologicznych. Pacjenci, u których terapia biologiczna trzeciej linii zakończyła się niepowodzeniem, zostali objęci BSC. Analizę tę

przeprowadzono z perspektywy australijskiego systemu opieki zdrowotnej i uwzględniono w niej jedynie bezpośrednie koszty medyczne.

Publikacja *Saeki 2020* przedstawia ocenę efektywności kosztowej risankizumabu w porównaniu z innymi lekami biologicznymi (adalimumab, infliksymab, ustekinumab, sekukinumab, brodalumab, iksekizumab i guselkumab) stosowanymi w umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy w Japonii. W celu oszacowania lat życia skorygowanych o jakość i kosztów dla każdego leczenia w perspektywie całego życia skonstruowano model Markowa. Model symulował przejście pacjentów przez jedną linię aktywnej terapii biologicznej, po której następowało BSC i zgon. W modelu zastosowano 4-tygodniowy cykl, który był wystarczająco krótki, aby wstępnie zamodelować zmienne schematy dawkowania i czas oceny odpowiedzi na leczenie dla różnych metod leczenia, bez konieczności stosowania korekty połowy cyklu. Wyniki obejmowały QALY, koszty i ICER. Analizę przeprowadzono z perspektywy opieki zdrowotnej, społeczeństwa i pacjentów.

Publikacja *CADTH 2020* przedstawia raport Kanadyjskiej Agencji Technologii Medycznych oceniający analizę kosztów i użyteczności opartą na modelu Markowa z przejściami między stanami, porównującą certolizumab pegol z BSC oraz następującymi terapiami biologicznymi refundowanymi w Kanadzie w łuszczycy plackowatej o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego: adalimumab, brodalumab, etanercept, guselkumab, infliksymab, iksekizumab, sekukinumab i ustekinumab. Analizę przeprowadzono z perspektywy kanadyjskiego płatnika publicznej opieki zdrowotnej, stosując cykle dwutygodniowe dożywotnym horyzoncie czasowym.

Publikacja *CADTH 2019* przedstawia raport Kanadyjskiej Agencji Technologii Medycznych oceniający analizę kosztów i użyteczności opartą na modelu Markowa uwzględniający przejścia pomiędzy stanami zdrowia, porównującą risankizumab z terapiami biologicznymi refundowanymi w Kanadzie w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej łuszczycy plackowatej: adalimumab, brodalumab, etanercept, guselkumab, infliksymab biopodobny, iksekizumab, sekukinumab i ustekinumab. Analiza została przeprowadzona z perspektywy kanadyjskiego płatnika publicznej opieki zdrowotnej i wykorzystano czterotygodniowe w cyklach czterotygodniowych w 10-letnim horyzoncie czasowym. Do kosztów i korzyści zdrowotnych zastosowano stopę dyskontową w wysokości 1,5%.

Publikacja *NICE TA521* opisuje analizę stosowania guselkumabu przedłożoną brytyjskiej agencji NICE. Analiza obejmuje porównanie kosztów stosowania guselkumabu w porównaniu z adalimumabem oraz guselkumabem dla dorosłych chorych z postacią umiarkowaną do

ciężkiej łuszczycy plackowatej. Analizę przeprowadzono w 5 letnim horyzoncie czasowym, modelując skuteczność na podstawie przeprowadzonej analizy NMA, wskazującej na porównywalne wyniki skuteczności dla adalimumabu oraz ustekinumabu oraz przyjmując za poziom odpowiedzi PASI 75.

Większość z przedstawionych analiz nie opisuje wprost porównań guselkumabu z komparatorami (oprócz *NICE TA521*), jednak uwzględnia wyniki leczenia porównywanymi w niniejszej analizie komparatorami oraz GUS. Dla uwzględnionych publikacji wyróżniono koszty oraz osiągnięte QALY na podstawie publikacji, a w przypadku gdy nie zestawiono wyników w ramach bezpośrednich porównań, w tabeli oszacowano wartości inkrementalnych kosztów oraz współczynników ICUR w ramach oszacowań własnych.

Tabela 59.
Główne założenia z uwzględnionych innych analiz ekonomicznych

Publikacja	Typ modelu /analizy	Postać łuszczycy plackowatej	Kraj / waluta	Horyzont	Porównania w analizie	Źródło danych dotyczących skuteczności	Źródło danych dotyczących użyteczności	Okres indukcji	Ocena skuteczności	Czas trwania terapii	Kolejne linie leczenia
Saeki 2022	Model Markowa, CEA	Umiarkowana do ciężkiej	Japonia (YEN)	dożywotni	RIS vs. (ADA, BRO [^] , GUS, INF, IKS, SEK, UST)	NMA; Dyskontynuacja na podstawie NMA z <i>Shear 2019</i>	Woolacott 2006	10-16	PASI75	Do utraty skuteczności lub AE	Brak – (tylko BSC); W analizie wrażliwości 2 kolejne linie leczenia
Sun 2021	Model Markowa, CEA	Ciężka	Australia (AUD)	96 tyg	ADA, ETA, GUS, IKS, RIS, SEK, TIL, UST – w pierwszej linii leczenia	NMA	Matza 2018, TTO	12 tyg	PASI75	Utrzymanie PASI75	2 oraz 3 linia leczenia
CADTH 2020	Model Markowa, CUA	Umiarkowana do ciężkiej	Kanada (USD)	Dożywotni	CERT vs. (ADA, ETA, INF, SEK, IKS, UST, BRO [^] , GUS; BSC)	NMA; Dyskontynuacja – Warren 2015 (przyjęcie stałej wartości 20%)	Na podstawie badania klinicznego	10-16	PASI75	Do utraty skuteczności lub AE	Brak kolejnych linii
CADTH 2019	Model Markowa, CUA	Umiarkowana do ciężkiej	Kanada (USD)	10 lat	RIS vs. (ETA, BRO [^] , UST, INF, ADA, GUS, IKS, SEK)	ITC**, Dyskontynuacja – dane zacierzone	Na podstawie badania klinicznego	10-16	PASI75	Do utraty skuteczności lub AE	Brak kolejnych linii
NICE TA521	Model Markowa, CUA	Umiarkowana do ciężkiej	Wielka Brytania (GBP)	5 lat	GUS vs. ADA, UST	NMA	n/d	16	PASI 75	Do utraty skuteczności lub AE	Brak kolejnych linii

*BADBIR (ang. *British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register*, rejestr leczenia biologicznego i immunomodulatorami Brytyjskiego Towarzystwa Dermatologicznego)

**ITC (ang. *indirect treatment comparison*, porównanie pośrednie)

^Brodalumab, aktualnie w Polsce substancja nier refundowana w danym wskazaniu

Tabela 60.
Podsumowanie wyników z publikacji ekonomicznych

Źródło / waluta	Porównanie	QALY uzyskane w ramach porównywanych ramion			Koszty poniesione w ramach porównywanych ramion				Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego*							
		Wartość	Wartość		Ramię	Wartość (w walucie z publikacji / PLN)	Ramię	Wartość (w walucie z publikacji / PLN)	QALY	Koszt inkrementalny* (w walucie z publikacji / PLN)	ICUR* (w walucie z publikacji / PLN)					
Saeki 2020* (waluta YEN)	GUS vs. ADA	GUS	1,543	ADA	1,141	GUS	15 008 768	532 121	ADA	12 054 076	427 365	0,402	2 954 692	104 756	7 349 980	260 586
	GUS vs. INF			INF	0,954				INF	12 712 867	450 722	0,589	2 295 901	81 399	3 897 964	138 198
Sun 2021* (waluta AUD)	GUS vs. TIL	GUS	1,584	TIL	1,568	GUS	49 720	160 964	TIL	39 930	129 269	0,016	9 790	31 694	607 746	1 967 517
	GUS vs. ADA			ADA	1,554				ADA	42 384	137 214	0,030	7 336	23 750	244 533	791 652
	GUS vs. ETA			ETA	1,538				ETA	45 602	147 632	0,046	4 118	13 332	89 522	289 818
CADTH 2020* (waluta CAD)	GUS vs. ADA	GUS	21,642	ADA	21,511	GUS	86 525	373 139	ADA	68 539	295 574	0,131	17 986	77 565	137 298	592 096
	GUS vs. CERT (200 mg)			CERT	21,592				CERT	71 392	307 878	0,050	15 133	65 261	302 660	1 305 221

Źródło / waluta	Porównanie	QALY uzyskane w ramach porównywanych ramion		Koszty poniesione w ramach porównywanych ramion					Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego*							
		Wartość	Wartość	Ramię	Wartość (w walucie z publikacji / PLN)		Ramię	Wartość (w walucie z publikacji / PLN)		QALY	Koszt inkrementalny* (w walucie z publikacji / PLN)		ICUR* (w walucie z publikacji / PLN)			
	GUS vs. CERT (400 mg)		CERT	21,642				CERT	131 650	567 741	0,000	-45 125	-194 602	n/d^	n/d^	
	GUS vs. ETA (25 mg)		ETA	21,402				ETA	52 980	228 476	0,240	33 545	144 663	139 771	602 762	
	GUS vs. ETA (50 mg)		ETA	21,423				ETA	92 659	399 592	0,219	-6 134	-26 453	-28 009	-120 789	
	GUS vs. INF		INF	21,64				INF	127 124	548 222	0,002	-40 599	-175 083	-20 299 500	-87 541 594	
CADTH 2019* (waluta CAD)	GUS vs. ETA	GUS	ETA	0,341	GUS	96 645	416 782	ETA	76 492	329 872	0,223	20 153	86 910	90 372	389 730	
	GUS vs. INF		INF	0,485				INF	88 023	379 599	0,079	8 622	37 182	109 139	470 663	
	GUS vs. ADA		ADA	0,507				ADA	89 832	387 401	0,057	6 813	29 381	119 526	515 457	
NICE TA521 (waluta GBP)	GUS vs. ADA	GUS	n/d	ADA	n/d	GUS	Dane zaczernione	n/d	ADA	25,785	138 672	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d

*Dla odznaczonych publikacji wyróżnione wyniki stanowią oszacowania własne. Wyniki przeliczone według kursu walut NBP 25.03.2021

^Na podstawie przedstawionych w publikacji danych nie można jednoznacznie określić wyniku dla tego porównania, biorąc pod uwagę, że w przypadku podanych zaokrągleń uzysk QALY byłyby taki sam dla obu technologii, można stwierdzić, że GUS byłyby w tym porównaniu technologią opłacalną kosztowo

[REDACTED]

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

W przypadku porównań guselkumabu z komparatorami na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego** największy wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności mają (dla wersji z uwzględnieniem RSA):

⊕ [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⊕ [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** [REDACTED]
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu¹⁰ 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.

¹⁰ Uwzględniono jedynie publikacje, które wyróżniały użyteczności z dokładną stratyfikacją na stany uwzględnione w modelu, tj. uwzględniając zmiany użyteczności ze względu na osiągnięcie konkretnych stanów PASI / zmian PASI. Włączane publikacje nie musiały zawierać wszystkich stanów łącznie z wartościami *baseline*

17.1.2. 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 61.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index"	23 936
#2	psoriasis	16 156
#3	moderate or severe or PASI or "Psoriasis Area Severity Index" OR "psoriasis severity" OR "Physical Global Assessment" OR "PGA" OR "Body surface area" OR BSA	672 348
#4	"2017/01/01"[Date - Create] : "3000"[Date - Create]^	7 058 565
#5	#1 AND #2 AND #3	115

Data ostatniego wyszukiwania: 10.03.2022

^Uwzględniono dodatkowo w zapytaniu kryterium daty, ze względu na fakt, że przeprowadzone we wcześniejszej analizie dla leku Tremfya [Analiza ekonomiczna Tremfya 2018] nie wyodrębniło więcej publikacji, które mogłyby służyć jako źródło danych dla wszystkich uwzględnionych stanów użyteczności PASI

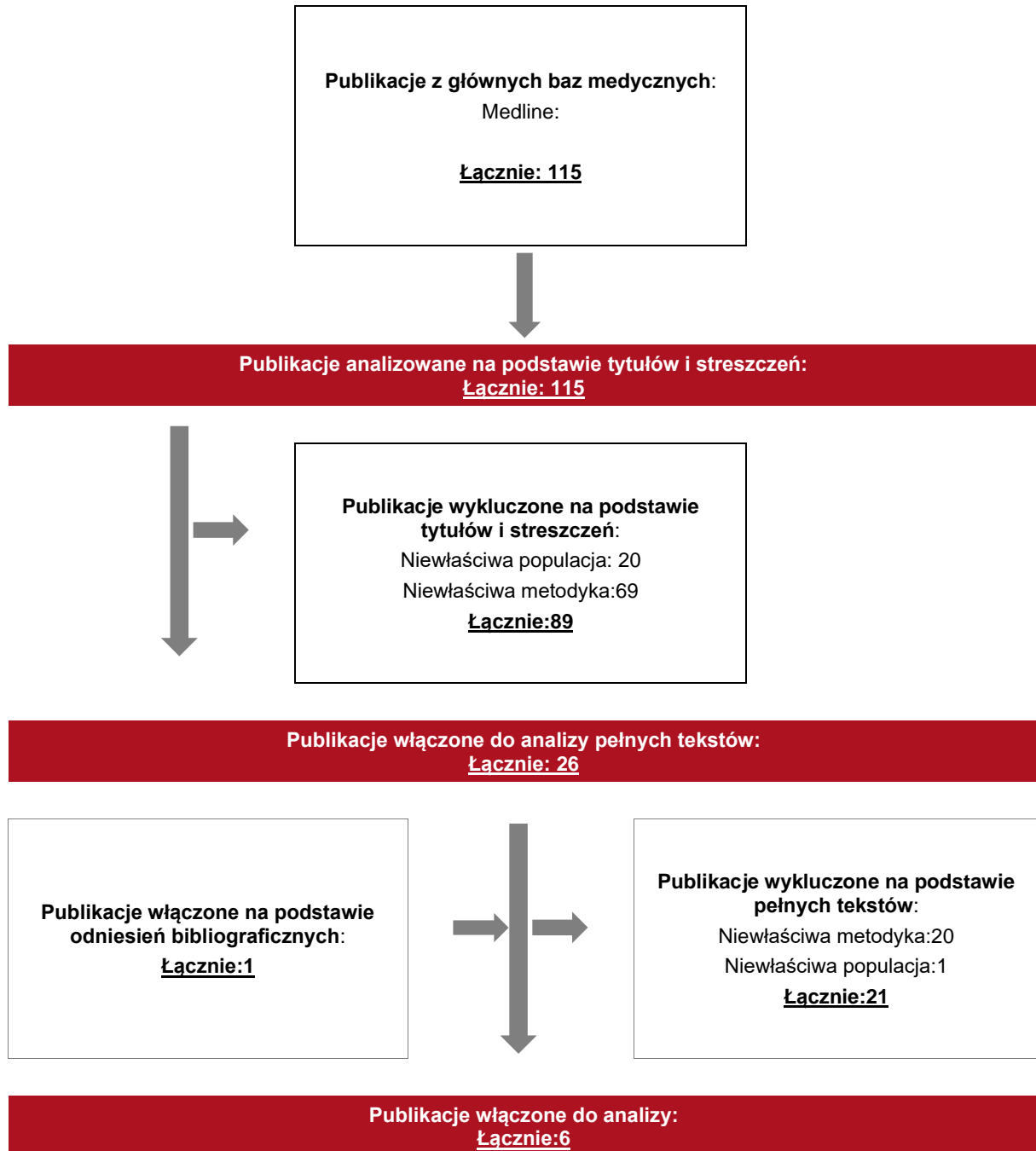
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

17.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. 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 21.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 115 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 115 publikacji;

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 26 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 6 publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 6 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Igarashi 2019*, *Johansson 2018*, *Johansson 2019*, *Pickard 2017*, *NICE TA442* oraz *Norlin 2020*.

W publikacji *Igarashi 2019* populację docelową stanowili japońscy pacjenci poniżej 70 roku życia, u których nie udało się uzyskać odpowiedniej kontroli objawów łuszczycy po zastosowaniu niebiologicznych metod leczenia. Pod uwagę wzięto stopień zaawansowania choroby, używając wskaźnika PASI. Wagi użyteczności sklasyfikowane według skali PASI zostały obliczone za pomocą modelu mieszanego połączonych danych z trzeciej fazy badań z wykorzystaniem brytyjskiej taryfy EQ-5D, ponieważ nie były dostępne japońskie dane dotyczące użyteczności dla różnych grup według skali PASI

Publikacja *Johansson 2018* prezentuje analizę efektywności kosztowej opartej na docelowej populacji pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, którzy mieli wynik PASI ≥ 10 i wynik DLQI > 10 . Charakterystyka pacjentów w tej hipotetycznej kohorcie była taka sama jak w badaniach III fazy UNCOVER-2 i 3. Przy czym średnia wieku wynosiła 45 lat, a 66,6% stanowili mężczyźni. Dane dotyczące umieralności w populacji Hiszpanii zaczerpnięto z Hiszpańskiego Narodowego Instytutu Statystyki. Na podstawie tych danych wyprowadzono następnie funkcje umieralności, ważone według płci, w taki sam sposób jak w przypadku populacji bazowej w badaniach UNCOVER-2 i 3. Wzrost użyteczności zdrowotnej nie zależał

od leczenia, a zatem był taki sam dla iksekinumabu i sekukinumabu dla każdego poziomu odpowiedzi PASI.

W odniesieniach bibliograficznych do analizy *Johansson 2018* odnaleziono również analizę *NICE TA442* dla iksekizumabu, która została przedłożona brytyjskiej agencji NICE. Uwzględnione w obu publikacjach wartości różnią się tylko dla wartości PASI <50, przy czym jest to różnica na poziomie zaokrągleń. Zważywszy na informacje zawarte w *Johansson 2018* można przyjąć, że szacowanie użyteczności w obu publikacjach zostało wykonane tą samą metodyką i zbiorze danych. Do analizy włączono więc również publikację *NICE TA442*, ze względu zawarty tam wyczerpujący opis szacowania użyteczności. Opis tej metodyki został przedstawiony w rozdziale dotyczącym uwzględnionej w modelowaniu jakości życia modelowaniu (rozdział 7.3.)

W publikacji *Johansson 2019* populację docelową dla analizy efektywności kosztowej przyjęto jako pacjentów z łuszczycą plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, kwalifikujących się do terapii biologicznej zgodnie z kryteriami NICE, zdefiniowanych jako pacjenci z PASI w skali ≥ 10 i DLQI w skali > 10 , u których nie uzyskano odpowiedzi na standardowe leczenie systemowe lub którzy nie tolerują lub mają przeciwwskazania do takiego leczenia. W ocenie technicznej biksekizumabu NICE uznano, że populację z badania UNCOVER można uogólnić na krajową służbę zdrowia. Dane dotyczące umieralności w populacji w Wielkiej Brytanii zaczerpnięto z bazy danych Human Mortality Database za rok 2013 i zważono według płci, zgodnie z populacją bazową 67,8% mężczyzn w badaniu III fazy UNCOVER15. Jakość życia związana ze zdrowiem była modelowana w kategoriach korzyści zdrowotnych zależnych od poziomu odpowiedzi PASI na koniec okresu badania. Zyski z użyteczności zdrowotnej były niezależne od leczenia, zysk dla każdego poziomu odpowiedzi PASI był taki sam, niezależnie od leczenia wywołującego tę odpowiedź.

Do badania opisanego w publikacji *Norlin 2020* włączono chorych leczonych biologicznie, u których w trakcie rejestracji zmieniono leczenie z niebiologicznych leków systemowych na biologiczne. Uwzględniono tylko tych pacjentów, u których wyniki zarejestrowano nie wcześniej niż 6 miesięcy przed zmianą leczenia i kolejne zarejestrowano 3-12 miesięcy po zmianie. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia uwzględniono tylko oceny dokonane co najmniej 3 miesiące po zmianie, aby umożliwić określenie odpowiedzi na leczenie. W analizach wykorzystano ostatnią rejestrację przed zmianą leczenia i ostatnią obserwację po zmianie leczenia w określonych przedziałach czasowych. Analizowano różnice w charakterystyce pacjentów z różnym poziomem odpowiedzi na leczenie: pacjenci z niskim

poziomem odpowiedzi na leczenie lub bez odpowiedzi (PASI ≤ 0 -<75), PASI75-<90, PASI90-<100 oraz pacjenci z całkowitym usunięciem skóry. W analizie regresji zbadano zależność między poziomem odpowiedzi na leczenie w postaci procentowej zmiany PASI jako zmiennej ciągłej.

Publikacja *Pickard 2017* opisuje zależność między wartościami wskaźników określających jakość życia wśród chorych na łuszczycę plackowatą a stopniem zmian zaawansowania choroby określonych przy pomocy wskaźnika PASI, dla pacjentów korzystających z terapii ixekizumabem (IXE). Do oceny zależności wykorzystano dane pacjentów z łuszczycą plackowatą umiarkowaną do ciężkiej (PASI ≥ 12 , BSA >10, sPGA ≥ 3 , DLQI >10) z 3 badań UNCOVER-1, UNCOVER-2 oraz UNCOVER-3 (oprócz IXE, pacjenci w badaniach przyjmowali placebo lub placebo i ETA), u których zdiagnozowano chorobę przynajmniej 6 miesięcy wcześniej. Chorzy oprócz określonych zmian łuszczycowych, wypełnili także kwestionariusz oceny jakości życia EQ-5D¹¹ oraz zmodyfikowany kwestionariusz EQ-PSO, w którym dołączono dwie dodatkowe płaszczyzny powiązane z symptomami łuszczycy (dotyczące uczuleń skórnych oraz pewności siebie). Dodatkowo wykorzystano analizę wariancji w celu oszacowania zmian wskaźnika EQ-5D przypadających na zmniejszenie symptomów choroby określone przy wykorzystaniu zmian wskaźnika PASI (PASI <50, PASI 50 - <75, PASI 75 - <90, PASI 90 - <100 oraz PASI 100).

Tabela 62.

Zastawienie wartości użyteczności uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D z odnalezionych publikacji z podziałem na stany

Publikacja	Wyjściowa wartość użyteczności	Wartość użyteczności lub zmiana wartości użyteczności wg stanów odpowiedzi PASI				
		PASI <50	PASI 50-74	PASI 75-89	PASI 90-99	PASI 100
Igarashi 2019	n/d	0,753	0,838	0,869	0,908	0,792
Johannson 2019	n/d	0,030	0,105	0,144	0,153	0,159
Johannson 2018	n/d	0,012	0,100	0,131	0,144	0,153
NICE TA442	0,649	0,0123	0,100	0,131	0,144	0,153
Norlin 2020	0,693	0,768	n/d	n/d	n/d	n/d
	0,677	n/d	0,809	n/d	n/d	n/d
	0,707	n/d	n/d	0,867	n/d	n/d
	0,672	n/d	n/d	n/d	0,881	n/d

¹¹ W analizie zebrano dane przy wykorzystaniu 5 stopniowego kwestionariusza EQ-5D-5L oraz przeliczono je na wartości wskaźników w 3 stopniowej skali EQ-5D-3L.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 63.

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
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 563 474	106 786
#2	Tremfya OR guselkumab	417	410
#3	#1 AND #2	35	29

Data ostatniego wyszukiwania: 15.03.2022

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 64.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Tremfya	2

Data ostatniego wyszukiwania: 15.03.2022

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 zdefiniowanych komparatorów.

17.2.3. Selekcja badań

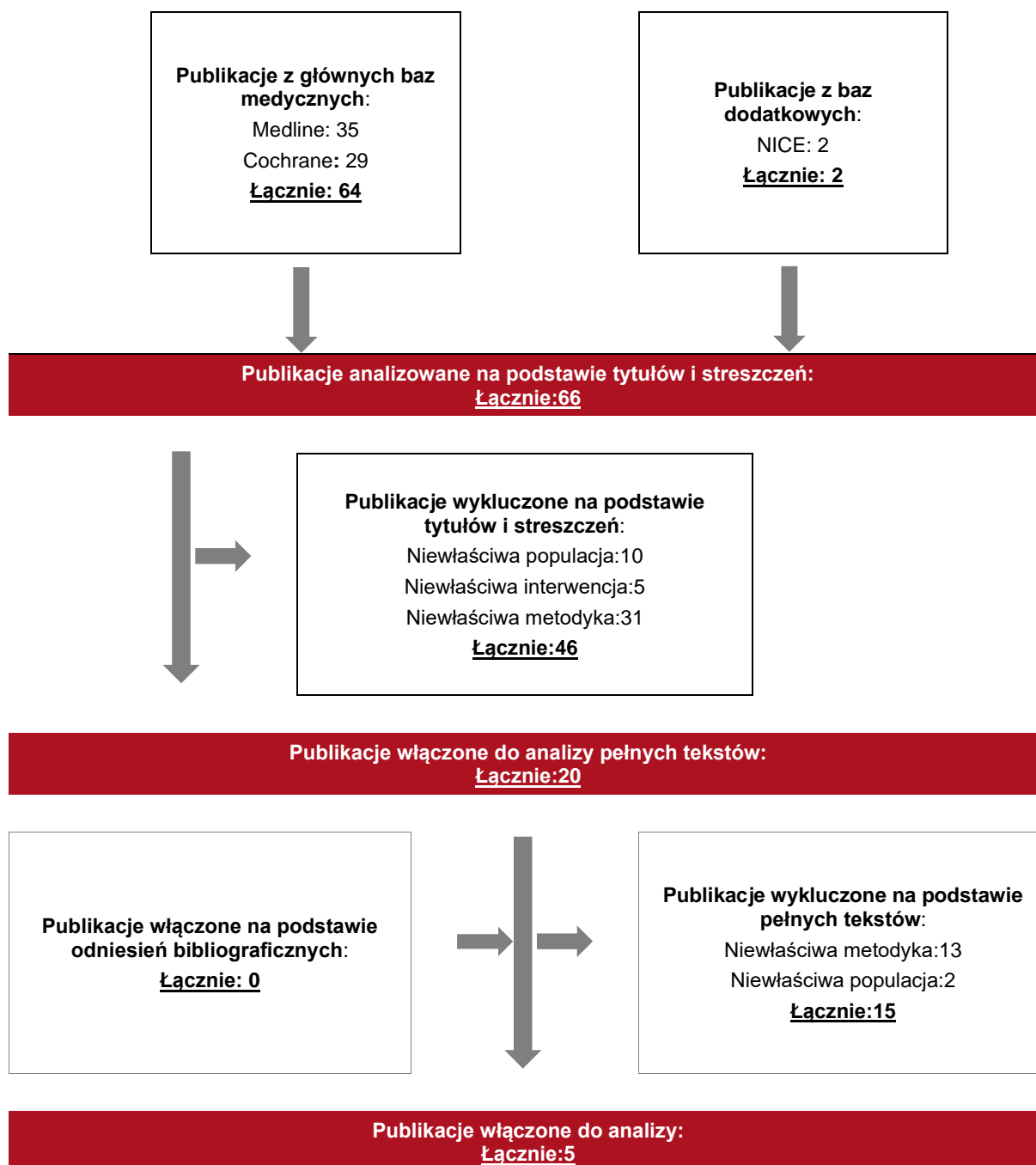
Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze

konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

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

Rysunek 22.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 66 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 35 publikacji;
- ⊗ w bazie CEAR odnaleziono 29 publikacji;
- ⊗ w bazie NICE odnaleziono 2 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 5 publikacji, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono 5 innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania guselkumabu w porównaniu z komparatorami w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia publikacji dotyczących nawrotu

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	psoriasis	58 247
2	ixekizumab OR taltz OR secukinumab OR cosentyx OR ustekinumab OR stelara or risankizumab or skyrizi or tildrakizumab or ilumya or ilumetri	4 423
3	epidemiol* OR epidemiology OR epidemiologic OR epidemiological OR cross-section OR cross-sectional OR cross sectional OR register OR longitudinal OR follow-up OR population-based OR prospective OR retrospective OR cohort OR registry OR registries OR observational OR longitudinal OR database OR "long-term" OR "long term"	6 982 860
4	relaps* OR worsening OR return OR deterioration OR weakening OR remission OR recurrence OR retreatment* OR course OR intermittent OR off-treatment OR rebound	2 219 894
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	182

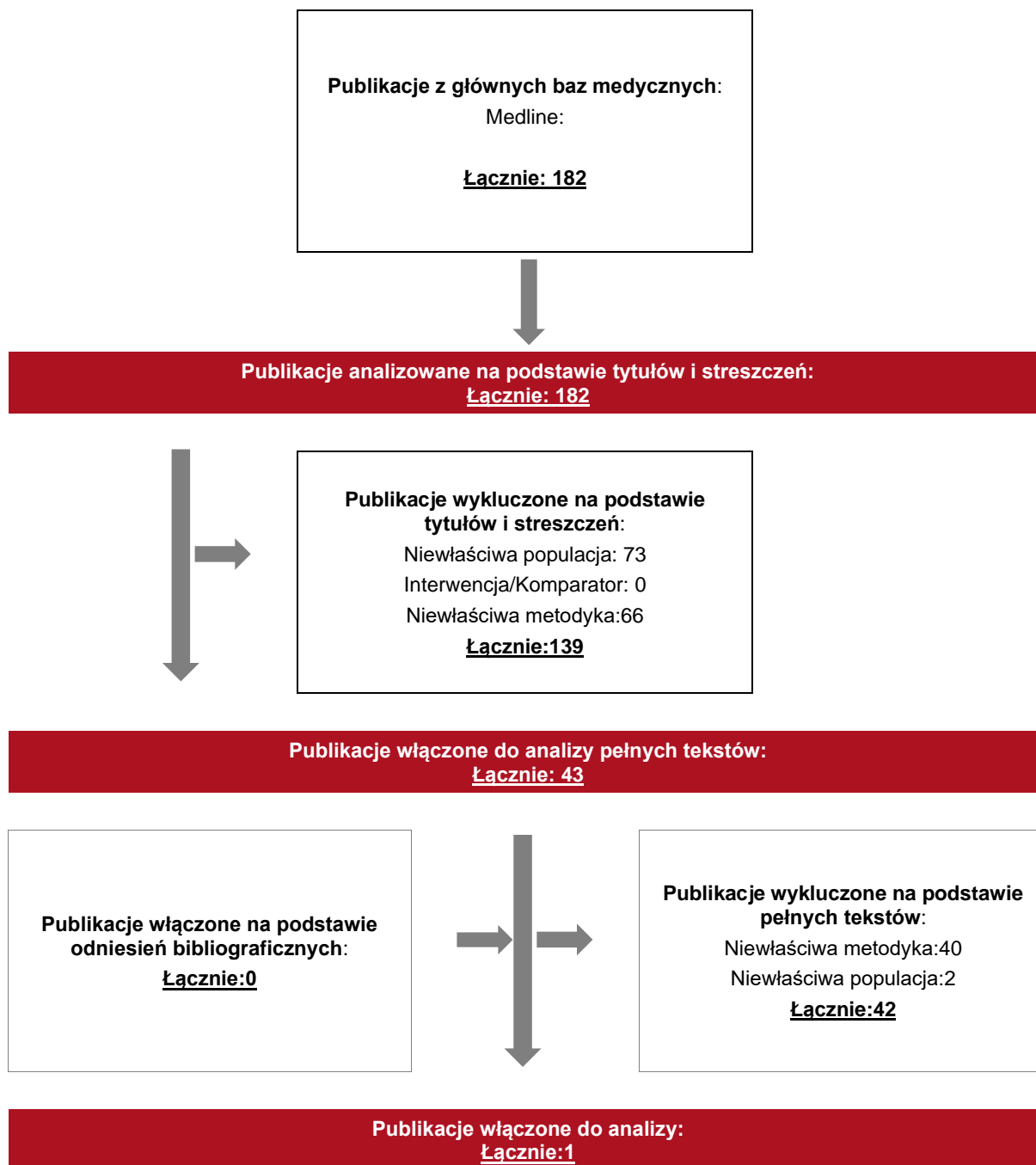
Data ostatniego wyszukiwania: 25.03.2022

17.3.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. 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 23.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do nawrotów



17.3.1.4. Metodyka włączonych publikacji

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 182 publikacje. Odnalezione publikacje poddano selekcji na podstawie streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Ostatecznie do analizy włączono 1 publikację: *Warren 2021b*. Publikacja została opisana w rozdziale dotyczącym modelowania nawrotów.

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	113

Data ostatniego wyszukiwania: 25.03.2022



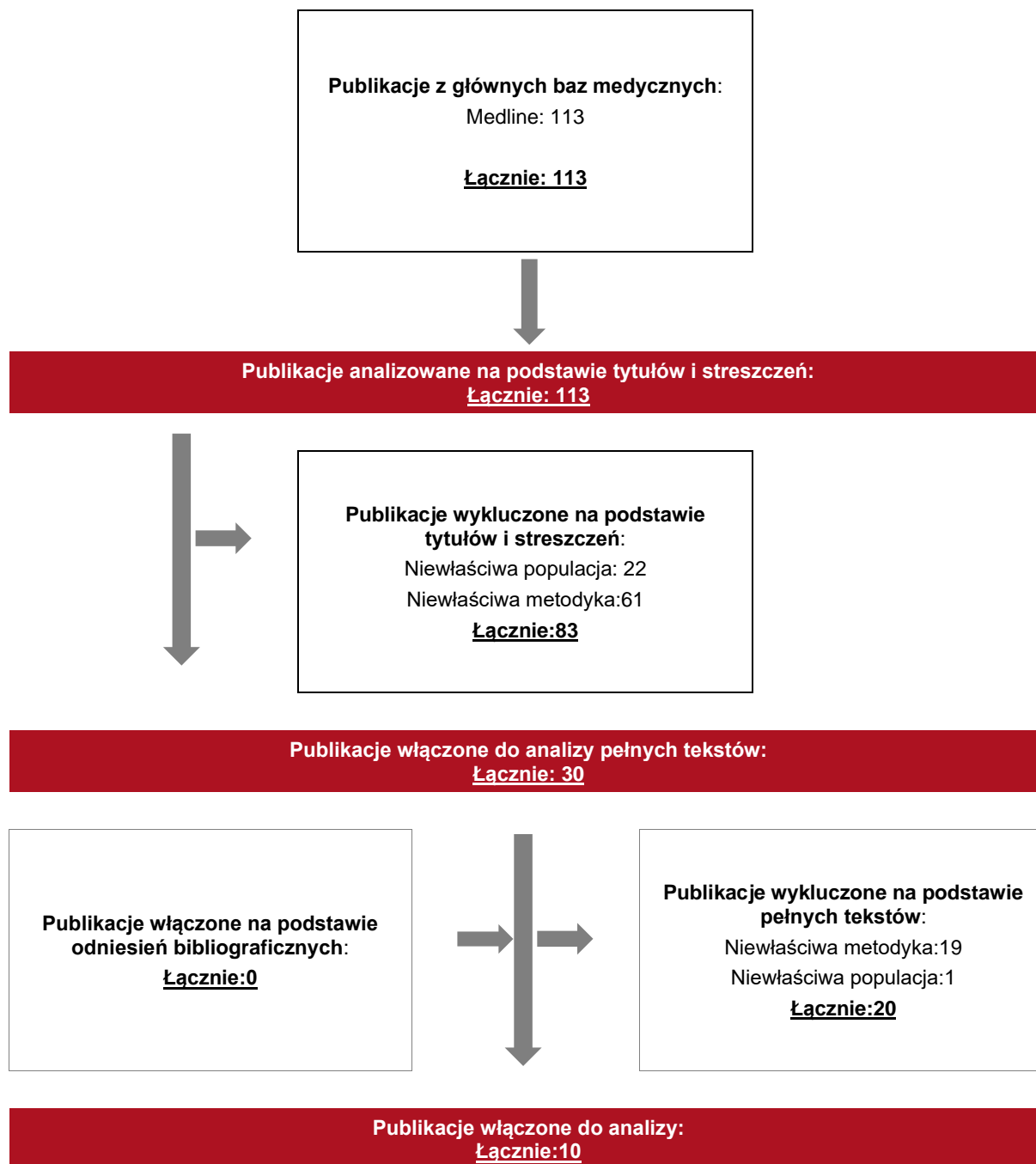
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących dane dotyczące dyskontynuacji leczenia, wykonanych w kraju lub za granicą.

17.3.2.3. 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 24.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do dyskontynuacji leczenia



17.3.2.4. Metodyka włączonych publikacji

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących dane dotyczące dyskontynuacji leczenia, wykonanych w kraju lub za granicą.

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 10 publikacji dotyczących dyskontynuacji:

- ⊗ *Schmitt-Egenolf 2021*;
- ⊗ *Kojanova 2021*;
- ⊗ *Graier 2021*;
- ⊗ *Yiu 2020*;
- ⊗ *Lunder 2019*;
- ⊗ *Lin 2018*;
- ⊗ *Lunder 2018*;
- ⊗ *Egeberg 2017*;
- ⊗ *Iskandar 2018*;
- ⊗ *Menter 2016*.

Publikacja *Schmitt-Egenolf 2021* opisuje badanie obserwacyjne dorosłych chorych na łuszczycę na podstawie danych szwedzkiego rejestru krajowego z lat 2010-2018. Pacjenci włączeni do badania byli leczeni lekami abioligicznymi w latach 2010-2018. Celem pracy była analiza rzeczywistego czasu trwania terapii lekami biologicznymi w leczeniu łuszczycy.

Celem publikacji *Kojanova 2021* była ocena skuteczności adalimumabu w skali światowej, a także zbadanie kontynuacji leczenia i zidentyfikowanie czynników, które mogą na nią wpływać. Analizę przeprowadzono w latach 2005-2018.

W publikacji *Graier 2021* przeanalizowano dane pacjentów, którzy byli leczeni lekami biologicznymi w okresie od 1 stycznia 2015 r. do 30 listopada 2019 r. W celu określenia, czy na dyskontynuację leczenia wpływa dostępność opcji leczenia oraz czynniki takie jak płeć, łuszczycowe zapalenie stawów lub wcześniejsze leczenie lekami biologicznymi.

Publikacja *Yiu 2020* analizuje dyskontynuację leczenia lekami: adalimumab, ustekinumab i secukinumab u chorych na łuszczycę. Badanie przeprowadzono w okresie od listopada 2007 roku do sierpnia 2019 roku.

W publikacji *Lunder 2019* celem było obliczenie dyskontynuacji leczenia lekami biologicznymi oraz zbadanie profilu bezpieczeństwa leków biologicznych i immunomodulatorów (adalimumab, apremilast, etanercept, ixekizumab, infliksymab, secukinumab i ustekinumab). Dane dotyczące pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą leczonych lekami biologicznymi zbierano od 2005 roku do lipca 2018 roku.

Metaanaliza *Lin 2018* zawiera dane z 37 badań z udziałem 32 631 osób, dotyczących dyskontynuacji leczenia chorych na łuszczycę. Dane zawierają badania opublikowane do 7 października 2017 roku.

Analiza *Lunder 2018* przedstawia dane pochodzące ze słoweńskiego rejestru pacjentów z umiarkowaną i ciężką łuszczycą leczonych adalimumabem, etanerceptem, infliksimabem lub ustekinumabem w latach 2005 do 2015 roku.

Celem publikacji *Egeberg 2017* było zbadanie bezpieczeństwa, skuteczności i dyskontynuacji leczenia lekami biologicznymi (adalimumabu, etanercept, infliksymab, secukinumab i ustekinumab) oraz porównanie leków oryginalnych z biopodobnymi. Badaniem objęto pacjentów leczonych w okresie od 1 stycznia 2007 r. do 31 marca 2017.

W publikacji *Iskandar 2018* ocenie podlegała dyskontynuacja leczenia lekami stosowanych w terapiach biologicznych drugiej linii i szacowanie ryzyka ponownego przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych lub nieskuteczności u pacjentów z łuszczycą, u których pierwsza terapia biologiczna zakończyła się niepowodzeniem i u których zmieniono terapię na drugą.

Celem analizy *Menter 2016* była ocena dyskontynuacji leczenia u chorych na łuszczycę na podstawie rejestru PSOLAR. Rejestrowano liczbę pacjentów, którzy przegrali leczenie oraz czas trwania terapii. W analizie porównano czas dyskontynuacji leczenia w poszczególnych kohortach poddanych leczeniu pierwszej, drugiej lub trzeciej linii ustekinumabem, infliksymabem, adalimumabem lub etanerceptem.

Zestawienie uwzględniające dane z przedstawionych publikacji zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 65.
Podsumowanie odnalezionych danych w publikacjach

Źródło	Liczba pacjentów	Uwzględnione linie leczenia	Rejestr	Pacjenci stosujący substancję					
				ADA	ETA	INF	SEK	UST	IXE
<i>Schmitt-Egenolf 2021</i>	2 292	chorzy nieleczeni wcześniej biologicznie / chorzy po leczeniu biologicznym	Szwedzki rejestr krajowy	1 046	974	n/d	394	488	50
<i>Kojanova 2021</i>	1 150	chorzy nieleczeni wcześniej biologicznie / chorzy po leczeniu biologicznym	BIOREP	1 150	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
<i>Graier 2021</i>	1 572	chorzy nieleczeni wcześniej biologicznie / chorzy po leczeniu biologicznym	PsoRA	294	96	n/d	390	662	406
<i>Yiu 2020</i>	9 652	chorzy nieleczeni wcześniej biologicznie / chorzy po leczeniu biologicznym	BADBIR	5 543	n/d	n/d	991	3 118	n/d
<i>Lunder 2019</i>	1 606	ogółem / chorzy nieleczeni wcześniej biologicznie / chorzy po leczeniu biologicznym / chorzy po leczeniu biologicznym 1 lekiem / chorzy po leczeniu biologicznym 2 lub więcej lekami	Słoweński rejestr krajowy	750	66	77	165	424	50
<i>Lin 2018</i>	32 231	chorzy nieleczeni wcześniej biologicznie / ogółem	Biobadaderm, P SOLAR, BADBIR, BioCAPTURE	11 909	13 103	2 613	n/d	4 606	n/d
<i>Lunder 2018</i>	1 048	I, II linia leczenia	Słoweński rejestr pacjentów	650	68	76	n/d	254	n/d

17.5. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że lek Tremfya® jest obecnie refundowany w grupie limitowej 1212.0, *Guselkumab*.

Wnioskowany lek spełnia więc kryteria kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na tę samą nazwę międzynarodowej, te same mechanizmy działania i te same działania terapeutyczne. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Tabela 72.

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- 0.
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 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
5.1.	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
5.2.	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatowego roku życia) jest równy wysokości prognozy 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
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 9.
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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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 17.1.
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 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9..
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., rozdział 17.4
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Analizowane sekwencje leczenia.....	27
Tabela 2. Uwzględnione w niniejszej analizie odsetki odpowiedzi na podstawie badań VOYAGE 1 i 2.....	31
Tabela 3. Uwzględnione w niniejszej analizie współczynniki ryzyka na podstawie publikacji <i>Sbidian 2021</i>	32
Tabela 4. Uwzględnione w niniejszej analizie współczynniki ryzyka dla PASI 50 oraz PASI 75 na podstawie publikacji <i>Cameron 2019</i> wykorzystane w celu oszacowania obsady stanu PASI 50-74.....	32
Tabela 5. Uwzględnione w niniejszej analizie współczynniki ryzyka dla PASI 50, PASI 90 oraz PASI 100 na podstawie publikacji <i>Van Sanden 2021</i> wykorzystane w analizie wrażliwości	33
Tabela 6. Uwzględnione wartości odsetków na podstawie publikacji <i>Armstrong 2022</i> dla ETA oraz ADA i GUS (w analizie wrażliwości, dla wariantu z uwzględnieniem NMA).....	33
Tabela 7. Uwzględnione wartości odsetków na podstawie publikacji <i>Armstrong 2022</i> dla ETA oraz ADA i GUS (w analizie wrażliwości, dla wariantu z uwzględnieniem NMA).....	34
Tabela 8. Prawdopodobieństwo odpowiedzi PASI dla terapii uwzględnionych w modelu	36
Tabela 9. [REDACTED].....	37
Tabela 10. [REDACTED].....	38
Tabela 11. [REDACTED].....	39

Tabela 12. Uwzględnione dla guselkumabu liczebności chorych dyskontynuujących w rozbiciu na ramiona badania VOYAGE 1 i 2 wraz z oszacowanym ważonym wskaźnikiem dyskontynuacji	40
Tabela 13. [REDACTED]	40
Tabela 14. [REDACTED]	41
Tabela 15. Oszacowane prawdopodobieństwa nawrotu choroby na cykl w zależności od wybranej terapii, wraz z dopasowanymi współczynnikami funkcji ekspotencjalnej do danych z badań	43
Tabela 16. [REDACTED]	45
Tabela 17. Wartości użyteczności uwzględnione w modelu w analizie podstawowej.....	47
Tabela 18. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	51
Tabela 19. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie z podziałem na 28-dniowe cykle ...	52
Tabela 20. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	53
Tabela 21. Koszty leków uwzględnione w analizie podstawowej	54
Tabela 22. Koszty leków uwzględnione w analizie wrażliwości.....	55
Tabela 23. Częstość podania leków biologicznych w kolejnych 28-dniowych cyklach	55
Tabela 24. Koszt podania leków biologicznych w kolejnych 28-dniowych cyklach (PLN).....	56
Tabela 25. Diagnostyka w programie lekowym <i>Leczenia umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej</i>	57
Tabela 26. Kwalifikacja i weryfikacja leczenia biologicznego	57


Tabela 27. Wizyty ambulatoryjne dla pacjentów leczonych lekami biologicznymi w przeliczeniu na cykl.....	58
Tabela 28. Koszt monitorowania w kolejnych 28-dniowych cyklach (PLN).....	58
Tabela 29. Wielkość zużycia substancji (w mg) oraz zabiegów fototerapii dla chorych będących w stanie BSC oraz REM	59
Tabela 30. Leki uwzględnione w terapii BSC na podstawie <i>Wykazu leków refundowanych</i>	60
Tabela 31. Koszty leków związane z leczeniem BSC i REM (PLN)	61
Tabela 32. Koszt badań obserwacyjnych wykonywanych w trakcie terapii BSC	62
Tabela 33. Składowe łącznego kosztu BSC i w stanie REM (PLN).....	62
Tabela 34. Składowe kosztu leczenia zdarzeń niepożądanych wraz z medianami dni hospitalizacji	64
Tabela 35. Ważony koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oraz ważony czas hospitalizacji wraz z wagami składowych tego kosztu.....	64
Tabela 36. Częstość występowania ciężkich infekcji dla wybranej terapii wraz z kosztem leczenia zdarzeń niepożądanych	65
Tabela 37. Składowe kosztu różniącego (PLN) w cyklu 28-dniowym.....	65
Tabela 38. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	67
Tabela 39. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych.....	69
Tabela 40. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów	73
Tabela 41. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku w perspektywie płatnika publicznego	74















Tabela 42. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku w perspektywie wspólnej	75
Tabela 43. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną i komparatorem ADA	76
Tabela 44. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną i komparatorem CERT	76
Tabela 45. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną i komparatorem ETA.....	76
Tabela 46. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną i komparatorem INF	77
Tabela 47. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną i komparatorem TIL.....	77
Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania guselkumab vs adalimumab w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSA w perspektywie płatnika publicznego.....	80
Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania guselkumab vs adalimumab w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSA w perspektywie płatnika publicznego	83
Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania guselkumab vs tildrakizumab w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSA w perspektywie płatnika publicznego.....	85
Tabela 51. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania guselkumab vs tildrakizumabu w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSA w perspektywie płatnika publicznego	88
Tabela 52. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	92

Tabela 53. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości GUS vs ADA	96
Tabela 54. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości GUS vs CERT	96
Tabela 55. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości GUS vs ETA.....	97
Tabela 56. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości GUS vs INF.....	97
Tabela 57. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości GUS vs TIL.....	98
Tabela 58. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	105
Tabela 59. Główne założenia z uwzględnionych innych analiz ekonomicznych.....	129
Tabela 60. Podsumowanie wyników z publikacji ekonomicznych	130
Tabela 61. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	135
Tabela 62. 140	
Tabela 63. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	142
Tabela 64. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	142
Tabela 65. Podsumowanie odnalezionych danych w publikacjach	154
Tabela 66. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania guselkumab vs certolizumab pegol w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSA w perspektywie płatnika publicznego	155

Tabela 67. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania guselkumab vs certolizumab pegol w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSA w perspektywie płatnika publicznego	158
Tabela 68. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania guselkumab vs etanercept w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSA w perspektywie płatnika publicznego	161
Tabela 69. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania guselkumab vs etanercept w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSA w perspektywie płatnika publicznego	163
Tabela 70. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania guselkumab vs infliksimab w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja z RSA w perspektywie płatnika publicznego	166
Tabela 71. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania guselkumab vs infliksimab w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja bez RSA w perspektywie płatnika publicznego	169
Tabela 72. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	172

19. Spis rysunków

Rysunek 1.	29
Rysunek 2.	 99
Rysunek 3.	 99
Rysunek 4.	 102
Rysunek 5.	 103
Rysunek 6.	 108
Rysunek 7.	 109
Rysunek 8.	 109
Rysunek 9.	 110
Rysunek 10.	  110
Rysunek 11.	 111
Rysunek 12.	 112

Rysunek 13.		
	113
Rysunek 14.		
	114
Rysunek 15.	115
Rysunek 16.		
	116
Rysunek 17.	116
Rysunek 18.		
	117
Rysunek 19.		
	118
Rysunek 20.		
	119
Rysunek 21.	Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....137	
Rysunek 22.	Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą143	
Rysunek 23.	Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do nawrotów147	
Rysunek 24.	Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do dyskontynuacji leczenia151	

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
<i>Analiza ekonomiczna Tremfya 2019</i>	██████████ Tremfya® (guselkumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego Analiza ekonomiczna, MAHTA, 2019 r.
<i>Analiza kliniczna</i>	██████████ Tremfya® (guselkumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego Analiza kliniczna, MAHTA, 2022 r.
<i>Analiza problemu decyzyjnego</i>	██████████ Tremfya® (guselkumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, 2022 r.
<i>Arcese 2010</i>	Arcese A., Aste N., Bettacchi A. i in., Treating psoriasis with etanercept in italian clinical practice: prescribing practices and duration of remission following discontinuation, Clin Drug Investig, 2010, 30(8)::507-16
<i>Armstrong 2021</i>	Armstrong A.W., Soliman A.M., Betts K.A. i in., Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-analysis, Dermatol Ther (Heidelb) 2021, Jun;11(3):885-905
<i>Armstrong 2022</i>	Armstrong A.W., Soliman A.M., Betts K.A. i in., Long-Term Benefit-Risk Profiles of Treatments for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis, Dermatol Ther (Heidelb) 2022, Jan;12(1):167-184
<i>AWA Cosentyx 2016</i>	Analiza Weryfikacyjna dla leku Cosentyx®, Nr: AOTMiT-OT-4351-7/2016 z dnia 15 kwietnia 2016 r.
<i>AWA Remsima 2015</i>	Analiza Weryfikacyjna dla leku Remsima®, Nr: AOTMiT-OT-4351-4/2015 z dnia 13 marca 2015 r.
<i>AWA Taltz</i>	Analiza Weryfikacyjna dla leku Taltz®, Nr: AOTMiT-OT-4351-32/2017 z dnia 3 listopada 2017 r.
<i>Blauvelt 2022</i>	Blauvelt A., Gooderham M., Griffiths C.E.M. i in., Cumulative Clinical Benefits of Biologics in the Treatment of Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis over 1 Year: a Network Meta-Analysis, Dermatol Ther (Heidelb) 2022, Mar;12(3):727-740
<i>CADTH 2019</i>	CADTH, <i>Pharmacoeconomic Review Report for Risankizumab (Skyrizi)</i> , CADTH COMMON DRUG REVIEW, June 2019
<i>CADTH 2020</i>	CADTH, <i>Pharmacoeconomic Review Report for Certolizumab Pegol (Cimzia)</i> , CADTH COMMON DRUG REVIEW, January 2020
<i>Cameron 2019</i>	Cameron C., Druchok C., Hutton B. i in., Guselkumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis during induction phase: a systematic review and network meta-analysis, Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2019, 4(2), 81-92.
<i>ChPL Cimzia®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>ChPL Enbrel®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.05.2022 r.)
<i>ChPL Hyrimoz®</i>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hyrimoz®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hyrimoz-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.05.2022 r.)

Publikacja/Źródło danych	Referencje
ChPL Ilumetri®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ilumetri®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ilumetri-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.05.2022 r.)
ChPL Taltz®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_pl.pdf pdf (data dostępu: 09.05.2022 r.)
ChPL Tremfya®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 06.05.2022 r.)
Dane GUS	Dane dotyczące trwania życia - https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html (data dostępu: 15.05.2022 r.)
Dane od Wnioskodawcy	Dane otrzymane przez Wnioskodawcę w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej oraz mechanizmu podziału ryzyka (RSA)
Dane przetargowe TIL 2021	Postępowanie: ZP 67/21 Dostawa leków - Platforma Zakupowa https://platformazakupowa.pl/transakcja/535500 (data dostępu: 06.05.2022 r.)
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)
Egeberg 2017	Egeberg A., Ottosen M.B., Gniadecko R., i in., <i>Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis</i> . British Journal of Dermatology (2018) 178, pp 509-519.
Fonia 2010	Fonia A., Jackson K., Leuren C. i in. A retrospective cohort study of the impact of biologic therapy initiation on medical resource use and costs in patients with moderate to severe psoriasis, Br J Dermatol 2010, 163(4):807-16
Gordon 2012	Gordon K., Papp K., Poulin Y., i in., Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: Results from an open-label extension study for patients from REVEAL, J Am Acad Dermatol,66:241-51, 2012
Graier 2021	Graier T., Salmhofer W., Jonak C., i in., <i>Biologic drug survival rates in the era of anti-interleukin-17 antibodies: a time-period-adjusted registry analysis</i> . Br J Dermatol. 2021 Jun;184(6):1094-1105.
Iskandar 2018	Iskandar I., Warren R., Lunt M., I in., <i>Differential Drug Survival of Second-Line Biologic Therapies in Patients with Psoriasis: Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR)</i> . J Invest Dermatol. 2018 Apr;138(4):775-784.
Johansson 2018	Johansson E.C., Hartz S., Kiri S.H., 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 21(8):810-820
Johansson 2019	Johansson E.C., Nunez E., Svedbom A. i in., Cost effectiveness of ixekizumab versus secukinumab in the treatment of moderateto-severe plaque psoriasis in Spain, Clinicoecon Outcomes Res. 2018 Nov 12;10:747-759.
Kalb 2015	Kalb R.E., Fiorentino D.F., Lebwohl M.G. i in., Risk of Serious Infection With Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis: Results From the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR); JAMA Dermatol 2015 151(9):961-9
Knight 2011	Knight C., Mausekopf 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.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Kojanova 2021	Kojanova M., Fialova J., Cetkowska P., i in.. Demographic data, comorbidities, quality of life, and survival probability of biologic therapy associated with sex-specific differences in psoriasis in the Czech Republic. <i>Dermatol Ther.</i> 2021 Mar;34(2):e14849.
Lin 2018	Lin PT., Wang SH., Chi CC., <i>Drug survival of biologics in treating psoriasis: a meta-analysis of real-world evidence.</i> <i>Sci Rep.</i> 2018 Oct 30;8(1):16068.
Lunder 2018	Lunder T., Marko P., Koser Kolar N., i in., <i>Drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis: Results of Slovenian national registry.</i> <i>Biologicals.</i> 2018 Jul;54:44-49.
Lunder 2019	Lunder T., Zorko M., Kolar N., i in., <i>Drug survival of biological therapy is showing class effect: updated results from Slovenian National Registry of psoriasis.</i> <i>Int J Dermatol.</i> 2019 Jun;58(6):631-641.
Medexpress 2022	Medexpress, Debata Medexpressu: Łuszczycy plackowata, 2022, https://www.medexpress.pl/debata-medexpressu-luszczycy-plackowata/84129 (data dostępu: 04.04.2022 r.)
Menter 2016	Menter A., Papp K.A., Gooderham M., i in., <i>Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR).</i> <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2016;30(7):1148-1158.
NICE TA103	National Institute for Health and Clinical Excellence, Etanercept and efilizumab for the treatment of adults with psoriasis, https://www.nice.org.uk/guidance/ta103
NICE TA134	National Institute for Health and Clinical Excellence, Infliximab for the treatment of adults with psoriasis, https://www.nice.org.uk/guidance/ta134
NICE TA146	National Institute for Health and Clinical Excellence. Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis, https://www.nice.org.uk/guidance/ta146
NICE TA180	National Institute for Health and Clinical Excellence, Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis, https://www.nice.org.uk/guidance/ta180
NICE TA350	National Institute for Health and Clinical Excellence, Secukinumab for treating moderate to severe psoriasis, https://www.nice.org.uk/guidance/ta350
NICE TA442	National Institute for Health and Clinical Excellence, Ixekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis, https://www.nice.org.uk/guidance/ta442
NICE TA444	National Institute for Health and Clinical Excellence, Ixekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis, https://www.nice.org.uk/guidance/ta442
NICE TA521	National Institute for Health and Clinical Excellence, Guselkumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis, https://www.nice.org.uk/guidance/ta521
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Norlin 2017	Norlin J.M., Calara P.S., PeRSAon U. i in., Real-world outcomes in 2646 psoriasis patients: one in five has PASI ≥ 10 and/or DLQI ≥ 10 under ongoing systemic therapy, <i>J Dermatolog Treat</i> 2017; 28(6):500-504
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017–2019

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Pickard 2017	Pickard A.S., Gooderham M., Hartz W. I in., EQ-5D health utilities: exploring ways to improve upon responsiveness in psoriasis, <i>J Med Econ</i> 2017; Jan;20(1):19-27
Program lekowy B.32	Program lekowy „Leczenie pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (WZJG) (ICD-10 K51)” załącznik B.47 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.
Program lekowy B.55	Program lekowy „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0), załącznik B.47 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.
Program lekowy leczenia łuszczycy plackowatej	Program lekowy „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej (ICD-10 L 40.0), załącznik B.47 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.
Raport refundacyjny 2021	Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-grudzień 2021 r. publikowana przez Centralę NFZ. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8147.html (data dostępu: 07.05.2022 r.)
Raport Waga i nadwaga Polaków	Raport waga i nadwaga Polaków https://docplayer.pl/33307644-Wyniki-badan-ankietowych-na-temat-waga-i-nadwaga-polakow-ankieta-z-udzialem-ankieterow-wywiady-bezposrednie.html
Reich 2017	Reich K., Armstrong AW., Foley P. i in., Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial, <i>J Am Acad Dermatol</i> 2017, 76(3):418-431
Reich 2021	Reich K., Gordon K.B., Strober B.E. i in., Five-year maintenance of clinical response and health-related quality of life improvements in patients with moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab: results from VOYAGE 1 and VOYAGE 2, <i>Br J Dermatol</i> 2021, Dec;185(6):1146-1159
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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
Saeki 2020	Saeki H., Ishii K., Joshi A., i in., <i>An economic evaluation of risankizumab versus other biologic treatments of moderate to severe plaque psoriasis in Japan. J Dermatolog Treat.</i> 2022 Feb;33(1):229-239.
Sbidian 2021	Sbidian E., Chaimani A., Garcia-Doval I. i in., Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis, <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2021, Issue 4. Art. No.: CD011535
Schmitt-Egenolf 2021	Schmitt-Egenolf M., Freilic J., Stelmaszuk-Zadykowicz N.M., i in., <i>Drug Persistence of Biologic Treatments in Psoriasis: A Swedish National Population Study. Dermatol Ther (Heidelb)</i> 11, 2107–2121 (2021).

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Shear 2014	Shear N.H.,Hartmann M., Toledo-Bahena M., i in., Long-term efficacy and safety of infliximab maintenance therapy in patients with plaque-type psoriasis in real-world practice, <i>British Journal of Dermatology</i> , 171, pp631–641, 2014
Statystyki NFZ	Statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów, https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/ (data dostępu: 08.03.2022)
Sun 2021	Sun HY., Keller E., Suresh H., i in., <i>Biologics for severe, chronic plaque psoriasis: An Australian cost-utility analysis</i> . <i>JAAD Int.</i> 2021 Aug 9;5:1-8.
Thaci 2021	Thaci D., Piaserico S., Warren R.B., i in., Five-year efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who respond at week 28: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2), <i>British Journal of Dermatology</i> , 185, pp323–334, 2021
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
Tyring 2007	Tyring S., Gordon K.B., Poulin Y., i in., Long-term Safety and Efficacy of 50 mg of Etanercept Twice Weekly in Patients With Psoriasis, <i>Arch Dermatol.</i> , 143:719-726, 2007
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
Warren 2021b	Warren R.B., Lebwohl M., Sofen H., i in., Three-year efficacy and safety of certolizumab pegol for the treatment of plaque psoriasis: results from the randomized phase 3 CIMPACT trial, <i>JEADV</i> , 35, 2398–2408, 2021
Wykaz leków refundowanych	<i>Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.</i>
Wytyczne AOTMiT	<i>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych, Warszawa 2016</i>
Yiu 2020	Yiu Z., Mason K., Hampton P., i in., <i>Drug survival of adalimumab, ustekinumab and secukinumab in patients with psoriasis: a prospective cohort study from the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register (BADBIR)</i> . <i>Br J Dermatol.</i> 2020 Aug;183(2):294-302.
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 206/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 grudnia 2021 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 1/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 3 stycznia 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 16/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe