



IGNORANTIA NOCET

Bimzelx[®] (bimekizumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.0

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:
Vedim sp. z o.o.

Warszawa, 28.04.2022 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

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

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Vedim sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	14
2. Strategia analityczna.....	16
3. Perspektywa	17
4. Horyzont czasowy	18
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	19
5.1. Skuteczność kliniczna	19
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	21
6. Technika analityczna.....	22
7. Modelowanie.....	24
7.1. Struktura modelu.....	24
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	29
7.3. Jakość życia w modelu Markowa	32
7.4. Horyzont czasowy w modelu	35
7.5. Dyskontowanie.....	36
8. Analiza kosztów.....	37
8.1. Koszty leków	38
8.1.1. Bimekizumab.....	38
8.1.2. Pozostałe substancje dostępne w programie lekowym.....	39

8.1.3. Najlepsze leczenie wspomagające	42
8.1.4. Zestawienie kosztów leków	42
8.2. Koszty podania leków.....	45
9. Założenia i dane wejściowe	46
10. Wyniki analizy.....	62
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	62
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	68
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy	70
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	71
13. Walidacja modelu	72
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	72
13.2. Walidacja konwergencji.....	77
13.3. Walidacja zewnętrzna	78
14. Ograniczenia i założenia	79
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	81
16. Dyskusja	83
17. Załączniki	85
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	85
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	85
17.1.2. Strategia wyszukiwania	85
17.1.3. Selekcja badań.....	86

17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	88
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	88
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	91
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	91
17.2.2. Strategia wyszukiwania	92
17.2.3. Selekcja badań.....	93
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	95
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	95
17.3. Uzasadnienie finansowania technologii wnioskowanej w ramach nowej grupy limitowej	96
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	97
17.5. Wyniki analizy wrażliwości i analizy scenariuszy	100
18. Spis tabel	124
19. Spis rysunków	127
20. Bibliografia.....	128

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ADA	adalimumab
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
AW	jednokierunkowa analiza wrażliwości
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
BIME	bimekizumab
BSA	ang. <i>Body Surface Area</i> – skala do oceny powierzchni ciała zajętej przez łuszczycę
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CER	certolizumab pegol
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
CZN	cena zbytu netto
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – zdefiniowana dawka dobową
DGL	Departament Gospodarki Lekami
DLQI	ang. <i>Dermatology Life Quality Index</i> – wskaźnik oceniający jakość życia osób z chorobami dermatologicznymi
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-VAS	ang. <i>Euro-QoL-5D – Visual Analogue Scale</i> – część kwestionariusza EQ-5D, służąca do oceny ogólnej jakości życia przez samego chorego, wykorzystująca wizualną skalą analogową
ERG	ang. <i>Evidence Review Group</i> – niezależna grupa oceniająca raporty oceny technologii medycznej w Wielkiej Brytanii
ETA	etanercept
GBP	funty brytyjskie
GUS	guselkumab
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> - inkrementalny współczynnik kosztów - użyteczności
IGA	ang. <i>Investigator's Global Assessment</i> – globalna ocena badacza
IKS	iksekizumab
IL	interleukina
INF	infliksymab
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia

Skrót	Rozwinięcie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
█	█
PASI	ang. <i>psoriasis area and severity index</i> – wskaźnik rozległości i nasilenia zmian łuszczycowych
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe,
PKB	produkt krajowy brutto
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
P-SIM	ang. <i>Psoriasis Symptoms and Impacts Measure</i> – skala ceny bólu, świądu i łuszczenia się skóry w przebiegu łuszczycy plackowatej
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
█	█
RYZ	ryzankizumab
SEK	sekukinumab
TNF-alfa	ang. <i>tumor necrosis factor alpha</i> – czynnik martwicy nowotworu alfa
TYL	tyldrakizumab
UST	ustekinumab
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

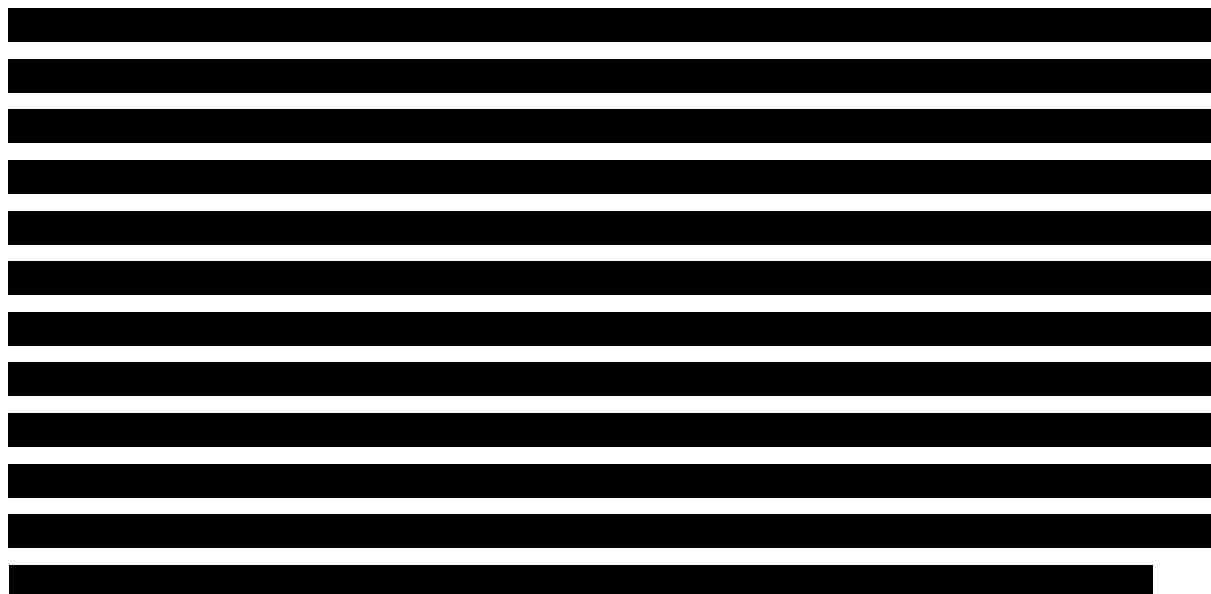
CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce leku Bimzelx® (bimekizumab, BIME) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą w ramach programu lekowego.

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, którzy kwalifikują się do leczenia ogólnoustrojowego. Pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

METODYKA

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



Do oceny opłacalności stosowania bimekizumabu względem powyższych komparatorów wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik

kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykonano model Markowa. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących):

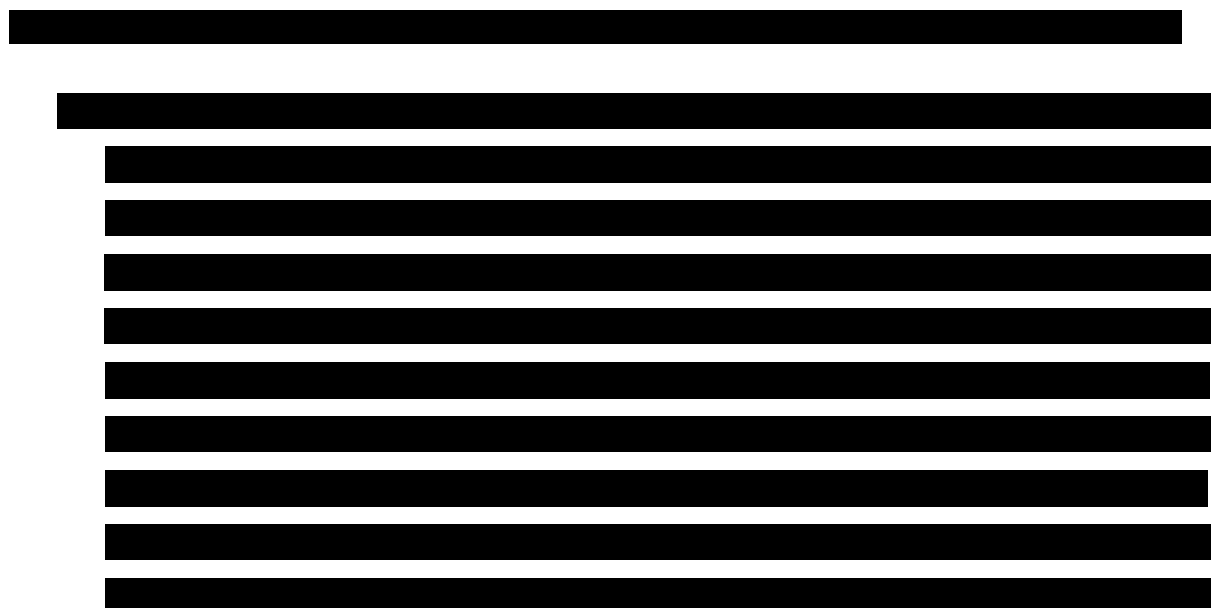
- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty podania leków.

Ponadto w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez Podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka. W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowaną umowę podziału ryzyka.

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

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

WYNIKI



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki w perspektywie wspólnej są bardzo zbliżone do wyników z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki te przedstawiono w formie tabelarycznej w rozdziale 10.1.

Dodatkowo w ramach analizy przedstawiono oszacowania kosztów uzyskania wyniku PASI 100 (tj. całkowitego ustąpienia zmian chorobowych na skórze, które jest głównym celem leczenia) w ramach terapii indukcyjnej. [Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W analizie wykazano, że [REDACTED]
[REDACTED] wnioskowana technologia jest opłacalna kosztowo w porównaniu z
[REDACTED] zarówno w perspektywie płatnika
publicznego, jak i perspektywie wspólnej. Koszty dodatkowego roku życia skorygowanego
jakością uzyskane przy zastosowaniu bimekizumabu zamiast wymienionych wyżej
komparatorów są niższe od obowiązującego progu opłacalności (ustalonego na poziomie
166 758 PLN).

Zastosowanie bimekizumabu we wnioskowanej populacji związane jest z istotnymi
korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia
skorygowanych o jakość. Należy przy tym zwrócić uwagę na fakt, że w obecnej sytuacji chorzy,
którzy doświadczyli niepowodzenia leczenia w obecnie obowiązującym *Programie lekowym
B.47* z wykorzystaniem dostępnych technologii, pozbawieni są możliwości kontynuowania
skutecznej terapii. Aktualnie w Polsce z grupy leków stanowiących inhibitory interleukiny-17
refundowane są sekukinumab oraz iksekizumab. Są to jednak leki, których mechanizm
działania polega na blokowaniu jedynie IL-17A, podczas gdy bimekizumab wykazuje działanie
nie tylko na IL-17A, ale również na IL-17F oraz pośrednio także na ekspresję IL-23, co stanowi
o jego innowacyjności oraz jest odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych
na łuszczycę plackowatą, jak również opcją terapeutyczną oczekiwaną przez

klinicytów. Unikalne cechy mechanizmu działania bimekizumabu przekładają się na poprawę skuteczności leczenia chorych na łuszczycę.

W porównaniu do innych leków biologicznych bimekizumab cechuje się unikalnym mechanizmem działania, a jego przewaga w skuteczności widoczna jest już po pierwszym podaniu leku. Od 16. tygodnia leczenia większość chorych poddana terapii bimekizumabem nie odczuwa wpływu choroby na jakość życia. Należy ponadto podkreślić, iż efekty zdrowotne uzyskane w badaniach utrzymywały się przez co najmniej 2 lata, a utrzymanie tego efektu było możliwe przy zastosowaniu bimekizumabu raz na 8 tygodni, co również stanowi przewagę nad pozostałymi lekami z grupy IL-17 (sekukinumabem i iksekizumabem), które podaje się co 4 tygodnie. Bimekizumab stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą chorych na łuszczycę plackowatą. Wynika to z możliwości uzyskania u wyższego odsetka pacjentów skóry całkowicie wolnej od zmian chorobowych, co jest głównym celem terapii nieosiągalnym w przypadku większości chorych leczonych pozostałymi technologiami.

Wyniki opisanych w *Analizie klinicznej* porównań bezpośrednich wskazują

[REDACTED]

[REDACTED] Bimekizumab jako nowa opcja terapeutyczna w leczeniu łuszczycy plackowatej o wyjątkowo korzystnych wynikach skuteczności [REDACTED] i odznaczająca się dobrym profilem bezpieczeństwa może stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą dla tych chorych.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia oraz istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej, finansowanie bimekizumabu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Finansowanie bimekizumabu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych z populacji docelowej oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia. Łuszczyca plackowata jako przewlekła ogólnoustrojowa choroba zapalna związana jest z występowaniem chorób współistniejących (np. depresja, łuszczycowe zapalenie stawów, zespół metaboliczny, otyłość). W efekcie społeczeństwo obciążone jest istotnymi kosztami utraty produktywności przez chorych. Koszty te są tym wyższe, im mniej skutecznie prowadzona jest terapia. Refundacja bimekizumabu pomoże ograniczyć te koszty i będzie stanowiła odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę społeczną.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce bimekizumabu (Bimzelx®, BIME) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą w ramach *Programu lekowego B.47*.

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

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą; pełna charakterystyka populacji docelowej została określona zapisami wnioskowanego Programu lekowego.

Interwencja:

- ⊕ bimekizumab (BIME).

Komparatory:



Wyniki:

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

Analiza ekonomiczna została oparta przede wszystkim na [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] badań bezpośrednich dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wnioskowanej populacji [*Analiza kliniczna*].

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

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu Markowa (model dostarczony przez Wnioskodawcę), w którym uwzględniono wyniki skuteczności BIME oraz komparatorów stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na wynikach [REDACTED] badań bezpośrednich włączonych do *Analizy klinicznej*, a także danych z literatury oraz badaniach odnalezionych w wyniku przeglądu do jakości życia.

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

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).

Wyniki zostały zaprezentowane zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej.

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 związku z tym, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] – rozdział 7.4.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* ocena porównawcza skuteczności bimekizumabu względem komparatorów została wykonana na podstawie wyników badań bezpośrednio porównujących BIME z ADA, SEK oraz UST [REDACTED]

Ocenę skuteczności BIM w porównaniu do ADA wykonano na podstawie wyników badania randomizowanego *BE SURE* [Warren 2021] w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź na leczenie w skali PASI:
 - ⊕ PASI 90 w 16. i 24. tyg. leczenia;
 - ⊕ PASI 100 w 16. i 24. tyg. leczenia;
 - ⊕ PASI 75 w 16. tyg. leczenia;
- ⊕ wynik w skali IGA wynoszący 0 lub 1 w 16. i 24. tyg. leczenia;
- ⊕ wynik kwestionariusza DLQI wynoszący 0 lub 1 w 24. tyg. leczenia.

Ocenę skuteczności BIM w porównaniu do SEK wykonano na podstawie wyników badania randomizowanego *BE RADIANT* [Reich 2021] w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź na leczenie w skali PASI:
 - ⊕ PASI 100 w 16. i 48. tyg. leczenia;
 - ⊕ PASI 75 w 4., 16. i 48. tyg. leczenia;
 - ⊕ PASI 90 w 16. i 48. tyg. leczenia;
- ⊕ wynik w skali IGA wynoszący 0 lub 1 w 16. i 48. tyg. leczenia;
- ⊕ wynik kwestionariusza DLQI wynoszący 0 lub 1 w 48. tyg. leczenia.

Ocenę skuteczności BIM w porównaniu do UST wykonano na podstawie wyników badania randomizowanego *BE VIVID* [Reich 2021a] w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

- ⊕ odpowiedź na leczenie w skali PASI:
-

- ⊗ PASI 90 w 12., 16. i 52. tyg. leczenia;
- ⊗ PASI 100 w 16. i 52. tyg. leczenia;
- ⊗ PASI 75 w 4., 16. i 52. tyg. leczenia;
- ⊗ wynik w skali IGA:
 - ⊗ wynoszący 0 lub 1 w 12., 16. i 52. tyg. leczenia;
 - ⊗ wynoszący 0 lub 1 w obrębie skóry głowy w 16. tyg. leczenia;
 - ⊗ wynoszący 0 w 16. i 52. tyg. leczenia;
- ⊗ odpowiedź na leczenie w skali P-SIM w 16. tyg. leczenia;
- ⊗ wynik kwestionariusza DLQI wynoszący 0 lub 1 w 16. i 52. tyg. leczenia.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocenę skuteczności stosowania BIME w długim okresie obserwacji przedstawiono na podstawie wyników badania otwartego *BE BRIGHT*, którego wyniki śródkresowe zaprezentowano w posterze *Strober 2021*. Analizowano następujące kategorie punktów końcowych:

- ⊗ wynik w skali IGA wynoszący 0 lub 1;
- ⊗ wskaźnik BSA wynoszący $\leq 1\%$;
- ⊗ odpowiedź PASI 100.

Wyniki porównań bezpośrednich wskazują na wyraźnie wyższą skuteczność bimekizumabu nad ADA, SEK oraz UST w odniesieniu do kluczowych punktów końcowych odnoszących się do oceny odpowiedzi na leczenie w skali PASI (PASI 75, PASI 90 oraz PASI 100), odpowiedzi w skali IGA czy jakości życia ocenianej w skali DLQI. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

■ Długookresowe wyniki skuteczności wskazują na utrzymywanie się uzyskanych w okresie indukcji efektów zdrowotnych na stałym, wysokim poziomie.

Wyniki skuteczności (w zakresie częstości występowania odpowiedzi na leczenie), które uwzględniono w niniejszej analizie ekonomicznej przedstawiono w rozdziale 7.2., natomiast warianty testowane w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy w rozdziale 9.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa bimekizumabu względem adalimumabu, sekukinumabu oraz ustekinumabu przeprowadzono w ramach *Analizy klinicznej* na podstawie wyników badań *BE SURE*, *BE VIVID* oraz *BE RADIANT* w obrębie następujących punktów końcowych:

- ⊕ zgony;
- ⊕ ciężkie zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane o ciężkim nasileniu;
- ⊕ zdarzenia niepożądane;
- ⊕ zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- ⊕ zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- ⊕ zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania.

Analiza profilu bezpieczeństwa bimekizumabu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorami w odniesieniu do większości analizowanych punktów końcowych jest porównywalna. Zidentyfikowano obszary zwiększonego ryzyka występowania takich zdarzeń jak zakażenia górnych dróg oddechowych oraz kandydoza jamy ustnej, jednak należy podkreślić, że zakażenia te poddawały się leczeniu i nie wpływały na zakłócenia przestrzegania zaleceń terapeutycznych. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania bimekizumabu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

6. Technika analityczna

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* analiza ekonomiczna powinna standardowo składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów. [REDACTED]

Biorąc pod uwagę powyższe, a także z uwagi na wykazaną w ramach *Analizy klinicznej* przewagę w skuteczności wnioskowanej interwencji nad komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* 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).

Należy zauważyć, że w ramach *Analizy klinicznej* odnaleziono randomizowane badania kliniczne wykazujące wyższą skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu do komparatorów dotychczas refundowanych we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym zgodnie z art. 13. ust. 3. i ust. 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* odstąpiono od oszacowania wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. kosztów uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 55 586 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **166 758 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania bimekizumabu względem komparatorów uwzględnionych w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markowa [REDACTED]. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie czy nawrotu objawów choroby nie są stałe w czasie (podobnie jak prawdopodobieństwo śmierci chorego). W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie [REDACTED]

7.1. Struktura modelu

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

Model wykonano w [REDACTED] horyzoncie czasowym. [REDACTED]

[REDACTED] Biorąc pod uwagę przeciętny wiek chorych włączanych do [REDACTED]

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

Struktura modelu [REDACTED]

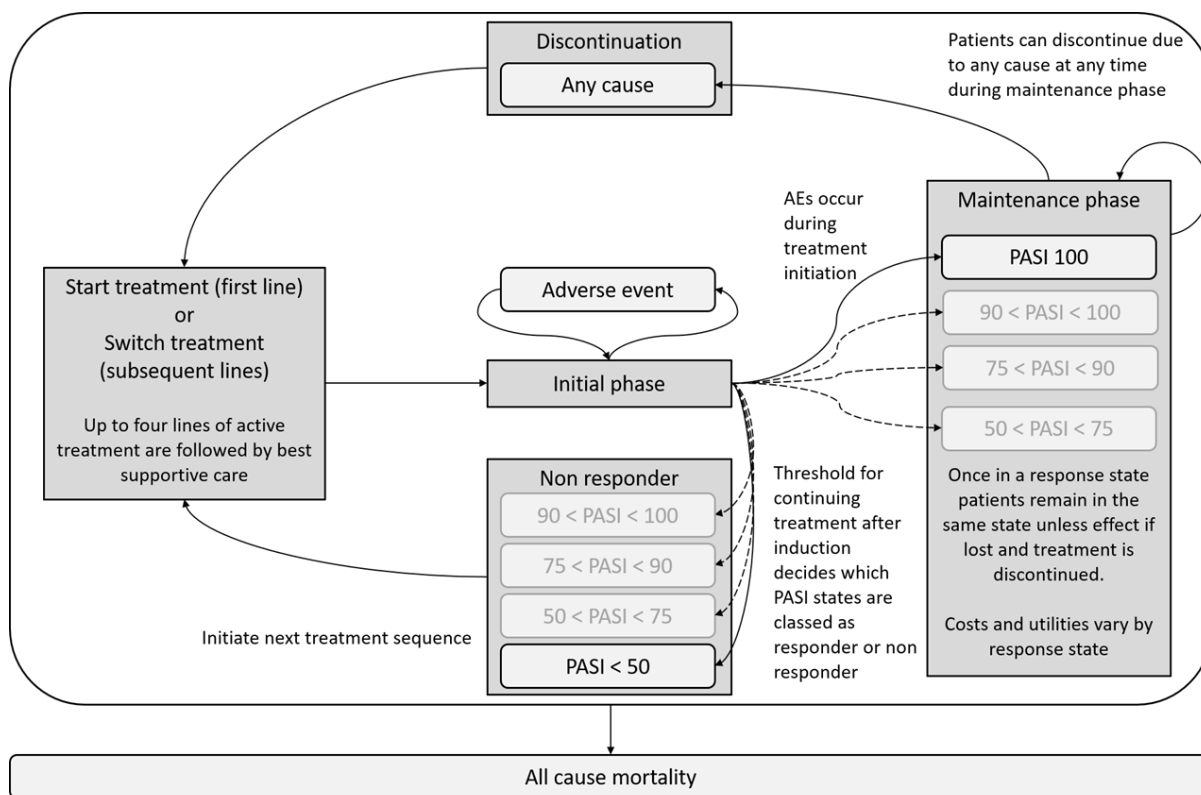
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Na poniższych schemacie przedstawiono schemat modelu obowiązującego w niniejszej analizie ekonomicznej, który uwzględnia opisane wyżej założenia.

Rysunek 1.
Struktura modelu ekonomicznego¹



W ramach Programu lekowego B.47 dostępnych jest 10 substancji czynnych, które można podzielić na 4 grupy:

- ⊗ inhibitory TNF-alfa: adalimumab, etanercept, infliksymab, certolizumab pegol;
- ⊗ inhibitory interleukiny 17 (IL-17): iksekizumab, sekukinumab;
- ⊗ inhibitory interleukiny 23 (IL-23): ryzankizumab, guselkumab, tyldrakizumab;
- ⊗ inhibitory interleukiny 12/23 (IL-12/23): ustekinumab.

W ramach programu lekowego nie jest możliwe zastosowanie więcej niż dziewięciu leków biologicznych, w tym nie więcej niż dwóch inhibitorów TNF alfa, co w konsekwencji daje znaczną liczbę możliwych sekwencji leczenia z wykorzystaniem wskazanych wyżej substancji czynnych.

¹ W ramach struktury modelu przedstawionej na schemacie uwzględniono możliwość modelowania zdarzeń niepożądanych w okresie leczenia indukcyjnego. W niniejszej analizie ekonomicznej nie modelowano odsetków chorych doświadczających zdarzeń niepożądanych, w związku z czym stan ten w przyjętej strukturze modelu faktycznie nie funkcjonuje.

Na podstawie *Sprawozdań NFZ* można oszacować liczbę chorych leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi oraz ich udziały w ramach *Programu lekowego B.47*. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 1.
Liczba dorosłych chorych leczonych w ramach Programu lekowego B.47 w latach 2017 – 2021 w podziale na stosowane terapie

Terapia	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.
adalimumab	310	398	412	392	515
etanercept*	4	2	3	7	16**
infliksymab	113	169	175	138	116
certolizumab pegol	n/d	n/d	n/d	n/d	20
ustekinumab	272	283	306	311	308
iksekizumab	n/d	1	122	229	347
sekukinumab	n/d	n/d	163	269	391
guselkumab	n/d	n/d	n/d	2	145
ryzankizumab	n/d	n/d	n/d	28	253
tyldrakizumab	n/d	n/d	n/d	n/d	1

* etanercept jest jedynym lekiem w *Programie lekowym B.47* refundowanym u dzieci, w związku z czym liczbę chorych leczonych etanerceptem skorygowano o populację nieletnich na podstawie danych ze *Statystyk NFZ*

** prognozowana liczba dorosłych chorych leczonych etanerceptem (nie dostępne dane o liczbie dzieci poddanych terapii etanerceptem w 2021 r.)

Tabela 2.
Udziały poszczególnych terapii w leczeniu dorosłych chorych w ramach Programu lekowego B.47 w latach 2017 – 2021

Terapia	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.
adalimumab	44,3%	46,7%	34,9%	28,5%	24,4%
etanercept	0,6%	0,2%	0,3%	0,5%	0,7%
infliksymab	16,2%	19,8%	14,8%	10,0%	5,5%
certolizumab pegol	n/d	n/d	n/d	n/d	0,9%
ustekinumab	38,9%	33,2%	25,9%	22,6%	14,6%
iksekizumab	n/d	0,1%	10,3%	16,6%	16,4%
sekukinumab	n/d	n/d	13,8%	19,5%	18,5%
guselkumab	n/d	n/d	n/d	0,1%	6,9%
ryzankizumab	n/d	n/d	n/d	2,0%	12,0%
tyldrakizumab	n/d	n/d	n/d	n/d	<0,1%

Tabela 3.
Udziały poszczególnych grup substancji czynnych w leczeniu dorosłych chorych w ramach Programu lekowego B.47 w latach 2017 – 2021

Grupa inhibitorów	2017 r.	2018 r.	2019 r.	2020 r.	2021 r.
TNF-alfa	61,1%	66,7%	50,0%	39,0%	31,6%
IL-12/23	38,9%	33,2%	25,9%	22,6%	14,6%
IL-17	n/d	0,1%	24,1%	36,2%	34,9%
IL-23	n/d	n/d	n/d	2,2%	18,9%

Należy zauważyć, że zwiększa się dostępność terapii możliwych do zastosowania w ramach Programu lekowego B.47 i pojawiają się nowe grupy leków. W związku z tym w przypadku niepowodzenia leczenia daną substancją czynną w programie najbardziej zasadnym rozwiązaniem jest wprowadzenie terapii z innej grupy leków.

Biorąc pod uwagę fakt, że historycznie grupą substancji czynnych o najwyższych udziałach w Programie lekowym B.47 były inhibitory TNF-alfa, należy je traktować jako leki stosowane w najwcześniejszej możliwej fazie leczenia. Dane w powyższych tabelach wskazują także na widoczną w ostatnich latach ekspansję rynkową inhibitorów interleukiny 17, które w znacznym stopniu stanowią kolejną grupę leków stosowanych bezpośrednio po niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem inhibitorów TNF-alfa (w 2021 r. łączne udziały IL-17 przewyższyły nawet łączne udziały inhibitorów TNF-alfa, co wskazuje na wysoki odsetek chorych przechodzących na leki z grupy IL-17 po niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem inhibitorów TNF-alfa). W dalszej kolejności po inhibitorach interleukiny 17 w praktyce stosuje się leki z grupy IL-23, a następnie leki z grupy IL-12/23.

W związku z tym, że część chorych rozpoczyna terapię w Programie lekowym B.47 od leków z grupy inhibitorów interleukiny, w ich sekwencji leczenia po niepowodzeniu terapii I-liniowej rozważyć należy wprowadzenie leczenia z wykorzystaniem inhibitorów TNF-alfa. W dalszej kolejności w praktyce klinicznej stosuje się zazwyczaj leki z pozostałych grup inhibitorów interleukiny według kolejności wskazanej w powyższym akapicie.

Dane przedstawione w tabelach wskazują jednoznacznie, że substancjami o najwyższych udziałach w poszczególnych grupach są:

- ⊕ w grupie inhibitorów TNF-alfa – adalimumab;
- ⊕ w grupie inhibitorów interleukiny 17 – sekukinumab;
- ⊕ w grupie inhibitorów interleukiny 23 – ryzankizumab;
- ⊕ w grupie inhibitorów interleukiny 12/23 – ustekinumab.

W związku z tym w przypadku niepowodzenia terapii w programie lekowym najbardziej reprezentatywnymi ścieżkami leczenia chorych są (w zależności od terapii I-liniowej) następujące sekwencje stosowanych substancji czynnych, które przyjęto w analizie podstawowej:

[Redacted text block containing several lines of blacked-out text]

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

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

Zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 7.1. chory rozpoczyna swoją ścieżkę terapeutyczną w modelu od okresu leczenia indukcyjnego z wykorzystaniem wnioskowanej interwencji lub komparatora, po którym ocenia się odpowiedź na leczenie wg kryteriów PASI. Prawdopodobieństwa osiągnięcia wyników w skali PASI w przedziałach określonych w ramach stanów uwzględnionych w modelu określono na podstawie [Redacted text]

[Redacted text] W analizie podstawowej uwzględniono średnie prawdopodobieństwa wystąpienia wyników PASI 50, PASI 75, PASI 90 i PASI 100 dla poszczególnych technologii, zaś w analizie scenariuszy testowano uwzględnienie dolnych

oraz górnych granic 95% przedziału wiarygodności dla wyników skuteczności PASI. W analizie scenariuszy testowano również uwzględnienie wyników skuteczności w skali PASI z badań bezpośrednio porównujących BIME z komparatorami, tj. z badań: *BE RADIANT* [Reich 2021], *BE SURE* [Warren 2021] i *BE VIVID* [Reich 2021a]. Prawdopodobieństwa skuteczności leczenia indukcyjnego uwzględnione w analizie podstawowej oraz testowane w analizie scenariuszy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Prawdopodobieństwa skuteczności leczenia indukcyjnego wg przedziałów PASI – część 1

Terapia	Analiza podstawowa														
	PASI < 50 ²	PASI 50-74	PASI 75-89	PASI 90-99	PASI 100										
Adalimumab															
BSC ³															
Placebo ⁴															
Bimekizumab															
Certolizumab pegol															
Etanercept															
Guselkumab															
Inflixymab															
Iksekizumab															
Ryzankizumab															
Sekukinumab															
Tyldrakizumab															
Ustekinumab dawka 45 mg															
Ustekinumab dawka 90 mg ⁵															

² Prawdopodobieństwo osiągnięcia wyniku PASI < 50 obliczono jako różnicę jedności oraz prawdopodobieństwa odpowiedzi PASI ≥ 50

³ Prawdopodobieństwa dla BSC oszacowano jako średnią wyników uzyskanych dla acytretyny, cyklosporyny i metotreksatu ważoną względnymi udziałami tych substancji w badaniu *Fonia 2010*

⁴ Prawdopodobieństwa dla placebo testowano jedynie w analizie scenariuszy jako alternatywne parametry skuteczności BSC w ramach alternatywnego scenariusza obszaru modelowanego jako „Źródło parametrów skuteczności dla linii leczenia BSC”

⁵ Zgodnie z *ChPL Stelara* dla pacjentów z masą ciała > 100 kg dawka jednostkowa UST wynosi 90 mg (dla pozostałych chorych 45 mg), w związku z tym w analizie modelowano oddzielnie skuteczność 2 różnych dawek UST, a wyniki analizy ważono finalnie udziałami grup chorych o masie ciała ≤ 100 kg i > 100 kg

Tabela 5.
Prawdopodobieństwa skuteczności leczenia indukcyjnego wg przedziałów PASI – część 2

Terapia	Analiza scenariuszy – BE SURE ⁶														
	PASI < 50	PASI 50-74	PASI 75-89	PASI 90-99	PASI 100										
Adalimumab															
BSC															
Placebo															
Bimekizumab															
Certolizumab pegol															
Etanercept															
Guselkumab															
Infliksymab															
Iksekizumab															
Ryzankizumab															
Sekukinumab															
Tyldrakizumab															
Ustekinumab dawka 45 mg															
Ustekinumab dawka 90 mg															

⁶ Uwzględniono wyniki skuteczności dla BIME oraz ADA z badania BE SURE [Analiza kliniczna] (w związku z brakiem danych dotyczących odsetka chorych osiągających wynik PASI50, przyjęto wartość równą odsetkowi chorych osiągających wynik PASI75; w przypadku pozostałych interwencji innych niż BIME oraz ADA przyjęto wyniki skuteczności z wariantu analizy podstawowej)

Zgodnie z opisem przedstawionym w rozdziale 7.1. pacjenci, u których uzyskano wartość PASI ≥ 75 (tj. chorzy w stanach PASI 75-89, PASI 90-99 oraz PASI 100), przechodzą do okresu leczenia podtrzymującego i w każdym jego cyklu doświadczają stałego ryzyka przerwania danej terapii (dyskontynuacji) niezależnie od stanu, w którym się znajdują. Na podstawie wyników badania opisanego w publikacji *Iskandar 2016* w analizie podstawowej przyjęto, że roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji dowolnej linii leczenia w *Programie lekowym B.47* jest równe 20% (suma odsetka 2,5% chorych z dyskontynuacją leczenia oraz 17,5% zmieniających terapię w ciągu 12 miesięcy badania). W analizie scenariuszy testowano alternatywne wartości tego prawdopodobieństwa, które oszacowano na podstawie dopasowania rozkładu wykładniczego do krzywych przeżycia na danym leku z publikacji *Warren 2015*. W tym celu wykorzystano program do zczytywania danych z wykresów Engauge Digitizer 4.1. [REDACTED]

[REDACTED] Szczegółowe obliczenia związane z wyznaczeniem tych prawdopodobieństw przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

W ramach analizy uwzględniono także wskaźniki śmiertelności uzależnione od płci i wieku chorych na poziomie notowanym w populacji generalnej, a obliczono je na podstawie tablic trwania życia [*dane GUS – tablice trwania życia*]. Dokładne oszacowania przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu.

7.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa 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 (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisals*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch

częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym w analizie w pierwszej kolejności brano pod uwagę badania, w których jakość życia chorych mierzono z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

W przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych zidentyfikowano 15 publikacji raportujących dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym. Publikacje te opisano w rozdziale 17.1.5. Struktura modelu wymagała przypisania użyteczności poszczególnym stanom wymienionym w rozdziale 7.1.

[REDACTED]

W analizie scenariuszy testowano uwzględnienie analogicznych [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Spośród badań odnalezionych w przeglądzie systematycznym do jakości życia w analizie scenariuszy testowano te, w przypadku których przedstawiono oszacowania użyteczności we wszystkich stanach uwzględnionych w modelu [Pickard 2017] lub brakowało wartości jedynie dla stanu odpowiedzi PASI 100 [Barker 2021].

Szczegółowe obliczenia przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu, zaś zestawy użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej i testowane w analizie scenariuszy w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów w modelu – część 1

Stan	[Redacted]				
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
leczenie indukcyjne	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
PASI<50	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
PASI 50-74	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
PASI 75-89	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
PASI 90-99	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
PASI 100	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 7.
Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów w modelu – część 2

Stan	Analiza scenariuszy				
	NICE Iksekizumab	Barker 2021	Pickard 2017 (I zestaw) ⁷	Pickard 2017 (II zestaw) ⁸	Pickard 2017 (III zestaw) ⁹
leczenie indukcyjne	0,6465	0,5900	0,6600	0,7480	0,7610
PASI<50	0,6585	0,6400	0,6890	0,7660	0,7900
PASI 50-74	0,7465	0,7800	0,7850	0,8280	0,8550
PASI 75-89	0,7775	0,8300	0,8260	0,8690	0,8910
PASI 90-99	0,7905	0,8700	0,8440	0,8780	0,9000
PASI 100	0,7995	0,8700 ¹⁰	0,8490	0,8830	0,9020

⁷ Wartości w populacji chorych z wynikiem w skali DLQI >10 wg brytyjskich taryf skali EQ-5D-3L

⁸ Wartości w populacji chorych z wynikiem w skali DLQI >10 wg amerykańskich taryf skali EQ-5D-3L

⁹ Wartości w populacji chorych z wynikiem w skali DLQI >10 wg angielskich taryf skali EQ-5D-5L

¹⁰ W związku z brakiem danych dla chorych z wynikiem PASI 100, dla tej grupy przyjęto użyteczność chorych z wynikiem PASI 90-99

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. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu (co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny). Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności (jest to dokładanie sytuacji, z jaką mamy do

czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [Orlewska 1999].

Konkludując, należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy [redacted] jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania powinien zostać naliczony. Wytuczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należycie uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należycie interpretowane.

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) ponoszonym w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach terażniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytocznymi 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).

W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty podania leków.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Tabela 8.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	
Koszt kwalifikacji do programu lekowego	Chorzy będą kwalifikowani do programu lekowego w takim samym stopniu zarówno w przypadku leczenia wnioskowaną interwencją jak i komparatorami (założono przy tym, że koszty kwalifikacji do obecnego Programu lekowego B.47 jak i wnioskowanego Programu lekowego są takie same)
Koszty monitorowania leczenia w programie lekowym	Chorzy będą monitorowani w ramach programu lekowego z tą samą częstotliwością w przypadku leczenia wszystkimi uwzględnionymi w analizie technologiami na dowolnej linii leczenia.

8.1. Koszty leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

8.1.1. Bimekizumab

Dawkowanie bimekizumabu ustalono na podstawie *ChPL Bimzelx®*. Zgodnie z nim dawka BIME zalecana do stosowania u pacjentów dorosłych z łuszczycą plackowatą wynosi 320 mg (podawana w postaci dwóch wstrzyknięć podskórnych po 160 mg) w tygodniach 0, 4, 8, 12 i 16, a następnie co osiem tygodni.

Obecnie lek Bimzelx® nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie zgodnie z zapisami przedstawionymi we wnioskowanym Programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w nowej grupie limitowej zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.3.

[REDAKTURA] Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz wysokość limitu finansowania. W obliczeniach uwzględniono [REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

[REDAKTURA]

Tabela 9.
Charakterystyka kosztowa leku Bimzelx® uwzględniona w analizie

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

8.1.2. Pozostałe substancje dostępne w programie lekowym

Dawkowanie pozostałych technologii refundowanych w ramach *Programu lekowego B.47* wyznaczono na podstawie charakterystyk produktów leczniczych odpowiednich leków. Koszty za 1 mg poszczególnych substancji wyznaczano w pierwszej kolejności na podstawie Komunikatu DGL dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii [*Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)*], a w przypadku braku tego typu danych na podstawie przetargów publicznych [*Dane przetargowe*]. Źródła danych dotyczących dawkowania i kosztów komparatorów podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Dawkowanie oraz koszty komparatorów uwzględnionych w analizie (PLN)

Substancja czynna	Opis dawkowania	Źródło danych dot. dawkowania	Koszt za 1 mg (PLN)	Źródło danych dot. kosztu leku
Adalimumab	Zalecana dawka produktu Amgevita u dorosłych pacjentów wynosi 80 mg podskórnie jako dawka początkowa, a następnie po upływie jednego tygodnia od podania dawki początkowej, 40 mg podskórnie co drugi tydzień. Należy ponownie dokładnie rozważyć, czy kontynuować leczenie dłużej niż przez 16 tygodni, jeśli pacjent nie reaguje na leczenie w tym okresie.	<i>ChPL Amgevita</i>	3,98	[REDACTED]

Substancja czynna	Opis dawkowania	Źródło danych dot. dawkowania	Koszt za 1 mg (PLN)	Źródło danych dot. kosztu leku
Certolizumab pegol	Zalecana dawka początkowa produktu Cimzia u dorosłych pacjentów wynosi 400 mg (podana jako 2 podskórne wstrzyknięcia po 200 mg każde) w tygodniach 0., 2. i 4. Po dawce początkowej, dawka podtrzymująca produktu leczniczego Cimzia u osób dorosłych z łuszczycą plackowatą wynosi 200 mg co 2 tygodnie. Należy starannie rozważyć kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których w ciągu pierwszych 16 tygodni leczenia nie uzyskano korzyści terapeutycznej.	ChPL Cimzia	4,43	
Etanercept	Zaleca się dawkę 25 mg produktu Enbrel dwa razy w tygodniu lub dawkę 50 mg raz w tygodniu. U pacjentów, u których nie stwierdzono odpowiedzi na leczenie po upływie 12 tygodni, należy przerwać leczenie.	ChPL Enbrel	4,39	
Infliksymab	5 mg/kg mc. podawane w infuzji dożylniej. Następnie po 2 i 6 tygodniach od pierwszego podania należy podać dodatkowe infuzje w dawce 5 mg/kg mc., a potem co 8 tygodni. Jeśli pacjent nie zareaguje na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek), nie należy podawać kolejnych dawek infliksymabu.	ChPL Remsima	2,82	
Ustekinumab	Zalecanym dawkowaniem produktu leczniczego Stelara jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórnie, następnie dawka 45 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Dla pacjentów z masą ciała > 100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórnie, następnie dawka 90 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia terapii.	ChPL Stelara	149,75	

Substancja czynna	Opis dawkowania	Źródło danych dot. dawkowania	Koszt za 1 mg (PLN)	Źródło danych dot. kosztu leku
Iksekizumab	Zalecana dawka to 160 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych (dwa wstrzyknięcia po 80 mg) w tygodniu 0, następnie 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawane w tygodniu 2, 4, 6, 8, 10 i 12, a następnie dawka podtrzymująca wynosząca 80 mg (jedno wstrzyknięcie) podawana raz na 4 tygodnie. We wszystkich wskazaniach (w tym łuszczycy plackowatej) w przypadku pacjentów, u których po 16 do 20 tygodniach terapii stwierdzony zostanie brak odpowiedzi, należy rozważyć przerwanie leczenia.	<i>ChPL Taltz</i>	29,69	██████████
Sekukinumab	Zalecana dawka to 300 mg sekukinumabu we wstrzyknięciu podskórnym i jest ona początkowo podawana w tygodniu 0., 1., 2., 3. i 4., a następnie stosuje się comiesięczne dawki podtrzymujące. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi do 16. tygodnia terapii.	<i>ChPL Cosentyx</i>	10,37	██████████
Guselkumab	Zalecana dawka produktu Tremfya wynosi 100 mg, podawana podskórnie w tygodniach 0. i 4., a następnie dawki podtrzymujące podawane co 8 tygodni. Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej po 16 tygodniach terapii.	<i>ChPL Tremfya</i>	66,36	██████████
Ryzankizumab	Zalecana dawka to 150 mg podawana we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniu 0. i w tygodniu 4., a następnie co 12 tygodni. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia u pacjentów, którzy nie wykazali odpowiedzi po 16 tygodniach leczenia.	<i>ChPL Skyrizi</i>	57,39	██████████
Tyldrakizumab	Zalecana dawka produktu leczniczego Ilumetri to 100 mg podane we wstrzyknięciach podskórnych w tygodniach 0. i 4. a następnie co 12 tygodni. W przypadku pacjentów niewykazujących żadnej odpowiedzi po 28 tygodniach stosowania produktu leczniczego należy rozważyć przerwanie leczenia.	<i>ChPL Ilumetri</i>	70,44	██████████

8.1.3. Najlepsze leczenie wspomagające

Substancje czynne składające się na najlepsze leczenie wspomagające wyznaczono na podstawie danych z badania *Fonia 2010*. Spośród terapii systemowych stosowanych przez 76 chorych przed podjęciem leczenia biologicznego w badaniu wybrano te, które są refundowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (metotreksat, acytretyna, cyklosporyna). W obliczeniach przyjęto udziały poszczególnych substancji na poziomie notowanym w badaniu *Fonia 2010* (stąd ich suma przekracza 100%). Średni koszt za 1 mg poszczególnych substancji oszacowano na podstawie danych z *Wykazu leków refundowanych* ważonych danymi refundacyjnymi [*Dane NFZ*], zaś średnie dobowe dawkowanie przyjęto na poziomie wartości DDD publikowanych na stronie *WHO*. Należy podkreślić, że koszt BSC jest jedynym kosztem w analizie różnym z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej. Wszystkie pozostałe koszty są ponoszone wyłącznie przez płatnika publicznego.

Oszacowanie dobowego kosztu stosowania BSC podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 11.

Leczenie	Metotreksat	Acytretyna	Cyklosporyna	BSC	Koszt		Koszt	
					1 mg	1 mg	1 mg	1 mg
	■	■	■	■	■	■	■	
	■	■	■	■	■	■	■	
	■	■	■	■	■	■	■	
	■	■	■	■	■	■	■	

8.1.4. Zestawienie kosztów leków

8.2. Koszty podania leków

Zgodnie z charakterystykami produktów leczniczych poszczególnych leków bimekizumab oraz wszystkie pozostałe leki refundowane w *Programie lekowym B.47* (poza infliksymabem) podaje się w formie wstrzyknień podskórnych. Koszt podskórnego podania leku wyznaczono na poziomie 108,16 PLN na podstawie wyceny świadczenia *przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu w ramach Zarządzenia programy lekowej*, przy czym założono, że koszt ten jest naliczany tylko przy pierwszym podaniu danego leku, natomiast następne wstrzyknięcia chory wykonuje samodzielnie.

Koszt dożylnego podania infliksymabu wyznaczono na poziomie 486,72 PLN na podstawie wyceny świadczenia *hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu z Zarządzenia programy lekowej*.

W przypadku leków podawanych doustnie składających się na BSC nie uwzględniono kosztu podania.

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dane wejściowe do modelu, przyjęte założenia, a także scenariusze analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 13.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru	
Parametry modelu					
Stopa dyskonta kosztów	5%	alter	■	<i>Wytyczne AOTMiT</i>	
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	alter	■		
Liczba tygodni w roku	52	n/d	■	n/d	Założenie
Długość cyklu w modelu (tygodnie)	2	n/d	■	n/d	Założenie
Próg opłacalności (PLN/QALY)	166 758	n/d	■	n/d	<i>Obwieszczenie Prezesa GUS</i>
Długość horyzontu czasowego (lata)	dożywni	alter	■	[REDACTED]	Założenie
		alter	■		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Liczba modelowanych linii leczenia	4	alter	█	[Redacted]	Założenie
Wiek włączenia do modelu	45,3	min	█	[Redacted]	Reich 2021, Warren 2021, Reich 2021a
		max	█	[Redacted]	
Odsetek mężczyzn	68,2%	min	█	[Redacted]	Reich 2021, Warren 2021, Reich 2021a, Statystyki NFZ
		max	█	[Redacted]	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		alter	█	█	
Masa ciała (kg)	89,5	min	█	█	Reich 2021, Warren 2021, Reich 2021a
		max	█	█	
Odchylenie standardowe masy ciała (kg)	21,9	n/d	█	█	Reich 2021, Warren 2021, Reich 2021a

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Odsetek chorych leczonych BIME co 4 tygodnie w fazie leczenia podtrzymującego	0,0%	alter	█	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Odsetek chorych leczonych UST w dawce 90 mg	31,7%	n/d	■	Zgodnie z <i>ChPL Stelara</i> dla pacjentów z masą ciała > 100 kg dawka początkowa wynosi 90 mg podawana podskórną, następnie dawka 90 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Odsetek chorych z masą ciała > 100 kg oszacowano przy założeniu rozkładu normalnego masy ciała w populacji chorych z umiarkowaną do ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej na podstawie danych o średniej i odchyleniu standardowego	<i>Reich 2021, Warren 2021, Reich 2021a</i>
Użyteczność chorych wchodzących do modelu (EQ-5D)	0,7235	alter 1	■	[Redacted]	[Redacted]
		alter 2	■		
		alter 3	■		
		alter 4	■		
		alter 5	■		
		alter 6	■		
		alter 7	■		
		alter 8	■		
		alter 9	■		
Użyteczność chorych z wynikiem PASI<50 (EQ-5D)	0,7486	alter 1	■	[Redacted]	[Redacted]
		alter 2	■		
		alter 3	■		
		alter 4	■		
		alter 5	■		
		alter 6	■		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		alter 7		
		alter 8		
		alter 9		
Użyteczność chorych z wynikiem PASI 50-74 (EQ-5D)	0,8436	alter 1		
		alter 2		
		alter 3		
		alter 4		
		alter 5		
		alter 6		
		alter 7		
		alter 8		
		alter 9		
Użyteczność chorych z wynikiem PASI 75-89 (EQ-5D)	0,8720	alter 1		
		alter 2		
		alter 3		
		alter 4		
		alter 5		
		alter 6		
		alter 7		
		alter 8		
		alter 9		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Użyteczność chorych z wynikiem PASI 90-99 (EQ-5D)	0,8996	alter 1	■	
		alter 2	■	
		alter 3	■	
		alter 4	■	
		alter 5	■	
		alter 6	■	
		alter 7	■	
		alter 8	■	
		alter 9	■	
Użyteczność chorych z wynikiem PASI 100 (EQ-5D)	0,9192	alter 1	■	
		alter 2	■	
		alter 3	■	
		alter 4	■	
		alter 5	■	
		alter 6	■	
		alter 7	■	
		alter 8	■	
		alter 9	■	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Prawdopodobieństwo dyskontynuacji terapii inhibitorami TNF-alfa w fazie leczenia podtrzymującego (w skali roku)	20,0%	alter	24,3%	<p>Analiza podstawowa: na podstawie wyników badania opisanego w publikacji <i>Iskandar 2016</i> przyjęto, że w fazie leczenia podtrzymującego roczne prawdopodobieństwo dyskontynuacji dowolnej linii leczenia w <i>Programie lekowym B.47</i> jest równe 20% (suma odsetka chorych z dyskontynuacją leczenia oraz zmieniających terapię w ciągu 12 miesięcy badania)</p> <p>Wartości alter: na podstawie dopasowania rozkładu wykładniczego do krzywych przeżycia na danym leku z badania opisanego w publikacji <i>Warren 2015</i> (wykres 2 z publikacji) oszacowano stałe roczne prawdopodobieństwa dyskontynuacji leczenia poszczególnymi technologiami z wykorzystaniem programu do odczytywania danych z wykresów Engauge Digitizer 4.1. Prawdopodobieństwo oszacowane dla ustekinumabu przyjęto dla wszystkich inhibitorów interleukiny uwzględnionych w analizie, natomiast w przypadku adalimumabu, etanerceptu i infliksymabu wyznaczono jedną krzywą uśredniającą wyniki dla tych 3 technologii i na jej podstawie wyznaczono prawdopodobieństwo roczne dyskontynuacji leczenia, które założono dla wszystkich inhibitorów TNF-alfa uwzględnionych w analizie.</p> <p>Przyjęcie wartości alternatywnych testowano w ramach obszaru modelowanego jako: "Źródło danych dla prawdopodobieństwa dyskontynuacji terapii w fazie leczenia podtrzymującego"</p>	<i>Iskandar 2016, Warren 2015</i>
Prawdopodobieństwo dyskontynuacji terapii inhibitorami interleukiny w fazie leczenia podtrzymującego (w skali roku)	20,0%	alter	11,6%		
Parametry kosztowe					
VAT	8%	n/d	n/d	<i>Ustawa o refundacji</i>	<i>Ustawa o refundacji</i>
Marża hurtowa	5%	n/d	n/d	<i>Ustawa o refundacji</i>	<i>Ustawa o refundacji</i>

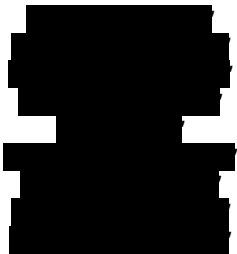




Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	n/d	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	n/d	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	■	n/d	[REDACTED]
Koszt dobowy leczenia standardowego w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	[REDACTED]	■	■	n/d	[REDACTED]
Koszt dobowy leczenia standardowego w perspektywie wspólnej (PLN)	[REDACTED]	■	■	n/d	[REDACTED]
Koszt za 1 mg ADA (PLN)	[REDACTED]	■	■	wycena wg stanu na styczeń 2022 r.	[REDACTED]
Koszt za 1 mg ETA (PLN)	[REDACTED]	■	■	wycena wg stanu na styczeń 2022 r.	[REDACTED]
Koszt za 1 mg INF (PLN)	[REDACTED]	■	■	wycena wg stanu na styczeń 2022 r.	[REDACTED]
Koszt za 1 mg CER (PLN)	[REDACTED]	■	■	n/d	[REDACTED]
Koszt za 1 mg UST (PLN)	[REDACTED]	■	■	n/d	[REDACTED]
Koszt za 1 mg IKS (PLN)	[REDACTED]	■	■	n/d	[REDACTED]

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt za 1 mg SEK (PLN)	■	■	■	n/d	■
Koszt za 1 mg GUS (PLN)	■	■	■	n/d	■
Koszt za 1 mg RYZ (PLN)	■	■	■	n/d	■
Koszt za 1 mg TYL (PLN)	■	■	■	n/d	■
Koszt dożylnego podania leku w ramach PL (PLN)	■	■	■	Analiza podstawowa: zgodnie z wyceną świadczenia <i>hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu</i> Wartość alter: zgodnie z wyceną świadczenia <i>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</i>	■
Koszt podskórnego podania leku w ramach PL (PLN)	■	■	■	Analiza podstawowa: Zgodnie z wyceną świadczenia <i>przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu</i> Wartość alter: brak jakiegokolwiek kosztu podskórnego podania leku	■

Tabela 14.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych	[Redacted]	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej oraz analizie scenariuszy są regulowane przez Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Zestaw danych do oceny skuteczności leczenia indukcyjnego	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
		badanie BE VIVID	[Redacted]	
		badanie BE RADIANT	[Redacted]	
Źródło parametrów skuteczności dla linii leczenia BSC	Średnia ważona [Redacted]	Placebo	[Redacted]	[Redacted]
Źródło danych dla prawdopodobieństwa dyskontynuacji terapii w fazie leczenia podtrzymującego	Iskandar 2016	Warren 2015	Wyjaśnienie i wartości uwzględnione w ramach analizy podstawowej oraz testowane w analizie scenariuszy przedstawiono w ramach opisów parametrów: "Prawdopodobieństwo dyskontynuacji terapii inhibitorami TNF-alfa w fazie leczenia podtrzymującego (w skali roku)" oraz "Prawdopodobieństwo dyskontynuacji terapii inhibitorami interleukiny w fazie leczenia podtrzymującego (w skali roku)"	Iskandar 2016, Warren 2015

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Źródło danych dla użyteczności uwzględnionych w modelu	Badania dla BIME i CER	Badania dla CER	Wyjaśnienie i wartości uwzględnione w ramach analizy podstawowej oraz testowane w analizie scenariuszy przedstawiono w ramach opisów parametrów: "Użyteczność chorych wchodzących do modelu (EQ-5D)", "Użyteczność chorych z wynikiem PASI<50 (EQ-5D)", "Użyteczność chorych z wynikiem PASI 50-74 (EQ-5D)", "Użyteczność chorych z wynikiem PASI 75-89 (EQ-5D)", "Użyteczność chorych z wynikiem PASI 90-99 (EQ-5D)", "Użyteczność chorych z wynikiem PASI 100 (EQ-5D)"	
				
				
				
				
		Barker 2021		
		Pickard 2017 (I zestaw)		
		Pickard 2017 (II zestaw)		
		Pickard 2017 (III zestaw)		
Inhibitor IL-17 uwzględniony w ścieżce leczenia	SEK	IKS	W analizie podstawowej przyjęto, że sekukinumab jako najczęściej stosowana substancja z grupy inhibitorów IL-17 w <i>Programie lekowym B.47</i> (na podstawie danych ze <i>Sprawozdań NFZ</i>) stanowi reprezentację tej grupy leków w modelowanych ścieżkach leczenia uwzględnionych w analizie. W analizie scenariuszy testowano uwzględnienie iksekizumabu.	<i>Sprawozdania NFZ</i>

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
Inhibitor IL-23 uwzględniony w ścieżce leczenia	RYZ	GUS	W analizie podstawowej przyjęto, że ryzankizumab jako najczęściej stosowana substancja z grupy inhibitorów IL-23 w <i>Programie lekowym B.47</i> (na podstawie danych ze <i>Sprawozdań NFZ</i>) stanowi reprezentację tej grupy leków w modelowanych ścieżkach leczenia uwzględnionych w analizie. W analizie scenariuszy testowano uwzględnienie guselkumabu.	<i>Sprawozdania NFZ</i>
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	<i>Sprawozdania NFZ</i>
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Obszar modelowania	Scenariusz analizy podstawowej	Scenariusz rozpatrywanych w ramach analizy wrażliwości	Uzasadnienie scenariuszy	Źródła danych dla modelowania scenariuszy
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	■	■	[Redacted]	[Redacted]
Uwzględnienie współczynników użyteczności zależnych od wieku	Nie	Tak	<p>W analizie podstawowej przyjęto, że użyteczności w poszczególnych stanach przyjmują tę samą wartość niezależnie od wieku chorego.</p> <p>W analizie scenariuszy testowano wariant, w którym na przyjęte użyteczności w poszczególnych stanach nakładano dodatkowe współczynniki uzależnione od wieku chorego, które przyjęto na podstawie danych z publikacji <i>Kind 1999</i>.</p>	<i>Kind 1999</i>
[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 przedstawiono w poniższych tabelach.



10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności kosztów oraz wyników zdrowotnych został określony w ramach wyników generowanych przez model w przypadku doboru alternatywnych wartości parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy i wymieniono je w rozdziale 9. (w zestawieniu kosztów i konsekwencji nie uwzględniono zmiany stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych, zmiany długości horyzontu czasowego analizy oraz zmiany liczby modelowanych linii leczenia¹¹).

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu. 

 W związku z tym, że wyniki z perspektywy wspólnej są niemal tożsame z tymi z perspektywy płatnika publicznego nie przedstawiono ich w tym dokumencie, natomiast można je wygenerować w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu.

¹¹ przyjęto, że parametry te mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszy

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

W ramach analizy wrażliwości wykonano również analizę scenariuszy, w przypadku której testowano alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów lub też testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez wiele parametrów jednocześnie.

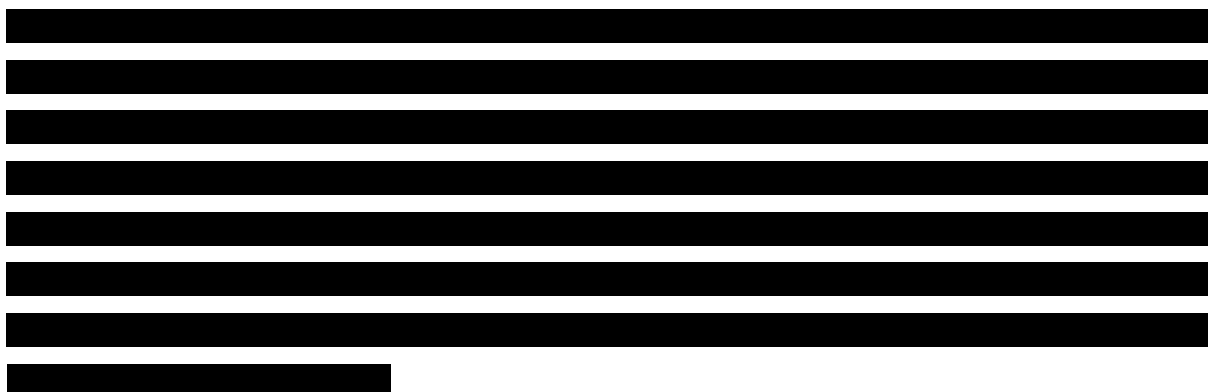
Parametry użyte w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz warianty testowane w analizie scenariuszy, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności, wskazano w rozdziale 9.

Ze względu na znaczne rozmiary tabel wynikowych szczegółowe rezultaty jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszy przedstawiono w załączniku (rozdział 17.5.).

W związku z tym, że wyniki z perspektywy wspólnej są niemal tożsame z tymi z perspektywy płatnika publicznego nie przedstawiono ich w tym dokumencie, natomiast można je wygenerować w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do raportu.

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w celu określenia niepewności wyników analizy ekonomicznej należy przeprowadzić również wielokierunkową (probabilistyczną) analizę wrażliwości (AWW), w której uwzględnia się parametry, które mają potencjalnie największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. Wyniki analizy wrażliwości przedstawione w rozdziale 17.5. wskazują jednak, że kluczowy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej wykazano w przypadku scenariuszy, w ramach których testowano przyjmowanie alternatywnych wartości przez kilka parametrów jednocześnie (np. ścieżki leczenia chorych). W związku z tym, że modelowanie rozkładów pojedynczych parametrów w ramach AWW miałyby potencjalnie niewielki wpływ na wynik ICUR lub jest niemożliwe ze względu na założenia modelu (zmianie ulega cały zestaw parametrów jednocześnie), odstąpiono od wykonania analizy probabilistycznej w ramach niniejszego raportu.



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 17.5.

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.

Tabela 21.
Wyniki walidacji wewnętrznej – koszt całkowity (PLN)¹²

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]											[REDACTED]
			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 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 następujące równanie:

- ⊕ odsetek chorych w stanie leczenie indukcyjne + odsetek chorych w stanie PASI < 50 + odsetek chorych w stanie PASI 50-74 + odsetek chorych w stanie PASI 75-89 + odsetek chorych w stanie PASI 90-99 + odsetek chorych w stanie PASI 100 + odsetek chorych w stanie zgon = 1.

W ramach walidacji powyższe równanie we wszystkich cyklach modelu zostało spełnione.

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonuje się porównania modelu opisywanego w analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W ramach przeglądu systematycznego wykonanego na potrzeby niniejszego raportu (rozdział 17.2.) odnaleziono jedną analizę ekonomiczną pozwalającą oszacować wyniki opłacalności stosowania BIME z komparatorami w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

skuteczność porównywanych technologii pod względem odpowiedzi w skali PASI 75 [Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED] W tej sytuacji wykonanie opisanej w ramach niniejszego raportu analizy Wnioskodawcy techniką analityczną kosztów-użyteczności (CUA) jest rozwiązaniem uzasadnionym.

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonuje się oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* ten element walidacji powinien polegać na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych [REDACTED]
[REDACTED] Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości i analizie scenariuszy.

[REDACTED]

[REDACTED]

Założono także, iż chorzy, u których uzyskano wartość PASI ≥ 75 , przechodzą do okresu leczenia podtrzymującego [REDACTED]

[REDACTED] Na podstawie

danych z badania *Iskandar 2016* w analizie podstawowej przyjęto, że

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono rozbudowaną analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania bimekizumabu względem [REDAKTOWANE] w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackową w ramach programu lekowego. [REDAKTOWANE]

W praktyce klinicznej lekami stosowanymi najczęściej w pierwszej linii leczenia są bowiem inhibitory TNF-alfa, a dopiero po nich rozważa się zastosowanie inhibitorów interleukin. W związku z tym w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej bimekizumab stosowany będzie przede wszystkim zamiennie z innymi inhibitorami interleukin. Należy zauważyć, że inhibitory interleukiny są lekami nowszej generacji o wyższej skuteczności niż inhibitory TNF-alfa, które z kolei jako leki starszej generacji nie są precyzyjnie wycelowane w główny patomechanizm choroby.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano [REDAKTOWANE]

Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach [REDAKTOWANE], na podstawie której została wykonana ocena porównawcza skuteczności bimekizumabu względem komparatorów w ramach *Analizy klinicznej*. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Danych NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)*, *Danych przetargowych*, *Wykazu leków refundowanych*, *Danych NFZ*. Koszt procedur zabiegowych oraz świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych przyjęto w oparciu o odpowiednie Zarządzenia Prezesa NFZ.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego [REDAKTOWANE]

W przeprowadzonej analizie wykazano, że [REDAKTOWANE]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Aktualnie w Polsce z grupy leków stanowiących inhibitory interleukiny-17 refundowane są sekukinumab oraz iksekizumab. Są to jednak leki, których mechanizm działania polega na blokowaniu jedynie IL-17A, podczas gdy bimekizumab wykazuje działanie nie tylko na IL-17A, ale również na IL-17F oraz pośrednio także na ekspresję IL-23, co stanowi o jego innowacyjności oraz jest odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę medyczną chorych na łuszczycę plackowatą, jak również opcją terapeutyczną oczekiwaną przez klinicystów. Unikalne cechy mechanizmu działania bimekizumabu przekładają się na poprawę skuteczności leczenia chorych na łuszczycę.

W porównaniu do innych leków biologicznych bimekizumab cechuje się unikalnym mechanizmem działania, a jego przewaga w skuteczności widoczna jest już po pierwszym podaniu leku. Należy ponadto podkreślić, iż efekty zdrowotne uzyskane w badaniach utrzymywały się przez co najmniej 2 lata, a utrzymanie tego efektu było możliwe przy zastosowaniu bimekizumabu raz na 8 tygodni, co również stanowi przewagę nad pozostałymi lekami z grupy IL-17 (sekukinumabem i iksekizumabem), które podaje się co 4 tygodnie. Bimekizumab stanowi zatem odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę leczniczą chorych na łuszczycę plackowatą. Wynika to z możliwości uzyskania u wyższego odsetka pacjentów skóry całkowicie wolnej od zmian chorobowych (co jest głównym celem terapii nieosiągalnym w przypadku większości chorych leczonych pozostałymi technologiami), jak również z faktu, iż korzyści kliniczne uzyskiwane są szybko i utrzymują się w długim okresie obserwacji.

Finansowanie bimekizumabu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackowatą oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano porównania opłacalności stosowania technologii wnioskowanej oraz komparatorów w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. W wyniku przeglądu włączono 1 opracowanie *NICE Bimekizumab*, którego założenia opisano w rozdziale 13.2., natomiast wyniki w poniższej tabeli.

Tabela 23.

Wyniki analizy kosztowej z opracowania [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
Bimekizumab	brak danych
Brodalumab	65 769,52 GBP
Iksekizumab	62 304,35 GBP
Ryzankizumab	62 384,76 GBP

W wynikach przedstawionych w powyższej tabeli nie ujawniono kosztu bimekizumabu ze względu na poufność cen ustalonych w negocjacjach z płatnikiem. We wnioskach z wykonanych obliczeń wskazano jednak, że koszt leczenia z wykorzystaniem bimekizumabu jest zbliżony lub nawet niższy od kosztów leczenia z wykorzystaniem technologii alternatywnych. W przypadku komparatorów przyjęto jednak ceny oficjalne (w niniejszej analizie uwzględniano bardziej realne ceny przetargowe), ponieważ faktyczne koszty związane z refundacją tych substancji nie są podawane do publicznej wiadomości. [REDACTED]

Ze względu na różnice w specyfikach systemów ochrony zdrowia w różnych krajach (w Polsce programy lekowe; uwzględnianie cen oficjalnych lub realnych leków) wpływających na koszty ponoszone przez płatnika publicznego, trudno porównywać wyniki analiz odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego oraz analizy przedłożonej w niniejszym raporcie. Warto jednak podkreślić, że w opracowaniu *NICE Bimekizumab* przedstawiono wnioski potwierdzające wyższą skuteczność BIME w porównaniu z innymi technologiami stosowanymi w leczeniu łuszczycy plackowatej, w związku z czym decyzja o przeprowadzeniu analizy techniką kosztów-użyteczności wydaje się zasadna.

W analizie przeprowadzono także 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).

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

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

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

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** chorzy na łuszczycę plackowatą o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego;
- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych określonych w badaniach włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

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

17.1.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 24.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	“quality-adjusted life year” OR “quality-adjusted life years” OR QALY OR Euroqol OR “standard gamble” OR “time trade-off” OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D	89 741
#2	psoriasis or psoriatic	61 342
#3	moderate OR severe OR PASI OR “Psoriasis Area Severity Index”	2 218 350
#4	#1 AND #2 AND #3	242

Data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2022

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*.

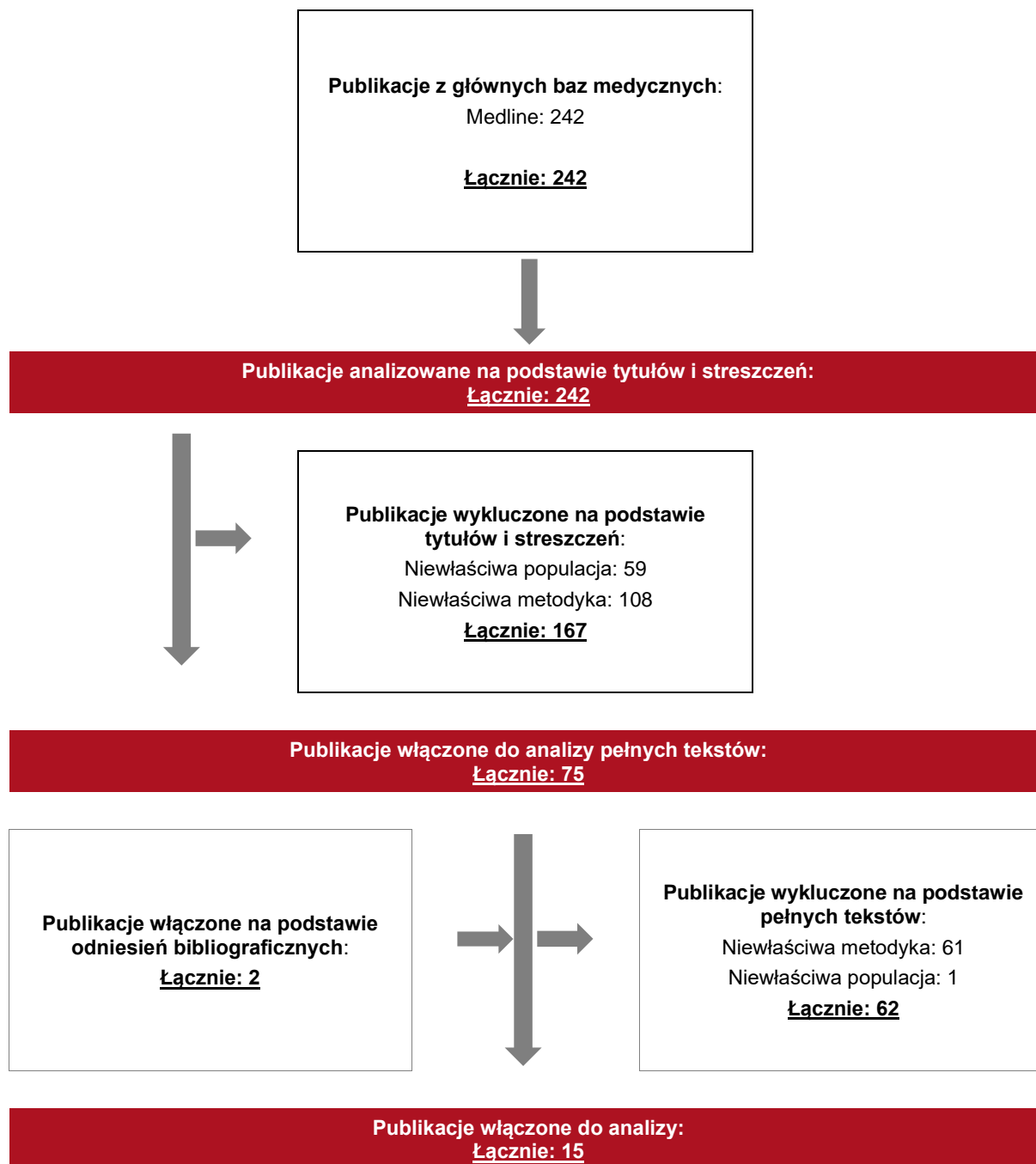
17.1.3. Selekcja badań

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 przedstawionym poniżej.

Rysunek 2.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu



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

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 242 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 75 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 15 publikacji do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 15 publikacji do oceny jakości życia chorych: *Barker 2021, Hendrix 2018, Woolacott 2007, Norlin 2020, Johansson 2018a, Johansson 2018b, Pickard 2017, Bottomley 2007, Pan 2011, Villacorta 2013, Knight 2012, Anis 2011, Sizto 2009, Shikar 2006* oraz *Igarashi 2018*.

W odnalezionych publikacjach przedstawiono, jaki wpływ na jakość życia ma odpowiedź na leczenie mierzona za pomocą skali PASI. Wszystkie badania opisane w odnalezionych publikacjach wykorzystują kwestionariusz EQ-5D do określenia jakości życia¹³ i dotyczą pacjentów z łuszczycą plackowatą¹⁴. Autorzy zdecydowali się przedstawiać wyniki jako wartości użyteczności albo zmiany użyteczności względem wartości przed podjęcia leczenia.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia oraz stany zdrowia chorych włączone do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

¹³ Wyjątek stanowi publikacja *Villacorta 2013*, w której wykorzystano metodę TTO (time-trade-off)

¹⁴ Wyjątek stanowi publikacja *Norlin 2020* (wszystkie typy łuszczycy, z czego w 87,5% przypadków to łuszczycy plackowata)

Tabela 25.

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

Najczęściej spotykanym punktem końcowym w starszych publikacjach (sprzed 2014 r.) było osiągnięcie przez pacjenta wyniku PASI 75. W związku z tym w analizach opisanych w publikacjach *Bottomley 2007*, *Villacorta 2013*, *Knight 2012* oraz *Shikhar 2006* nie szacowano użyteczności w rozbiciu na stany PASI 75-89, PASI 90-99 oraz PASI 100. Stan PASI 100, a więc całkowite wyleczenie, uwzględniono wyłącznie w publikacjach *Norlin 2020*, *Pickard 2017*, *Johansson 2018a* oraz *Johansson 2018b*.

W publikacjach *Norlin 2020* oraz *Shikhar 2006* uwzględniono dodatkowo rozróżnienie na pacjentów, których stan nie poprawia się względem stanu przed podjęciem leczenia (PASI 0).

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

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

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na łuszczycę plackowatą;
- ⊕ **interwencja:** bimekizumab;
- ⊕ [REDACTED]
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

17.2.2. 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 26.

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	Bimekizumab OR "UCB4940" OR "UCB-4940" OR "UCB 4940" OR "cdp4940" OR "cdp-4940" OR "cdp 4940"	72	120
#2	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 566 370	106 791
#3	#1 AND #2	3	3

Data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2022

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 27.

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	bimekizumab	2

Data ostatniego wyszukiwania: 13.04.2022

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.

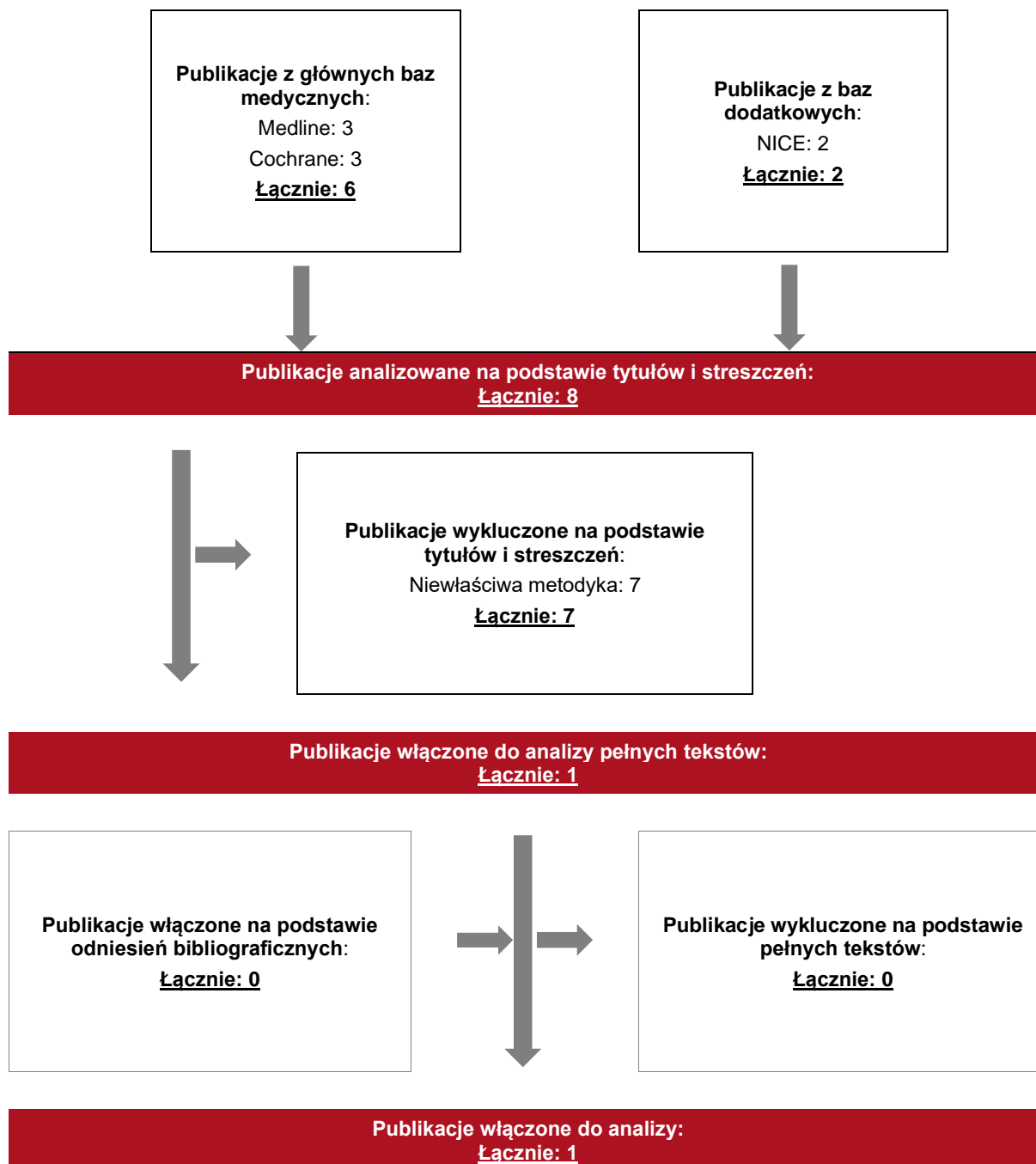
17.2.3. Selekcja badań

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 3.

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 8 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 3 publikacje;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 3 publikacje
- ⊕ w bazie NICE odnaleziono 2 publikacje

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację prezentującą wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* metodykę oraz wyniki odnalezionej analizy ekonomicznej opisano w ramach walidacji konwergencji (rozdział 13.2.) oraz dyskusji (rozdział 16.)

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

Tabela 28.
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 17.5.
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: ⊗ oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii ⊗ oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii	TAK, rozdział 10.1.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1.
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 10.1.
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d









Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. I 8. Oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 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
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. (w ramach analizy scenariuszy)
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 17.5.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
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. Liczba dorosłych chorych leczonych w ramach <i>Programu lekowego B.47</i> w latach 2017 – 2021 w podziale na stosowane terapie	27
Tabela 2. Udziały poszczególnych terapii w leczeniu dorosłych chorych w ramach <i>Programu lekowego B.47</i> w latach 2017 – 2021	27
Tabela 3. Udziały poszczególnych grup substancji czynnych w leczeniu dorosłych chorych w ramach <i>Programu lekowego B.47</i> w latach 2017 – 2021	28
Tabela 4. Prawdopodobieństwa skuteczności leczenia indukcyjnego wg przedziałów PASI – część 1	30
Tabela 5. Prawdopodobieństwa skuteczności leczenia indukcyjnego wg przedziałów PASI – część 2	31
Tabela 6. Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów w modelu – część 1	34
Tabela 7. Wartości użyteczności uzyskane przy pomocy kwestionariusza EQ-5D przyjęte dla poszczególnych stanów w modelu – część 2	34
Tabela 8. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	37
Tabela 9. Charakterystyka kosztowa leku Bimzelx® uwzględniona w analizie.....	39
Tabela 10. Dawkowanie oraz koszty komparatorów uwzględnionych w analizie (PLN)	39
Tabela 11. [REDACTED]	42
Tabela 12. [REDACTED]	43
Tabela 13. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	47
Tabela 14. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości.....	57
Tabela 15. [REDACTED]	63

Tabela 16.	[REDACTED]	64
Tabela 17.	[REDACTED]	65
Tabela 18.	[REDACTED]	66
Tabela 19.	[REDACTED]	67
Tabela 20.	Zestawienie kosztów i konsekwencji	69
Tabela 21.	Wyniki walidacji wewnętrznej – koszt całkowity (PLN)	73
Tabela 22.	[REDACTED]	75
Tabela 23.	Wyniki analizy kosztowej z opracowania [REDACTED]	83
Tabela 24.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych	86
Tabela 25.	[REDACTED]	89
Tabela 26.	Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	92
Tabela 27.	Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	92
Tabela 28.	Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań	97
Tabela 29.	[REDACTED]	100

Tabela 30.		
	103
Tabela 31.		
	106
Tabela 32.		
		
	109
Tabela 33.		
	112
Tabela 34.		
	115
Tabela 35.		
	118
Tabela 36.		
		
	121

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego.....26

Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia chorych w opisywanym wskazaniu87

Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą94

20. Bibliografia

Publikacja / Źródło danych	Referencje
Analiza kliniczna	[Redacted], Bimzelx® (bimekizumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackową o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Analiza kliniczna, MAHTA 2022
Analiza problemu decyzyjnego	[Redacted], Bimzelx® (bimekizumab) w leczeniu dorosłych chorych na łuszczycę plackową o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Analiza problemu decyzyjnego, MAHTA 2022
Anis 2011	Anis AH, Bansback N, Sizto S i in., <i>Economic evaluation of biologic therapies for the treatment of moderate to severe psoriasis in the United States</i> . J Dermatolog Treat. 2011 Apr;22(2):65-74.
Barker 2021	Barker J, Baker H, Nadeem A i in., <i>Health Economic Assessment of Optimal Biological Treatment for Moderate-to-Severe Psoriasis</i> . Clin Drug Investig. 2021 Nov;41(11):1011-1020.
Bottomley 2007	Bottomley JM, Auland ME, Morais J i in. <i>Cost-effectiveness of the two-compound formulation calcipotriol and betamethasone dipropionate compared with commonly used topical treatments in the management of moderately severe plaque psoriasis in Scotland</i> . Curr Med Res Opin. 2007 Aug;23(8):1887-1901.
ChPL Amgevita	Charakterystyka Produktu Leczniczego Amgevita
ChPL Bimzelx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Bimzelx®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/Bimzelx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 31.03.2022 r.)
ChPL Cimzia	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cimzia
ChPL Cosentyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cosentyx
ChPL Enbrel	Charakterystyka Produktu Leczniczego Enbrel
ChPL Ilumetri	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ilumetri
ChPL Remsima	Charakterystyka Produktu Leczniczego Remsima
ChPL Skyrizi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Skyrizi
ChPL Stelara	Charakterystyka Produktu Leczniczego Stelara
ChPL Taltz	Charakterystyka Produktu Leczniczego Taltz
ChPL Tremfya	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tremfya
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	[Redacted]

Publikacja / Źródło danych	Referencje
Dane GUS – tablice trwania życia	Tablice trwania życia GUS za 2020 r.
Dane NFZ	NFZ, Raport o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych (styczeń 2022 r.)
Dane NFZ (średni koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych)	NFZ, Komunikaty DGL – Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do stycznia 2022 r.
Dane przetargowe	[Redacted]
Fonia 2010	Fonia A, Jackson K, Lereun C i in., <i>A retrospective cohort study of the impact of biologic therapy initiation on medical resource use and costs in patients with moderate to severe psoriasis</i> . Br J Dermatol. 2010 Oct;163(4):807-16.
Hendrix 2018	Hendrix N, Ollendorf DA, Chapman RH i in., <i>Cost-Effectiveness of Targeted Pharmacotherapy for Moderate to Severe Plaque Psoriasis</i> . J Manag Care Spec Pharm. 2018 Dec;24(12):1210-1217.
Igarashi 2018	Igarashi A, Igarashi A, Graham CN i in., <i>Evaluating the cost-effectiveness of secukinumab in moderate-to-severe psoriasis: a Japanese perspective</i> . J Med Econ. 2018 Oct 26:1-9.
Iskandar 2016	Iskandar IYK, Ashcroft DM, Warren RB i in., <i>Patterns of biologic therapy use in the management of psoriasis: cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR)</i> . Br J Dermatol. 2017 May;176(5):1297-1307.
Johansson 2018a	Johansson EC, Hartz S, Kiri SH i in., <i>Cost-effectiveness analysis of sequential biologic therapy with ixekizumab versus secukinumab as first-line treatment of moderate-to-severe psoriasis in the UK</i> . J Med Econ. 2018 Aug;21(8):810-820.
Johansson 2018b	Johansson E, Nuñez M, Svedbom A i in., <i>Cost effectiveness of ixekizumab versus secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in Spain</i> . Clinicoecon Outcomes Res. 2018 Nov 12;10:747-759.
Kind 1999	Kind P, Hardman G, Macran S, <i>UK population norms for EQ-5D</i> , Working Papers 172chedp, Centre for Health Economics, University of York, 1999
Knight 2012	Knight C, Mauskopf J, Ekelund M i in., <i>Cost-effectiveness of treatment with etanercept for psoriasis in Sweden</i> . Eur J Health Econ. 2012 Apr;13(2):145-56.
NICE Bimekizumab	NICE, <i>Bimekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis [ID2692]</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/ta723/documents/committee-papers (data dostępu: 11.04.2022 r.)
NICE Brodalumab	NICE, <i>Brodalumab for treating moderate to severe plaque psoriasis [ID878]</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/ta511/documents/committee-papers (data dostępu: 11.04.2022 r.)

Publikacja / Źródło danych	Referencje
NICE Iksekizumab	<i>Ixekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis [ID904]</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/ta442/documents/committee-papers-3 (data dostępu: 11.04.2022 r.)
NICE Sekukinumab	<i>Secukinumab for treating moderate to severe plaque psoriasis</i> , https://www.nice.org.uk/guidance/ta350/documents/secukinumab-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-committee-papers2 (data dostępu: 11.04.2022 r.)
NICE technologie i appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2013, https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781 (data dostępu 30.03.2022 r.)
Norlin 2020	Norlin JM, Nilsson K, Persson U, Schmitt-Egenolf M, <i>Complete skin clearance and Psoriasis Area and Severity Index response rates in clinical practice: predictors, health-related quality of life improvements and implications for treatment goals</i> . Br J Dermatol. 2020 Apr;182(4):965-973.
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
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Pan 2011	Pan F, Brazier NC, Shear NH i in., <i>Cost utility analysis based on a head-to-head Phase 3 trial comparing ustekinumab and etanercept in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a Canadian perspective</i> . Value Health. 2011 Jul-Aug;14(5):652-6.
Pickard 2017	Pickard AS, Gooderham M, Hartz S, Nicolay C., <i>EQ-5D health utilities: exploring ways to improve upon responsiveness in psoriasis</i> . J Med Econ. 2017 Jan;20(1):19-27.
Program lekowy B.47	Program lekowy „Leczenie umiarkowanej i ciężkiej postaci łuszczyicy plackowatej (ICD-10: L40.0)” regulowany załącznikiem B.47 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r.
Reich 2021	Reich K., Warren R.B., Lebwohl M. i in., <i>Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis</i> , N Engl J Med 2021, 8;385(2):142-152
Reich 2021a	Reich K., Papp K.A., Blauvelt A. i in., <i>Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial</i> , Lancet 2021, 6;397(10273):487-498
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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shikar 2006	Shikar R, Willian MK, Okun MM, <i>The validity and responsiveness of three quality of life measures in the assessment of psoriasis patients: results of a phase II study</i> . Health Qual Life Outcomes. 2006 Sep 27;4:71.
Sizto 2009	Sizto S, Bansback N, Feldman SR i in., <i>Economic evaluation of systemic therapies for moderate to severe psoriasis</i> . Br J Dermatol. 2009 Jun;160(6):1264-72.
Sprawozdanie NFZ	Załączniki IV.3.2. do Uchwał Rady Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał w latach 2017 r. – 2021 r.
Statystyki NFZ	https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms (data dostępu: 01.04.2022 r.)

Publikacja / Źródło danych	Referencje
Strober 2021	Strober B., Asahina A., Mrowietz U. i in., <i>Bimekizumab response maintenance through two years of treatment in patients with moderate to severe plaque psoriasis who responded after 16 weeks: Interim results from the BE BRIGHT open-label extension trial</i> , Abstract presented at AAD Summer 2021
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
Villacorta 2013	Villacorta R, Hay JW, Messali A, <i>Cost effectiveness of moderate to severe psoriasis therapy with etanercept and ustekinumab in the United States</i> . Pharmacoeconomics. 2013 Sep;31(9):823-39.
Warren 2015	Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN i in., <i>Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR)</i> . J Invest Dermatol. 2015 Nov;135(11):2632-2640
Warren 2021	Warren R.B., Blauvelt A., Bagel J. i in., <i>Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis</i> , N Engl J Med 2021, 8;385(2):130-141
WHO	https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (data dostępu 30.03.2022 r.)
Woolacott 2006	Woolacott N, Hawkins N, Mason A i in., <i>Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review</i> . Health Technol Assess. 2006 Nov;10(46):1-233
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 lutego 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2022 r.
Wytyczne AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 43/2022/DGL Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe